



ARTIGO COMENTADO

ANALGESIA COM

PARACETAMOL/TRAMADOL

VS.

PARACETAMOL/CODEÍNA

EM CIRURGIAS EM HOSPITAL-DIA

UM ESTUDO RANDOMIZADO E ABERTO

Dr. Márcio Passini Gonçalves de Souza

CRM: SP/11.036



Daiichi-Sankyo

ANALGESIA COM PARACETAMOL/TRAMADOL VS. PARACETAMOL/CODEÍNA EM CIRURGIAS EM HOSPITAL-DIA: UM ESTUDO RANDOMIZADO E ABERTO

• **Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original:**

Analgesia with paracetamol/tramadol vs. paracetamol/codeine in one day-surgery: a randomized open study.

• **Autores:** Alfano G, Grieco M, Forino A, Meglio G, Pace MC, Iannotti M.

• **Fonte:** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Feb;15(2):205-10.

INTRODUÇÃO

Em quase 60 anos de comercialização, o paracetamol se tornou um dos fármacos mais utilizados no alívio da dor pós-operatória, pois apresenta ação antinociceptiva na medula espinhal e em regiões supramedulares. O paracetamol também é utilizado em combinações fixas com outros analgésicos, otimizando a eficácia e a tolerabilidade dos fármacos.

Particularmente, o paracetamol tem sido associado ao tramadol, um opioide atípico de baixa potência com duplo mecanismo de ação: ativação dos receptores μ -opioides e melhora das transmissões noradrenérgica e serotoninérgica. A combinação tramadol/paracetamol se beneficia de mecanismos de ação complementares dos dois fármacos, assim como do rápido início de ação do paracetamol e dos efeitos prolongados do tramadol.

A associação fixa tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg (TP) se mostrou eficaz na redução da dor, nas melhoras do funcionamento físico e da qualidade de vida, em comparação ao placebo e ao tramadol isoladamente, além de ser tão eficaz quanto a associação fixa codeína/paracetamol (30/300 mg) em pacientes com dor lombar crônica.

Na dor pós-operatória de cirurgia oral, o TP forneceu analgesia eficaz e rápida (≤ 34 minutos), com melhor tolerabilidade do que a da associação hidrocodona/paracetamol (10/650 mg), e com eficácia comparável àquela. **Nas dores pós-operatórias ortopédica e abdominal, o TP foi tão eficaz quanto a combinação codeína/paracetamol (30/300 mg), com incidência semelhante de efeitos adversos, com exceção de constipação (0% vs. 10,9%) e vômitos (8,2% vs. 16,4%), que foram significativamente menos frequentes com o TP.**

Essas evidências foram obtidas em estudos clínicos randomizados em situações controladas. Porém, cirurgias sem necessidade de internação hospitalar são cada vez mais frequentes. Dessa forma, o objetivo do estudo foi analisar o uso de TP em pacientes submetidos a procedimentos em hospital-dia, para avaliar sua eficácia e sua tolerabilidade e compará-lo com a associação fixa codeína/paracetamol 30/500 mg (CP).

MÉTODOS

Pacientes submetidos à cirurgia em hospital-dia foram monitorados, em relação à dor pós-operatória, por 48 horas após a cirurgia, por acompanhamento telefônico duas vezes ao dia. Foram incluídos 122 pacientes com idades entre 25 e 81 anos que realizaram cirurgias por diferentes indicações, incluindo: hálux valgo, hemorroidectomia, veias varicosas e reparo de hérnia inguinal.

Após a cirurgia, os pacientes foram randomizados para receber CP ou TP, ambos imediatamente após o procedimento, seguidos de um comprimido a cada seis horas por 48 horas.

A dor foi avaliada por uma escala verbal, na qual: 0 = sem dor; 1 = dor leve; 2 = dor moderada; 3 = dor importante e 4 = dor insuportável. A avaliação foi realizada imediatamente após a cirurgia e com uma, seis, 12 e 48 horas após a mesma. Se a pontuação de dor fosse ≥ 3 , o paciente recebia "medicação de resgate", que foi o tramadol 50 mg por via subcutânea.

Também foi avaliada a qualidade de vida durante o período pós-operatório, conforme o tempo necessário para o retorno às atividades diárias, o sono, o apetite, o humor, a de-

ambulação e os autocuidados. Os pacientes foram solicitados a avaliar o procedimento cirúrgico e o período pós-operatório ("excelente", "bom", "ruim", "muito ruim").

