

Análise da mortalidade por overdose no uso de opioides e dos fatores psicossociais relacionados

Samarone de Freitas Junior¹, Márcio Henrique Ferreira de Souza¹, Artur Valério Marques¹, Joaquim Pedro Figueira Marques¹, João Vitor Queiroz Costa¹; Marcela de Andrade Silvestre².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Buscar na literatura qual a correlação entre a overdose por uso de opioides e a mortalidade dos usuários dessa substância, analisando, concomitantemente, os principais determinantes sociais e psicológicos que estão ligados a esse desfecho. Revisão da literatura nas bases LILACS, MEDLINE e PUBMED, abordando as produções dos últimos cinco anos. Utilizou-se para a busca os descritores: combinações entre as seguintes palavras-chave, consideradas descritores no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) em português e inglês: Opioides (Opioids), Morfina (Morphine), Fentanil (Fentanyl), Codeína (Codeine), Adversos (Adverse), Efeitos Colaterais (Side Effects), Overdose (Overdose), Morte (death). Foram selecionados 20 artigos, que respondiam à questão norteadora “Qual a relação entre overdose por uso de opioides e os danos gerados ao paciente tanto psicossociais quanto em mortalidade”. Observou-se que há uma associação clara entre overdose e mortalidade. Além disso, tornou-se nítida a relação com a depressão e o uso de substâncias ilícitas entre os usuários de opioides que chegam no estado de overdose. Diante dos resultados e discussões é possível observar que há uma complexa interrelação entre uso de opioides, depressão, abuso de drogas ilícitas, overdose e morte. Contudo, mais estudos sobre o manejo adequado da dor e a identificação de condutas que não possuem evidências científicas devem ser realizados, afim de que se tenha um melhor prognóstico perante o uso/administração dos opioides.

Palavras-chave:

INTRODUÇÃO

O ópio é um líquido leitoso que escorre da "Papoula do Oriente" (*Papaver somniferum*) quando nela fazemos um corte. Dessa substância são fabricados uma série de medicamentos analgésicos, que podem tanto ser originados diretamente do ópio sem modificações como: a morfina e a codeína, contudo, também podem ser versões sintéticas dos opiáceos (Fentanil e Meperidina).

Esses analgésicos trazem como possíveis efeitos adversos: sedação, tontura, náusea, vômitos, constipação e depressão respiratória. Além disso, essas medicações possuem uma elevada capacidade de tornar seus usuários dependentes do seu consumo.

A terapia da dor por meio do uso de opioides tem registros milenares, papiros egípcios registravam o uso da planta para efeitos analgésicos (BENYAMIN et al., 2008). O primeiro livro de cirurgia do ocidente relata o uso do extrato da planta como analgésico em procedimentos (BENYAMIN et al., 2008). Ademais, é possível definir opioide tanto como compostos derivados do ópio (que é uma substância retirada da planta *Papaver somniferum*), como substâncias que interagem no receptor opioide, e são classificados como: endógenos, naturais, sintéticos e semissintéticos.

No entanto, apesar do uso dessas substâncias não ser algo novo para a medicina, nos últimos anos seu uso tem sofrido um grande aumento no mundo todo. Por ter capacidade de analgesia e ter um menor custo em relação a outros medicamentos, os opioides tem ganhado destaque em vários países e o seu uso exacerbado vem sendo questionado, uma vez que pode levar a desfechos catastróficos.

Internações pelo uso de opioides analgésicos subiram em 100% (CHENAF et al., 2019). Nos Estados Unidos o uso de opioides cresceu exponencialmente na última década e se tornou um problema alarmante de saúde pública (BOHNERT et al., 2018). Estima-se que durante o ano de 2017, mais americanos tenham morrido por overdose de opioides do que em toda a guerra do Vietnã (RASMUSSEN et al., 2019). Dessa maneira, opioides fortes, como fentanyl, tem protagonismo nos casos de morte por esse tipo de medicamento (CHENAF et al., 2019).

Esse cenário se deve muito à iatrogenia, associada a capacidade dessas drogas de causar dependência (KRELING et al., 2017), pois estudos comprovam muitas vezes a falta de cuidado durante a prescrição, prescrevendo-as até para grupos em que o uso de opioides é restrito (KRELING et al., 2017). É possível observar também a suscetibilidade dos profissionais de saúde que relatam ceder à coação dos pacientes mesmo quando cientes de que o pedido pode não ter como única intenção a interrupção da dor (KRELING et al., 2017; HAYES et al., 2019).

