

IDENTIFICAÇÃO DE OCORRÊNCIA DE HIPONATREMIA EM IDOSOS HOSPITALIZADOS EM USO DE OPIOIDES FRACOS

Fernanda Alice Tanimoto¹
Pollyanna Evelyn Ferreira Freitas²
Henrique Cerqueira Guimaraes²
Josiane Moreira da Costa³

RESUMO

Introdução: O uso de analgésicos opióides é uma prática comum na clínica e idosos são mais sensíveis a doses habituais desses analgésicos. Sabe-se que seu uso pode levar ao desenvolvimento de hiponatremia, porém existem poucos estudos sobre esse tema. **Objetivo:** Identificar a ocorrência de hiponatremia em idosos hospitalizados em uso de tramadol ou codeína. **Métodos:** Foram incluídos nesse estudo, pacientes acima de 60 anos, internados no período de janeiro a dezembro de 2013, que tiveram prescrição de tramadol ou codeína, e que possuíam exame de sódio sérico antes do início do uso do medicamento e até 24 horas após o término do tratamento. Os dados foram coletados por consulta em prontuário eletrônico, seguido de geração de relatório informatizado contendo: idade, sexo, motivo de internação, opioide em uso, período de uso, data de realização do exame de hiponatremia, e resultados. Foram criados dois grupos: pacientes que utilizaram codeína e os que fizeram uso do tramadol. A análise estatística foi utilizada para identificação do risco relativo (RR), por meio da razão de incidência de ocorrência de hiponatremia em cada grupo, após o início do uso do opioide. **Resultados:** 77 pacientes foram inseridos no estudo, sendo que 52 utilizaram o medicamento codeína, e 25 utilizaram tramadol. O tempo médio de internação foi de 23,95 dias. O RR de ocorrência de hiponatremia entre os grupos, com intervalo de confiança de 95%, foi de 1.1886 (IC: 0.5751-2.4565; P: 0,6409). **Conclusões:** Não identificou-se diferença estatisticamente significativa no cálculo do RR para ocorrência de hiponatremia entre os grupos.

Palavras chave: idosos, hiponatremia, codeína, tramadol.

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida da população mundial está associado com a elevação da frequência de doenças crônico-degenerativas e afecções traumáticas e infecciosas, muitas vezes acompanhada de processos dolorosos^{1,2}. No manejo farmacológico da dor moderada e intensa, o uso de analgésicos opióides é uma prática comum na clínica³. Esses medicamentos são definidos como fármacos com ação semelhante à morfina incluindo substâncias naturais, semi-sintéticas e sintéticas, todas com ação sobre receptores opióides⁴.

Os analgésicos opióides agem mimetizando substâncias endógenas denominadas endorfinas, que possuem diversas funções, dentre elas, inibição das respostas aos estímulos dolorosos, modulação das funções gastrointestinais, endócrinas e autonômicas, além de influência nas respostas emocionais e cognitivas⁵. Esses medicamentos também são classificados pelo ISMP (Instituto para a Prática Segura de Medicamentos)⁶ como medicamentos potencialmente perigosos, que são definidos como aqueles que possuem elevado risco de provocar danos graves aos pacientes em decorrência de erros na utilização⁶.

Ao considerar as alterações fisiológicas da senescência, entende-se que indivíduos idosos freqüentemente são mais sensíveis a doses habituais desses analgésicos, quando comparados a pacientes jovens³. Os eventos adversos mais comumente observados em decorrência do uso de opióides são: sonolência, confusão mental, disforia, constipação

intestinal, náusea, hipotensão postural, e retenção urinária³. Ressalta-se que a ocorrência de taquicardia, depressão respiratória, confusão e *delirium* também podem ocorrer, o que torna o uso desses medicamentos permeado de receios, por parte dos profissionais, em prescrever e ou administrar medicamentos dessa classe pelo medo de que o paciente desenvolva dependência^{7,8}.