Eventos adversos e reações aos fármacos foram avaliados durante o período pós-operatório.

RESULTADOS

Foram randomizados 122 pacientes com idades entre 25 e 81 anos, sendo um paciente do grupo CP excluído pela presença de dor insuportável (nota quatro), apesar de receber tramadol de resgate, sendo necessária a administração de 150 mg de diclofenaco intramuscular. A avaliação final por intenção de tratar teve 66 pacientes no grupo CP e 55 no grupo TP. Não foram observadas diferenças nas características demográficas entre os grupos ou na distribuição do procedimento cirúrgico (hemorroidectomia em 41% dos pacientes, reparo de hérnia inguinal em 29%, cirurgia de varizes em 16% e correção de hálux valgo em 14%).

No grupo CP, a dor apareceu seis horas após o final da cirurgia (pontuação: $0,72 \pm 0,84$) e aumentou progressivamente após 12 ($1,65 \pm 1,03$) e 24 horas ($2,52 \pm 0,86$), sendo observada redução após 48 horas ($1,71 \pm 0,81$). Comparativamente, a pontuação de dor no grupo TP foi significativamente menor em todos os momentos de observação: seis horas ($0,33 \pm 0,58$; $p=0,008$), 12 horas ($1,05 \pm 0,95$; $p=0,004$), 24 horas ($1,40 \pm 0,76$; $p < 0,001$) e 48 horas ($1,07 \pm 0,69$; $p = 0,001$).

A maior eficácia analgésica do TP, em comparação ao CP, foi confirmada pelo número de pacientes que necessitaram de medicação de resgate: 12 (18,2%) pacientes no grupo CP e dois (5,5%) pacientes no grupo TP.

Ainda, a avaliação dos pacientes sobre a cirurgia e o período pós-operatório foi "excelente" por 16,0% e 54,5% dos pacientes dos grupos CP e TP, respectivamente ($p < 0,001$).

Finalmente, o TP foi mais bem tolerado do que o CP, com efeitos adversos sendo observados em 62,1% dos pacientes do grupo CP (maioria de náuseas, vômitos ou constipação) e 36,4% do grupo TP (maioria de náuseas ou vertigem) ($p = 0,008$). Não foram observados eventos adversos graves em ambos os grupos.

CONCLUSÃO

A associação fixa tramadol/paracetamol apresenta atividade analgésica significativamente superior à da associação fixa codeína/paracetamol em pacientes submetidos à cirurgia em hospital-dia. Além disso, a combinação tramadol/paracetamol apresentou melhor tolerabilidade.

- Graduado em Medicina (1963), Especializado em Ortopedia (1965) e Doutorado em Reumatologia (1978) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
 - Médico Ortopedista do IOT do HC da FMUSP (1966-2009).
- Presidente da ABOOM e do Comitê de Doenças Osteometabólicas da SBOT (2010-2011).
 - Vice-presidente da ABRASSO (2012).
- Participante em Programas de Educação Médica Continuada em Ortopedia (1979-2023).

Qual medicação analgésica é mais eficiente, mais prática e tem menos eventos adversos no pós-operatório imediato de cirurgia em hospital-dia?

É a associação de 325 mg de paracetamol com 37,5 mg de cloridrato de tramadol, via oral, segundo um estudo randomizado e aberto, publicado em 2011, na Itália, por Alfano e col.¹

Certamente o resultado já era esperado pelos autores. As analgesias promovidas pelo paracetamol, pelo tramadol e pela codeína, isoladamente, são bem conhecidas. Também é bem difundida, de acordo com a prática clínica, a competência analgésica desses produtos, isoladamente, em pós-operatório (PO) imediato.^{2,9}

O paracetamol foi sintetizado em 1878 e usado clinicamente pela primeira vez em 1887. Mas só na década de 1950 que começou a ser utilizado comercialmente nos Estados Unidos como um analgésico. Até hoje não se conhece seu real modo de ação.²

Um dos mecanismos de ação propostos é a supressão da enzima COX inibindo a produção de prostaglandinas, sem afetar consideravelmente a produção do tromboxano e das prostaglandinas da mucosa gástrica. A ação do paracetamol é principalmente central. Então, geralmente não provoca problemas gástricos, tem pouca ação anti-inflamatória e é analgésico e antipirético de ação central. Em cães, inibe a COX-3.^{3,4}