Além disso, os descuidados na administração dessas medicações podem acarretar várias complicações, envolvendo o vício e o impacto traumático na vida do paciente e complicações fisiológicas em vários órgãos. (BENYAMIN et al., 2008), sendo de fundamental importância reconhecer

a presença de efeitos adversos nos diferentes sistemas do organismo e a permanência de uma conduta adequada pensada e qualificada para cada faixa etária.

Desse modo, objetivou-se buscar na literatura qual a correlação entre a overdose por uso de opioides e a mortalidade dos usuários dessa substância, analisando, concomitantemente, os principais determinantes sociais e psicológicos que estão ligados a esse desfecho.

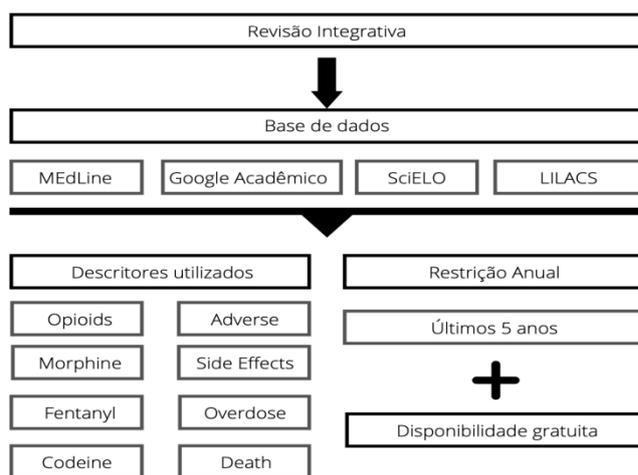
METODOLOGIA

Visando atingir os objetivos propostos, os seguintes passos do método da revisão integrativa da literatura foram seguidos: a identificação do problema (foi definido claramente o propósito da revisão), a busca da literatura (com a delimitação de palavras-chave, bases de dados e aplicação dos critérios definidos para a seleção dos artigos), a avaliação e a análise dos dados obtidos. Em cada artigo e documento, procuraram-se os aspectos que respondiam à pergunta central: *Qual a relação entre o uso de opioides e os danos gerados ao paciente tanto psicossociais quanto em mortalidade?*

A busca dos estudos ocorreu no período de fevereiro a abril de 2020. Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos em português, inglês e espanhol, publicados nos últimos 5 anos, que apresentassem em sua discussão considerações sobre o uso de opioides associado a mortalidade ou danos psicossociais gerados aos pacientes, indexados nas bases de dados *National Library of Medicine and National Institutes of Health* (PUBMED), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE).

Para a realização da busca, foram utilizadas combinações entre as seguintes palavras-chave, consideradas descritores no *Descritores em Ciências de Saúde* (DeCS) em português e inglês: Opioides (Opioids), Morfina (Morphine), Fentanil (Fentanyl), Codeína (Codeine), Adversos (Adverse), Efeitos Colaterais (Side Effects), Overdose (Overdose), Morte (death). Nesta busca foram identificados 70 artigos científicos na base de dados LILACS e 102 artigos na base PUBMED e 85 artigos na base MEDLINE.

Foi realizada a leitura exploratória dos resumos e então selecionados dez artigos na base LILACS, oito na base MEDLINE e vinte artigos na base PUBMED que foram lidos na íntegra. Após a leitura analítica destes artigos, 20 foram selecionados como objeto de estudo, por apresentarem aspectos que respondiam à questão norteadora, e a análise do conteúdo permitiu a organização dos dados em categorias temáticas.



RESULTADOS

Como desfecho do uso de opiáceos, pode ser observado a questão do desenvolvimento de um quadro de depressão, sendo que um estudo de coorte com 3 grandes populações: Veterans Health Administration (VHA), Baylor Scott & White Health (BSWH) e Henry Ford Health System (HFHS), proporcionou essa análise. Cada população foi subdividida em três grupos: uso de 1-30 dias, 30-90 e mais de 90 dias. No coorte, foi excluído quem já tinha depressão e também pessoas que tiveram crise de abuso durante a redução gradativa do uso durante 2 anos até o rompimento com o opioide (desintoxicação) (SCHERRER et al., 2016). Nessa coorte, bem como em outros estudos, se estabelece uma nítida relação entre a duração do tratamento e o desenvolvimento de casos de depressão, que torna os pacientes mais suscetíveis a desenvolverem um quadro de abuso de substâncias (SCHERRER et al., 2016). Com esse abuso, torna-se maior a probabilidade de desenvolvimento de uma overdose e conseqüentemente o óbito.