A hiponatremia decorrente do uso de opióides fracos, como tramadol e codeína, é um evento adverso observado na prática clínica e ainda pouco estudado^{9,10,11,12}. Definida como uma concentração de sódio sérico inferior aos limites considerados normais, sendo para a maioria dos laboratórios, inferior a 135 mEq/L^{13,14}, a hiponatremia pode levar a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, e prolongamento do tempo de internação, o que pode acarretar em aumento dos custos, e mortalidade¹⁴. O desequilíbrio osmótico provocado por esta condição clínica promove influxo de água para o compartimento intracelular, sendo que a ocorrência deste fenômeno no sistema nervoso central, justifica a preponderância de sintomas neurológicos nos pacientes com hiponatremia¹⁴.

O tramadol é um análogo sintético da codeína com ação agonista μ^3 , sendo que na literatura internacional, existem alguns relatos de casos de hiponatremia induzida por opióides fracos, principalmente tramadol^{10,11,12}. Em relação à hiponatremia induzida pela codeína, ainda não há estudos conclusivos que comprovem a fisiopatologia de tal evento adverso^{9,19}. Sabe-se que opióides agonistas de receptor μ podem

1 Fundação Hemominas
2 Hospital Risoleta Tolentino
Neves
3 Universidade Federal de Minas
Gerais

Recebido: 12/07/2017
Revisado: 14/03/2018
Aceito: 23/03/2018

Como Citar Este Artigo:
Tanimoto FA, Freitas PEF,
Guimaraes HC e Costa JM.
Identificação de Ocorrência
de Hiponatremia em Idosos
Hospitalizados em uso de
Opioides Fracos. Rev. Bras.
Farm. Hosp. Serv. Saúde, 9(1):
1-5, 2018.

DOI: 10.30968/rbfhss.2018.091.002

Autor Correspondente:
Josiane Moreira da Costa
Universidade Federal de Minas
Gerais
Av. Presidente Antônio Carlos,
6627, Campus Pampulha, Belo
Horizonte. CEP 31270-901.
MG - Brasil.
josycosta2@yahoo.com.br

estimular a secreção de hormônio antidiurético e dessa forma levar ao desenvolvimento de hiponatremia^{14,5}. Outra possibilidade para a ocorrência de hiponatremia seria o estímulo a maior liberação de serotonina, que estimularia a secreção do hormônio antidiurético¹⁵.

Diante da escassez de estudos sobre o uso de opióides, sobretudo o tramadol, e a ocorrência de hiponatremia, o presente estudo buscou investigar e comparar a frequência de ocorrência deste evento com o uso de tramadol e codeína em idosos hospitalizados.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte com coleta de dados retrospectivos¹⁶ sobre a ocorrência de hiponatremia em pacientes idosos hospitalizados em uso de tramadol e codeína.

O estudo foi realizado em um hospital universitário de nível terciário, inserido na rede municipal de saúde de Belo Horizonte, MG, localizado na região norte desse município. Atualmente, a instituição é composta por 316 leitos, possui sistema informatizado de gestão e prontuário médico eletrônico. A dispensação de medicamentos também ocorre por meio do sistema informatizado de gestão, que é efetuada por rastreamento via código de barras.

Foram incluídos pacientes acima de 60 anos, que foram internados no período de janeiro a dezembro de 2013, receberam prescrição dos analgésicos opióides, tramadol ou codeína e que possuíam exame de sódio sérico antes do início e durante o uso do medicamento opióide, sendo esse dado laboratorial acompanhado até 24 horas após o término do tratamento. Caracterizou-se como critério de exclusão, o uso de mais de um analgésico opióide ao mesmo tempo. A inexistência da realização da mensuração de sódio sérico antes e ou após o início do uso do opióide foram critérios de inclusão por possibilitarem a análise do desfecho.

A mensuração de sódio realizada na instituição ocorreu por meio do método eletrodo seletivo, sendo os valores de referência da normalidade aqueles dentre 135 e 145 mEq/L. Desse modo, considerou-se como hiponatremia, mensurações abaixo de 135mEq/L, e hiponatremia grave valores inferiores a 125mEq/L.