Outros modos de ação aventados seriam: aumento da concentração de canabinoides endógenos; diminuição de anandamida (que ativa nociceptores); potencialização da ação da serotonina (5-HT) e inibição da produção de óxido nítrico.^{3,5,6}

Já o cloridrato de tramadol é um analgésico opioide agonista dos receptores μ -opioide do cérebro. Bloqueia a transmissão de estímulos de dor e parece inibir, também, as recaptações de noradrenalina e de serotonina pelos neurônios.^{7,8}

Os opioides são alcaloides fitoterápicos extraídos do ópio, do extrato da *Papaver somniferum*. Constituem um grupo de fármacos de ação central por terem afinidade seletiva para os receptores opioides, induzindo analgesia e outros efeitos. O principal representante desse grupo é a morfina.⁹

A codeína é um fármaco alcaloide do grupo dos opioides. É agonista fraco dos receptores opioides de tipo μ que existem no cérebro e no tálamo.^{9,10} É usada como analgésico, antitussígeno e como obstipante nas diarreias.^{11,12} É encontrada no ópio em concentrações de 0,2 a 0,8%, mas também pode ser produzida pela metilação da morfina (metilmorfina).^{11,13} No fígado, ela é metabolizada em sua forma ativa, a morfina, pela enzima CYP2D6.^{11,14} Menos potente que a morfina, é utilizada em combinação com outros analgésicos da classe dos não opioides, como o paracetamol.^{11,15}

A resposta terapêutica ao tramadol tem grande constância terapêutica, já a da codeína é muito variável de pessoa para pessoa. A grande maioria dos psicotrópicos e a codeína são metabolizados pela enzima citocromo P450 CYP3D6. O tramadol não. E o gene CYP3D6 tem grande variabilidade genética provocando a inconstância terapêutica da codeína.¹⁶

Atualmente é cada vez mais frequente a realização de cirurgias no regime de hospital-dia. Motivos de ordem econômica e sanitária são invocados para essa maior frequência.^{17,18} Mas há a necessidade de adaptação de várias atitudes médicas a esse novo procedimento, conforme visto na prática clínica: 1) Deve haver uma interação mais estreita entre as equipes cirúrgica e anestésica, com uma programação racional de todas as etapas. 2) Se a cirurgia não for de pequeno porte, deverá ser realizada por técnica minimamente invasiva para evitar uma maior agressão cirúrgica. 3) As medicações pré e pós-operatórias, bem como as drogas anestésicas e a técnica anestésica, devem ser pensadas em função da menor permanência do paciente sob supervisão das equipes médicas e hospitalares.¹⁸

Com base na prática clínica, a analgesia pós-operatória deverá ser programada com antecedência, pois o paciente e seus familiares devem ser informados previamente sobre as medicações, modos de usar, seus prováveis efeitos e seus potenciais eventos adversos. Essa medicação deve ser de fácil administração domiciliar e ser coerente com as drogas usadas no pré-operatório imediato, com o tipo de anestesia e com as drogas anestésicas a que o paciente deverá ser exposto.¹⁹

Mas qual é o melhor analgésico para um pós-operatório (PO) de hospital-dia? Qual associação de drogas é melhor? Qual associação é melhor após uma anestesia? Cirurgiões e anestesistas buscam respostas a essas perguntas em pesquisas clínicas.

É o caso do estudo citado anteriormente¹, em que houve desenho, acompanhamento e tratamento estatístico adequado, e são os fatores que trazem confiabilidade aos seus resultados. Nele, 122 pacientes entre 25 e 81 anos foram submetidos, em hospital-dia, a cirurgias de hemorroidectomia (41%), hérnia inguinal (29%), varizes (16%) e *hallux valgus* (14%), procedimentos habitualmente dolorosos no PO imediato.

Por randomização, 55 pacientes receberam 325 mg de paracetamol + 37,5 mg de cloridrato de tramadol (grupo TP) e 66 receberam 500 mg de paracetamol + 30 mg de codeína (grupo CP). Os dois grupos não tinham diferenças na distribuição demográfica e na proporção dos procedimentos cirúrgicos.