Em adição, é possível analisar o desfecho em caráter abusivo de opioides e o desdobramento para com outras drogas lícitas e/ou ilícitas não prescritas. Um estudo retrospectivo com amostra de 53.187 veteranos de guerra avalia o uso prolongado de opioides, com a manutenção da dose e aumento das dosagens. Nesse estudo, é notório o abuso de opioides associado ao abuso de drogas não prescritas como álcool, cocaína, maconha e outras (HAYES et al., 2019). Quadros de caráter abusivo podem evoluir para quadros de overdose, sendo que a associação com o álcool corresponde a 12% das mortes por overdose (DASGUPTA et al., 2016).

Dos 840.606 pacientes elegíveis com diagnóstico de dor crônica nos 90 dias após a primeira prescrição de opioide, a taxa bruta de risco (FC) de eventos de overdose não intencional durante o período do estudo foi mais de 2,5 vezes maior para pessoas que iniciaram terapia com opióides de ação prolongada (35 por 10.000 pessoas / ano) em comparação com pessoas que iniciaram terapia com opioides de ação curta (14 por 10.000 pessoas-ano) (FOX et al., 2018)

Esses achados indicam que os pacientes após o uso dos opioides apresentam um perfil muito mais suscetível a ter incidentes de overdose ou de consumir dosagens altas sem prescrição médica desses medicamentos. Assim, torna-se fácil a associação entre o uso de opioides em maior dose com a overdose e consequente mortalidade, uma vez que, como já relatado, os estudos apontam uma maior probabilidade de abuso de outras drogas ilícitas, ou lícitas, por pessoas que já tiveram o contato com a dose máxima dos analgésicos opioides; assim, é fato que a probabilidade de overdose aumenta significativamente, além de que, indiretamente, relaciona-se o uso da dose máxima com uma maior mortalidade.

Em análise do desfecho de caráter mais grave, a literatura traz a questão da mortalidade como pior cenário. Nos Estados Unidos nos últimos 15 anos ocorreram 335.123 mortes relacionadas ao uso de opioides. Ocorreu um aumento de 345% de 2001 para 2016 e a idade média foi de 40 anos (GOMES et al., 2018). Em outros países como a França entre 2004 e 2017 o aumento na mortalidade foi de 146% (CHENAF et al., 2019). Além disso, em populações menores estudadas, como a de usuários de opioides da Carolina do Norte os dados de mortalidade relatados foram de 629 mortes dentre essa população (DASGUPTA et al., 2016). Sobre os padrões de prescrição mais associados a dados de mortalidade, não foi relatada diferença entre o uso diário de opioides e o uso “quando necessário” e as taxas de mortalidade. No entanto há uma significativa relação entre o uso da dose máxima e a mortalidade por overdose de opioides. Um estudo de coorte feito nos Estados Unidos, com veteranos do serviço de saúde, envolveu uma amostra de 154.684 pessoas. Concluiu-se que apesar de existirem diferenças em relação à forma de uso da dose máxima, há uma grande relação entre uso da dose máxima e morte por overdose causada por opioides, uma vez que se percebeu uma menor mortalidade geral entre as pessoas que não utilizavam a dose máxima (BOHNERT et al., 2018). Os dados de overdose e de mortalidade mostram que tanto o uso prolongado com a dose máxima que pode ser prescrita pelos médicos diariamente, quanto o uso da dose máxima, somente quando necessário, não levam a diferentes taxas de mortalidade por overdose; por outro lado, apesar desse dilema, os estudos não descartam a hipótese de que o uso da dose máxima que pode ser prescrita, independente da forma de uso dessa dose, leva a uma maior mortalidade em relação a um uso de doses menores. Ainda nesse contexto, percebeu-se, contraditoriamente, que em relação às pessoas que usavam analgésicos opioides para o controle da dor cancerígena, houve uma maior mortalidade (isto é, estatisticamente significativa) entre os que usavam as doses máximas somente quando necessário, enquanto que as pessoas que usavam a dose máxima prescrita diariamente, tiveram uma menor mortalidade. Com isso, foi possível perceber que tanto a dose, quanto a forma de uso do opioide, pode interferir no desfecho para cada paciente em específico (BOHNERT et al., 2018).