A coleta dos dados foi realizada por meio de consulta em prontuários eletrônicos, seguido de geração de relatório informatizado com as informações de interesse dos pacientes em estudo: registro de utilização dos medicamentos codeína ou tramadol, idade, sexo, resultado de exame de sódio sérico. Os dados foram coletados por uma farmacêutica residente do serviço de Farmácia Clínica da instituição, previamente treinada. O treinamento foi realizado por uma preceptora com experiência em coleta de dados para pesquisa científica, que supervisionou todo o processo, e teve durabilidade de cerca de duas horas.

Os pacientes foram subdivididos em dois grupos: os que utilizaram codeína, e os que fizeram uso do tramadol, seguido de identificação de registro

de mensuração de sódio sérico antes do uso do opióide. As informações de todo o período de internação foram investigadas com o intuito de identificar a ocorrência de mensuração de sódio sérico durante o uso do opióide, ou até 24 horas após o término do uso do opióide. Os dados foram registrados em planilha do programa Microsoft Excel[®]. Os pacientes foram codificados, e os resultados da mensuração de sódio sérico classificados como normal, ocorrência de hiponatremia (inferior à 135 mEq/L) e hiponatremia severa (concentrações séricas de sódio menor que 125 mEq/L). Para melhor caracterização dos grupos, optou-se por identificar a ocorrência de hiponatremia em cada grupo, conforme o sexo dos pacientes.

A partir da identificação da incidência de hiponatremia nos grupos codeína e tramadol, separadamente, calculou-se a razão de incidência por meio da utilização do programa medcalc, disponível em <https://www.medcalc.org>¹⁷. Para descrição do perfil dos participantes, foram consideradas as variáveis Código Internacional de Doenças (CID), registrados no momento da internação, idade e tempo médio de internação. Para caracterização dos grupos e análise estatística bivariada, considerou-se o analgésico opióide em uso, resultados laboratoriais de mensuração de sódio sérico antes e após o início do uso do opióide. As apresentações dos medicamentos disponíveis na instituição em estudo são codeína comprimido de 30mg, e tramadol solução oral com 100mg/mL, e solução injetável com 50mg/mL.

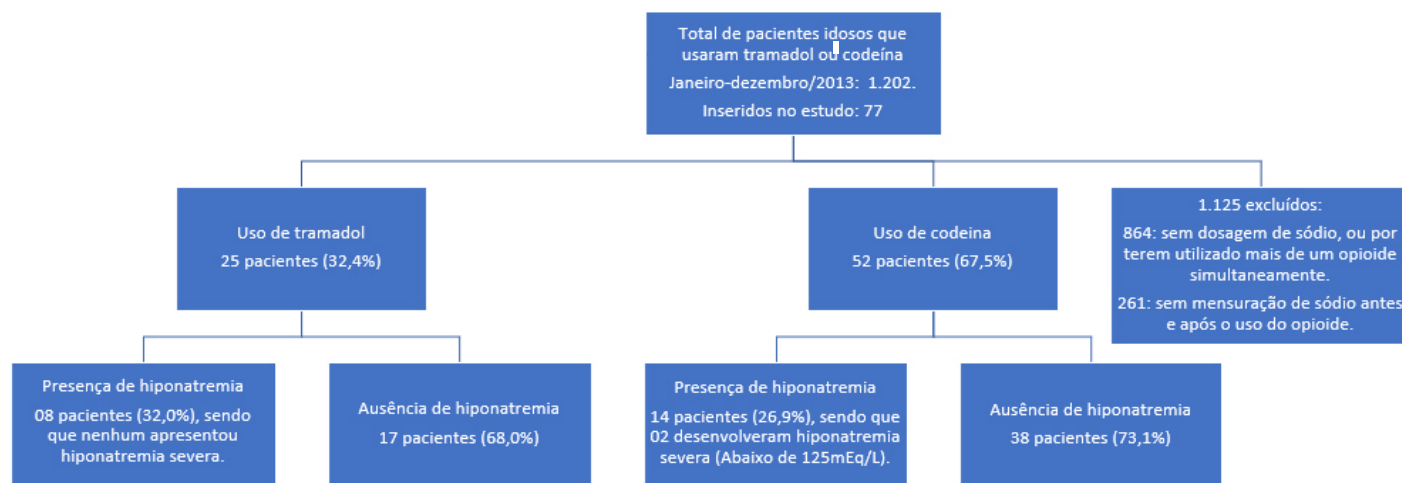
O presente estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética do Hospital de ensino do presente estudo e da Universidade Federal de Minas Gerais, recebendo os pareceres registrados sob os números 364.228 e 42681215.5.0000.5149, respectivamente