Ambos receberam um comprimido após o procedimento e outro a cada seis horas, durante 48 horas. A dor pós-operatória foi pontuada por duas entrevistas telefônicas diárias em uma escala verbal em que 0 = sem dor; 1 = dor leve; 2 = dor moderada; 3 = dor importante e 4 = dor insuportável. Para dores nos níveis 3 e 4 foi programado cloridrato de tramadol 50 mg via subcutânea (SC) como medicação de resgate.

Como resultados, no grupo CP a dor apareceu seis horas após o final da cirurgia, aumentou progressivamente após 12 e 24 horas e diminuiu após 48 horas. Em todos esses momentos, a pontuação de dor no grupo TP foi significativamente menor. Dois (5,5%) pacientes do grupo TP e 12 (18,2%) do grupo CP precisaram de medicação de resgate, e um do grupo CP foi tirado do estudo por dor 4, insuportável, não resolvida com a medicação de resgate.

Os pacientes também avaliaram o procedimento cirúrgico e a evolução/resultado no pós-operatório, e foram estimulados a relatar possíveis eventos adversos. A avaliação foi "excelente" para 16% do grupo CP e para 54,5% do grupo TP. Eventos adversos foram relatados por 62,1% do grupo CP, sendo os mais prevalentes náusea (25%), constipação (17%) e vômitos (14%). Já no grupo TP, 36,4% dos pacientes relataram algum evento adverso, sendo os mais comuns: náusea (14%) e vertigem (9%). Observe-se que todos os pacientes estavam em PO imediato.

CONCLUSÃO

A associação fixa tramadol + paracetamol é mais vantajosa que a associação fixa codeína + paracetamol no pós-operatório em hospital-dia. Isso porque apresenta atividade analgésica significativamente superior, tem grande constância terapêutica e apresenta melhor tolerabilidade.¹

Referências Bibliográficas: 1. Alfano G, Grieco M, Forino A, Meglio G, Pace MC, Iannotti M. Analgesia with paracetamol + tramadol Vs. paracetamol + codeine in one Day-Surgery: a randomized open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Feb;15(2):205-10. 2. Bertolini A, Ferrati A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006;12(3-4):250-75. 3. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(10):915-21. 4. Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis.* 2000;31 Suppl 5(S202-10). 5. Godfrey L, Bailey I, Toms NJ, Clarke GD, Kitchen I, Hourani SM. Paracetamol inhibits nitric oxide synthesis in murine spinal cord slices. *Eur J Pharmacol.* 2007;562(1-2):68-71. 6. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014;71(1):11-23. 7. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep.* 2009 Nov-Dec;61(6):978-92. 8. Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont).* 2009;6(4):17-21. 9. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain.* 2012;6(1):11-6. 10. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S133-53. 11. Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, Halbach H. Codeine and its alternatives for pain and cough relief. I. Codeine, exclusive of its antitussive action. *Bull World Health Organ.* 1968;38(5):673-741. 12. Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD. Double-blind cross-over study comparing loperamide, codeine and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology.* 1980;79(6):1272-5. 13. Bhandari A, Bhandari A, Bhandari A. Recent updates on codeine. *Pharm Methods.* 2011;2(1):3-8. 14. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, Gram LF, Elbaek K, Sindrup SH. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;51(3-4):289-95. 15. Mattia C et al. A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(3):507-16. 16. Leif Bertilsson, Marja-Liisa Dahl, Per Dalén e Ayman Al-Shurbaji. Genética molecular do CYP2D6: Relevância clínica com foco em drogas psicotrópicas. *Br J Clin Pharmacol.* fevereiro de 2002; 53(2): 111-122. 17. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97:534-40. 18. Quenby, D.J. et al. Day surgery development and practice: key factors for a successful pathway. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2014;14:6:256-261. 19. Coccolini F, Corradi F, Sartelli M, Coimbra R, Kryvouchko IA, Leppaniemi A, et al. Postoperative pain management in non-traumatic emergency general surgery: WSES-GAIS-SIAARTI-AAST guidelines. *World J Emerg Surg.* 2022 Sep 21;17(1):50.

Dá pra ter **eficácia e segurança** no tratamento de dores moderadas a severas?