Também foram relatados casos em que é possível observar a iatrogenia, na qual foi notada a exacerbada prescrição de Diazepina associado ao uso de opióides causando exacerbada deficiência respiratória (DASGUPTA et al., 2016), essa combinação de medicamentos foi percebida em

61.4% das mortes por overdose de opióides e foi prescrito juntamente com opioides em 80% dos casos (DASGUPTA et al., 2016). Outro estudo, confirmando esse relato, notou que em uma população de 315.428 usuários de planos de saúde nos EUA, viu-se uma aumento de 88,7% da coprescrição de benzodiazepinas juntamente ao opioide entre os anos de 2001 a 2013 (SUN et al., 2017).

Além disso, como análise de um fator interno, investigou-se a conduta da equipe de saúde de quatro hospitais de Londrina no Paraná (2012) e foram identificados pacientes usuários de drogas e esses pacientes recebem duas vezes com mais frequência prescrição de opioides na modalidade “se necessário”. Sendo também relatado que esses pacientes podem usar de mecanismos de coerção para receber maiores dosagens dos medicamentos, pois são agressivos, inquietos, ansiosos, comportamentos nitidamente não percebidos nos não usuários de drogas, portanto, partindo de caracteres subjetivos, a equipe relata que prescrevia as medicações porque não queria correr o risco de não estar medicando uma possível dor grave. (KRELING et al., 2017). Esse pouco cuidado na prescrição e administração de opioides foi também abordada, mostrando que os erros com opioides representam 32% de todos os erros de medicações (HENEKA et al., 2018), esses erros em 33% dos casos leva a danos ao paciente que necessitam de intervenção clínica como consequência direta do erro (HENEKA et al., 2018),

Apesar do dilema relatado entre negar o opioide ao paciente e talvez não sanar uma dor representar um grande fardo para os profissionais de saúde (GOMES et al., 2018), situações como essas, relatadas em que a prescrição ocorre sem muito discernimento podem provocar consequências imensuráveis para a vida do paciente, como o óbito. Além disso, padrões de prescrição como associar opioides com benzodiazepinas que ocorre em 80% das prescrições (DASGUPTA et al., 2016) coloca em risco pacientes devido à alta taxa de overdoses em que os dois medicamentos estão associados, além de que a depressão respiratória exacerbada causada por essa combinação é de conhecimento público (DASGUPTA et al., 2016), mas essa consequência parece ser ignorada pelos médicos.

Os resultados desses estudos evidenciam cenários/desfechos que decorrem de fatores sociais e psicológicos e dialogam com a recente problemática da escalada do uso indevido, não protocolado e subjetivo de produtos derivados do ópio (extraído da planta *Papaver somniferum*) no manejo do tratamento da dor.

CONCLUSÃO

Face aos resultados e discussões é possível observar que o uso dos opioides tem uma relação direta com desfechos: depressão, abuso de drogas ilícitas, overdose e morte. Todos esses quadros, como consequências do tempo de exposição, altas dosagens e condutas errôneas (iatrogenia), haja visto que a questão subjetiva da identificação da dor pela equipe de saúde contribui para uma prescrição superestimada ou subestimada.

Esses cenários, durante e pós uso dos opioides tem como principal consequência a overdose, sendo o achado de maior prevalência nos artigos selecionados, a mortalidade como consequência. Face ao exposto, mais estudos sobre o manejo adequado da dor e a identificação de condutas que não possuem evidências científicas devem ser realizados, para a ocorrência de um melhor prognóstico perante o uso dos opioides e a não permanência de desfechos atamancados, como os identificados nesta revisão integrativa.

REFERÊNCIAS

AMSTERDAM, J.; BRINK, W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe. **Current Drug Abuse Review**, v.8, p.3-14, 2015.

BENYAMIN, R.; et.al. Opioid Complications and Side Effects. **Pain Physician Journal**, v.11, p.105-120, 2008.