RESULTADOS

No período em estudo, 1202 pacientes idosos utilizaram os analgésicos codeína ou tramadol na instituição, sendo que desses, 864 foram excluídos por não terem realizado dosagem de sódio ou por terem utilizado mais de um analgésico opióide ao mesmo tempo. Desse modo, 338 pacientes utilizaram apenas um opióide fraco e realizaram mensuração de sódio plasmático, sendo que desses, 77 possuíam mensuração de sódio plasmático antes e após o início do uso do opióide. Desse modo, 77 pacientes foram inseridos no estudo, permitindo a identificação do desfecho, sendo que 52 utilizaram o medicamento codeína (comprimido de 30mg) e 25 utilizaram tramadol (solução oral 100mg/mL ou solução injetável 50mg/mL). O tempo médio de internação dos pacientes inseridos no estudo foi de 23,9 dias. A idade média no grupo em uso da codeína foi de 72 ± 8,7 anos, sendo de 71,5 ± 8,6 anos no grupo em uso do tramadol.

A figura 01 especifica sobre os sujeitos inseridos no estudo, e identificação daqueles com ocorrência de hiponatremia.

Figura 01: Fluxograma sobre captação e inclusão dos sujeitos no estudo



A tabela 01 apresenta a classificação CID dos sujeitos envolvidos no estudo, onde identifica-se a predominância das doenças do aparelho circulatório em ambos os grupos.

Em relação à ocorrência de hiponatremia, identificou-se que 32% dos pacientes que utilizaram tramadol desenvolveram hiponatremia, sendo

26,9% no grupo codeína.

A tabela 02 especifica com melhor detalhamento o sexo, idade e o valor de mensuração do sódio plasmático utilizada para identificação da hiponatremia naqueles sujeitos em que esse distúrbio iônico foi identificado.

Tabela 01: Classificação Internacional de Doenças no momento da internação, no grupo de pacientes que utilizaram codeína e tramadol

Intervalo do Código CID	Descrição CID	Codeína		Tramadol	
		n	%	n	%
E00-E90	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	1	1,9	2	8,0
F00-F99	Transtornos mentais e comportamentais	0	-	1	4,0
I00-I99	Doenças do aparelho circulatório	32	61,5	9	36,0
J00-J99	Doenças do aparelho respiratório	2	3,9	2	8,0
K00-K93	Doenças do aparelho digestivo	0	-	2	8,0
L00-L99	Doenças da pele e do tecido subcutâneo	4	7,7	2	8,0
M00-M99	Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	2	3,9	0	0
N00-N99	Doenças do aparelho geniturinário	2	3,9	0	0
R00-R99	Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	2	3,9	1	4,0
S00-T98	Lesões, envenenamentos e algumas outras conseqüências de causas externas	7	13,5	6	24,0

Tabela 02: Resultado de sódio sérico dos pacientes que apresentaram hiponatremia, antes e após a utilização de opióide. fraco (codeína e tramadol)