Com **DAISAN,**
DA! 1-4

- ✓ **Maior eficácia***2
- ✓ **Maior adesão ao tratamento****3
- ✓ **Menos eventos adversos****3



*Comparado com os tratamentos com tramadol e paracetamol em monoterapia. **É em comparação com a associação codeína + paracetamol. Referências: 1. Bula do produto. 2. Medve RA et al. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001; 45(3): 79-81. 3. Alfano G et al. Analgesia with paracetamol/tramadol vs. paracetamol/codeine in one day-surgery: a randomized open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011; 15(2): 205-10. 4. Rueff DE et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther*. 2003;25(4): 1123-41.

Daisan (cloridrato de tramadol + paracetamol). **INDICAÇÕES:** dores agudas/subagudas/crônicas moderadas a severas. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a componentes da fórmula ou aos opioides; intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos de ação central, opioides ou psicotrópicos; pacientes em uso ou tratados nos últimos 14 dias com inibidores da MAO. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** o risco de convulsões pode estar aumentado em pacientes com epilepsia, histórico e risco reconhecido para convulsões ou em uso concomitante de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), antidepressivos/outras compostos tricíclicos; opioides; inibidores da MAO; anestésicos ou outros fármacos que reduzem o limiar convulsivo. Pacientes com história de reações anafilatóides à codeína e a outros opioides não devem utilizar Daisan. Daisan não deve ser administrado a pacientes dependentes de opioides. Os pacientes devem ser monitorados para o desenvolvimento de dependência e abuso de opioides. Usar com cautela e em dose reduzida em pacientes recebendo depressores do SNC. Alcool crônicos podem estar sob risco aumentado de toxicidade hepática com o uso excessivo de paracetamol. Pacientes com traumatismo craniano, choque, nível reduzido de consciência de origem incerta, distúrbios do centro/função respiratória, risco de depressão respiratória, pressão intraocular aumentada devem usar Daisan com cautela. O uso de opioides pode causar síndromes da apnéia central do sono (ACS) e hipóxia. Recomenda-se o uso de medicação alternativa, redução da dose e/ou um aumento da monitorização de sinais de superdose por tramadol em metabolizadores ultrarrápidos por CYP2D6. A administração de Daisan pode complicar a avaliação de pacientes com condições abdominais agudas. Sintomas de abstinência podem ocorrer se Daisan for descontinuado de forma abrupta. Pacientes com disfunção renal podem apresentar redução de excreção de tramadol e seu metabólito ativo. Não recomendado para pacientes com disfunção hepática grave. Daisan deve ser suspenso no caso de erupção cutânea ou qualquer sinal de hipersensibilidade. Durante o tratamento, recomenda-se monitorar sinais e sintomas de hipotensão em pacientes com fatores de risco. A segurança e eficácia de Daisan não foram estudadas em crianças. **Não deve ser usado com outro produto que contenha paracetamol ou tramadol.** Gravidez: Categoria C. O uso prolongado de opioides durante a gravidez pode levar à síndrome de abstinência neonatal. Não foi estabelecida a utilização segura durante a gravidez. Daisan não é recomendado para mães que estejam amamentando. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:**

inibidores da MAO, ISRS, depressores do SNC, carbamazepina, quinidina, compostos como a varfarina, anticonvulsivantes e inibidores da CYP2D6 (ex.: fluoxetina, paroxetina, amitriptilina). **INTERAÇÕES COM ALIMENTOS:** não há interações significativas. **REAÇÕES ADVERSAS:** Graves: frequência < 1%: síncope, reação alérgica, convulsões, estupeor, granulocitopenia e leucocitose. **POSOLOGIA:** Dor crônica: 1 comprimido/dia, aumentando a dose em 1 comprimido a cada 3 dias até a dose de 4 comprimidos/dia. Depois, pode-se utilizar a dose de 1-2 comprimidos a cada 4-6h, até o máximo de 8 comprimidos/dia. Dor aguda: 1-2 comprimidos a cada 4-6h, até o máximo de 8 comprimidos/dia. Pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min: não exceder a dose de 2 comprimidos a cada 12h. Pacientes com insuficiência hepática: **não é recomendado o uso de Daisan em casos de insuficiência hepática grave.** **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.** Informações adicionais à disposição da classe médica. Reg. M.S.: 1.0454.0183. Farm. Responsável: Dr. Pedro de Freitas Fiorante - DRF-SP J8.376. Serviço do Atendimento ao Consumidor: 0800-556596. Comercializado por: Daiichi-Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. M3_04

DAISAN É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.