BOHNERT, A.S.B.; et.al. Association Between Opioid Prescribing Patterns and Opioid Overdose-Related Deaths. **JAMA**, v. 305, n.13, p. 1315-1321, 2011.

CAJAZEIRO, J.M.D.; et.al. Toxicologia e profissionais de saúde: uso abusivo e dependência. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.22, n.2, p.153-157, 2012.

CASTRO, M.C.F.Z; et.al. Perfil da indicação de analgésicos opióides em recém-nascidos em ventilação pulmonar mecânica. **Jornal de Pediatria**, v.79, n.1, p.41-48, 2003.

CHENAF, C.; et.al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity–mortality. **European Journal of Pain**, v.23, p. 124 -134, 2019.

DASGUPTA, N.; et.al. Cohort Study of the Impact of High-Dose Opioid Analgesics on Overdose Mortality. **Pain Med**, v.17, n.1, p. 85-98, 2016.

DAUDT, A.W.; et.al. Opióides no manejo da dor - uso correto ou subestimado? Dados de um hospital universitário. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.44, n.2, p.106-110, 1998.

FOX, L.M.; et.al. Risk Factors for Severe Respiratory Depression from Prescription Opioid Overdose. **HHS**, v.113, n.1, p.59-66, 2018.

GOMES, T.; et.al. The Burden of Opioid-Related Mortality in the United States. **JAMA**, v.1, n.2, p.1-6, 2018.

HAYES, C.J.; et.al. Impact of opioid dose escalation on the development of substance use disorders, accidents, self-inflicted injuries, opioid overdoses and alcohol and non-opioid drugrelated overdoses: a retrospective cohort study. **Society for the Study of Addiction**, p.115, 2019.

HENEKA, N.; et.al. Opioid errors in inpatient palliative care services: a retrospective review. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v.8, n.2, p.175-179, 2018.

- KRAYVHETE, D.C.; SIQUEIRA, J.T.T; GARCIA, J.B.S. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part II. Use in children and the elderly. **Revista Dor**, v.15, n.1, p.65-69, 2014.
- KRAYVHETE, D.C.; SIQUEIRA, J.T.T; GARCIA, J.B.S. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part IV. Adverse opioid effects. **Revista Dor**, v.15, n.3, p.215-223, 2014.
- KRELINGL, M.C.G.; MATTOS-PIMENTAL, C.A. Administração de analgésicos opioides em pacientes com suspeita de uso de drogas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, n.2, p. 626-632, 2017.
- KULKAMP, I.C.; BARBOSA, C.G.; BIANCHINI, K.C. Percepção de profissionais da saúde sobre aspectos relacionados à dor e utilização de opióides: um estudo qualitativo. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.13, p.721-731, 2008.
- LEAL, P.C.; et.al. Hiperalgisia Induzida por Opioides (HIO). **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.60, n.6, p.639-647, 2010.
- MIECH, R.; et.al. Prescription Opioids in Adolescence and Future Opioid Misuse. **PEDIATRICS**, v.136, n.5, p. 1169-1177, 2015.
- MILLER, M.; et.al. Prescription Opioid Duration of Action and the Risk of Unintentional Overdose Among Patients Receiving Opioid Therapy. **JAMA**, v.175, n.4, p.608-615, 2015.
- MONJE, B.; et.al. Tendências no consumo hospitalar de analgésicos após a implantação de plano de melhoria do controle da dor. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v.69, n.3, p.259-265, 2019.
- RAY, W.A.; et.al. Prescription of Long-Acting Opioids and Mortality in Patients With Chronic Noncancer Pain. **JAMA**, v.315, n.22, p. 2415-2423, 2016.
- RIBEIRO, H.S.S.; COSTA, J.M. Acompanhamento farmacoterapêutico de idosos em uso de analgésicos opioides em um hospital de ensino. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v.6, n.1, p.18-23, 2015.
- SCHERRER, J.F.; et.al. Prescription Opioid Duration, Dose, and Increased Risk of Depression in 3 Large Patient Populations. **ANNALS OF FAMILY MEDICINE**, v.14, n.1, p.54-62, 2016.
- SUN, E.C.; et.al. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. **BMJ**, v.356, p.1-7, 2017.
- ZEDLER, B.; et.al. Risk Factors for Serious Prescription Opioid-Related Toxicity or Overdose among Veterans Health Administration Patients. **Pain Medicine**, v.15, p.1911-1929, 2014.