Grupo Codeína						
Código do paciente	Sexo	Idade	Mensuração do sódio sérico até 24 horas antes da introdução do opióide	Mensuração do sódio sérico até 24 horas após suspensão do opióide	Classificação do resultado de sódio sérico após uso do opióide	
1	F	96	145,0	124,0	Hiponatremia severa	
2	M	67	141,0	133,0	Hiponatremia	
3	M	76	140,0	134,0	Hiponatremia	
4	M	69	139,0	132,0	Hiponatremia	
5	F	78	138,0	132,0	Hiponatremia	
6	M	70	138,0	132,0	Hiponatremia	
7	M	81	139,0	134,0	Hiponatremia	
8	F	84	139,0	134,0	Hiponatremia	
9	M	84	141,0	121,0	Hiponatremia severa	
10	F	77	138,9	134,0	Hiponatremia	
11	F	61	137,2	129,0	Hiponatremia	
12	M	63	137,0	133,9	Hiponatremia	
13	M	63	138,0	131,0	Hiponatremia	
14	M	66	137,8	131,7	Hiponatremia	
15	M	66	140,0	133,0	Hiponatremia	
16	F	62	143,0	128,7	Hiponatremia	
17	M	86	136,0	131,7	Hiponatremia	
Grupo Tramadol						
Código do paciente	Sexo	Idade	Mensuração do sódio sérico até 24 horas antes da introdução do opióide	Mensuração do sódio até 24 horas após suspensão do opióide	Classificação do resultado de sódio sérico após uso do opióide	
1	F	66	136,0	134,0	Hiponatremia	
2	F	78	140,0	131,0	Hiponatremia	
3	M	76	137,0	127,0	Hiponatremia	
4	F	82	139,0	131,0	Hiponatremia	
5	M	70	139,5	134,7	Hiponatremia	
6	F	70	141,0	133,0	Hiponatremia	
7	M	85	141,0	133,0	Hiponatremia	
8	M	61	136,4	128,7	Hiponatremia	

M: Masculino ; F: Feminino

Os casos de hiponatremia grave (menor que 125mEq/L) foram detectados somente no grupo que utilizou codeína, cuja incidência foi de 0,04.

Ao avaliar o risco relativo (RR) de ocorrência de hiponatremia entre os grupos, considerando um intervalo de confiança de 95%, identificou-se um RR de 1.1886(IC: 0.5751-2.4565; P: 0,6409), sem, contudo, significância estatística.

DISCUSSÃO

Não se observou diferença estatisticamente significativa na análise do risco de incidência de ocorrência de hiponatremia no grupo em uso de tramadol em relação ao grupo codeína. Desse forma, no presente estudo não identificou-se que idosos hospitalizados em uso de tramadol apresentaram maior risco de apresentarem hiponatremia quando comparados aos que utilizaram o medicamento codeína.

Entretanto, ao analisar os valores da incidência de ocorrência de hiponatremia entre os grupos, identifica-se uma média de incidência de 29,45%, o que sugere não só que a ocorrência de hiponatremia foi frequente na população em estudo, mas também que esse evento seja monitorado em ambos os grupos.

A prevalência da hiponatremia é maior em grupos que apresentam maior fragilidade, como hospitalizados, pacientes idosos e em peri-operatório com fratura. Além disso, a ocorrência de múltiplas comorbidades, uso de polifarmácia e risco aumentado de desidratação são fatores que também contribuem para a ocorrência da hiponatremia¹⁸.

Dentre as principais causas de desequilíbrios eletrolíticos, principalmente a hiponatremia, estão os medicamentos. Eles podem afetar a homeostasia (equilíbrio água e íons) ou aumentar a secreção do hormônio antidiurético (ADH). As principais classes medicamentosas que tem a hiponatremia como reação adversa são: antipsicóticos, antidepressivos e opióides¹⁹.

Os casos de hiponatremia grave foram evidenciados somente no grupo codeína (prevalência = 0,04). Nessas situações, casos de hiponatremia grave ($Na < 125$ mEq/L), o paciente pode apresentar sintomas neurológicos que podem resultar em complicações como por exemplo, encefalopatia, edema pulmonar não cardiogênico, convulsões, coma, e morte¹⁸. Portanto, entende-se que, mediante necessidade clínica dos pacientes, faz-se necessário a reposição imediata de íons e a avaliação do agente causador da reação para que sejam tomadas as medidas cabíveis.

Também identificou-se um considerável número de pacientes que foram excluídos do estudo pela não identificação da realização do monitoramento sérico do sódio. Esse dado sugere a necessidade de implementação de ações direcionadas à sensibilização dos profissionais de saúde sobre a necessidade de realização do monitoramento do sódio sérico nos indivíduos que apresentam maior risco de ocorrência desse evento clínico indesejável, como idosos, e aqueles em uso de medicamentos potencializadores de hiponatremia.

Uma pesquisa anteriormente realizada no hospital em estudo identificou maior prevalência de uso dos opióides fracos pelos idosos hospitalizados atendidos em um serviço de farmácia clínica, sendo predominante o uso do tramadol (55,9% do total)²⁰. Esse dado também aponta para o frequente uso de opióides na população em estudo, e necessidade de monitoramento. Nesse caso, entende-se que o farmacêutico clínico também deva atuar de forma a alertar os demais profissionais de saúde sobre a importância do monitoramento do sódio sérico em pacientes de maior risco.

Ao avaliar a principal causa de internação através do CID-10, apesar do presente estudo não permitir extrapolação dos dados, verifica-se que em ambos os grupos as doenças do aparelho circulatório foram predominantes. Sabe-se que as doenças do aparelho circulatório estão entre as principais causas de internação e mortalidade na população mundial, principalmente entre os idosos. Cerca de 40% dos idosos com idades entre 65-74 anos e 60% acima de 85 anos tem a causa da mortalidade relacionada a doenças vasculares²¹.

Além disso, grande parte dos pacientes participantes do estudo possuíam úlcera de pressão, pé diabético e eventos tromboembólicos, problemas esses que geram intenso desconforto devido ao quadro algico, sendo necessário a administração de opióides para obter analgesia.

Nos casos de identificação da hiponatremia, considera-se a sua ocorrência como uma suspeita de evento adverso relacionado ao uso dos medicamentos. Para classificação de eventos adversos a medicamentos, normalmente utiliza-se o algoritmo de Naranjo, que é uma ferramenta muito útil na área de farmacovigilância, e que classifica as reações conforme a causalidade, sendo elas: definida, provável, possível e duvidosa²².

Entretanto, como o presente estudo não contemplou a identificação da possível suspensão do opióide após a ocorrência da hiponatremia, e novas ocorrências desse distúrbio caso houvesse necessidade de introduzir esse medicamento, não é possível identificar a classificação como definida conforme o algoritmo de Naranjo²². Além disso, possíveis interferências de outros fatores são foram analisadas, como uso de demais medicamentos que pudessem ocasionar hiponatremia, ou existência de complicações clínicas adicionais que favorecessem esse agravo.

Esse estudo apresenta a limitação de utilizar dados registrados em prontuários médicos, sendo que a solicitação de mensuração laboratorial do sódio sérico, assim como a opção de prescrição dos medicamentos tramadol ou codeína, podem ter sido influenciadas por características específicas dos médicos que a fizeram, como uso de experiência e ou formação profissional, dentre outras. Além disso não foi possível realizar uma associação entre a dose prescrita e a ocorrência de hiponatremia

Outra limitação do estudo, é a impossibilidade de investigar possíveis fatores de confusão, como especificidades clínicas dos pacientes em estudo que pudessem interferir na ocorrência dos episódios de hiponatremia, não sendo possível afirmar que esses episódios ocorreram unicamente devido o uso dos opióides.

O considerável número de pacientes excluídos do estudo por terem utilizado opióides e ou não terem realizado mensuração sérica de sódio também apresenta-se como uma limitação, pois ocasionou a inserção de um reduzido número de pacientes, o que contribuiu para a ausência de achados estatisticamente significativos. Ressalta-se que, apesar do presente estudo ter proposto a identificação do risco de ocorrência de hiponatremia nos idosos que utilizaram opióides fracos, outros fatores devem ser analisados no momento da escolha dos opióides, como o risco e benefício da ocorrência de demais reações adversas, considerando as especificidades clínicas de cada paciente.

Ao considerar a importância dessa temática para a segurança clínica de idosos hospitalizados, recomenda-se a realização de estudos mais amplos que abordem essa temática, e que possam contribuir para o redirecionamento de práticas clínicas relacionadas à escolha do opióide a ser administrado em idosos, e ocorrência de hiponatremia.

CONCLUSÕES

O estudo identificou semelhantes percentuais de pacientes que apresentaram hiponatremia em ambos os grupos, não sendo identificadas diferenças estatisticamente significativas no cálculo do risco de ocorrência de hiponatremia com o uso do tramadol quando comparado ao uso codeína. O presente estudo não permite extrapolação dos dados, aconselhando-se realização de estudos mais amplos.

Fontes de Financiamento

Agradecemos o suporte intitucional do Hospital Risoleta Tolentino Neves e do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde do Idoso do Hospital das Clínicas da UFMG.

Conflito de Interesses

Informamos que não há conflitos de interesse.

Colaboradores

JMC, FAT e PEF: Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados. JMC, HCG, PEF: Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. JMC e HCG: Aprovação final da versão a ser publicada. JMC e FAT: Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Mônica Aparecida Costa e Marli Antunes, pelo apoio no desenvolvimento do projeto.

REFERÊNCIAS

1. Nóbrega OT, Karnikowski MGO. A terapia medicamentosa no idoso: cuidados na medicação. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2005, 10 (2): 309-3013.
2. Dellaroza MSG, Furuya RK, Cabrera MAS, et al. Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008, 54(1): 36-41.
3. Gomes JCP, Teixeira MJ. Dor no idoso. *Rev. Brasileira de Medicina*, 2006, 63 (11): 554-563.
4. Duarte DF. Uma breve história do ópio e dos opióides. *Rev. Bras. Anestesiologia*, 2005, 55(1): 135-146, 2005.
5. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11ª ed. Rio de Janeiro, McGraw Hill : 2006, p. 487-526.
6. Institute for Safe Medication Practices. ISMP list of high-alert medications. Huntingdon Valley (PA): ISMP: 2012. Disponível em: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>
7. World Institute of pain. Consensus Statement Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Practice*, 2008, 8: 287-313.
8. PHYSICIANS FOR RESPONSIBLE OPIOID PRESCRIBING ORGANIZATION. Cautious, Evidence-Based Opioid Prescribing. Disponível em: www.responsibleopioidprescribing.org
9. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ et al. Tramadol for Noncancer Pain and the Risk of Hyponatremia. *The American Journal of Medicine*, 2015, 128 (4):418-425.
10. Abadie D, Durrieu G, Roussin G et al. "Serious" adverse drug reactions with tramadol: a 2010-2011 pharmacovigilance survey in France. *Thérapie*, 2013, Mar-Apr, 68(2):77-84.
11. Lota AS, Dubrey SW, Wills P. Profound hyponatraemia following a tramadol overdose. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2012, 105(4):397-8.
12. No authors listed. "Weak opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than morphine. *Prescrire Int.*, 2016, 25(168):45-50.
13. Rocha PN. Hiponatremia: conceitos básicos e abordagem prática. *J. Bras. Nefrol.*, 2011, 33(2): 248-260.
14. Abreu F, Sousa FT, Prata MM. Hiponatremia: abordagem clínica e terapêutica. *Medicina Interna*, 2001, 8(11):37-48.
15. Sarret D, Le Berre JP, Zemraoui N. Tramadol - Induced Hyponatremia. *Am J Kidney Dis.*, 2008, 52 (5) :1026.
16. Hochman B, Nahas FX, Filho RSO et al. Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2005, 20 (2): 2-9.
17. Medcalc software. Disponível em: <https://www.medcalc.org/calc/>.
18. Cumming K, Hoyle GE, Hutchison JD, et al. Prevalence, Incidence and Etiology of Hyponatremia in Elderly Patients with Fragility Fractures. *PLOS ONE*, 2014, 9 (2): 1-8.
19. Gosh M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ, et al. Hyponatremia in Geriatric Inhospital Patients: Effects on Results of a Comprehensive Geriatric Assessment. *Gerontology*, 2012, 58: 430-440.
20. Ribeiro HSS, Costa JM. Acompanhamento farmacoterapêutico de idosos em uso de analgésicos opióides em um hospital de ensino. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2015, 06(11): 18-23.
21. Akushevich I, Kravchenko J, Ukraintseva S, et al. Circulatory Diseases in the U.S. Elderly in the Linked National Long-Term Care Survey-Medicare Database: Population-Based Analysis of Incidence, Comorbidity, and Disability. *Res. Aging* 2013, 23: 437-458.
22. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981, 30 (2):239-45.