

Associação tramadol/paracetamol no tratamento da dor pós-operatória



Prof. Dr. Rene J. Abdalla - CRM-SP 38.985

Médico Ortopedista. Professor Livre-Docente do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina



Daiichi-Sankyo

ASSOCIAÇÃO TRAMADOL/PARACETAMOL NO TRATAMENTO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA

Prof. Dr. Rene J. Abdalla - CRM-SP 38.985

Médico Ortopedista. Professor Livre-Docente do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina

A DOR PÓS-OPERATÓRIA

A *American Pain Society* defende que a dor deve ser tratada como o quinto sinal vital¹, para que maior atenção seja dada a esse problema. Com isso, 2017 foi escolhido pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como o ano mundial contra a dor pós-operatória². Então, nada mais importante e atual do que discutir esse tema.

De acordo com a IASP, a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada à lesão real ou potencial dos tecidos³. Nesse contexto, há diversas classificações, dentre elas: aguda, crônica e recorrente⁴. A dor aguda, foco deste artigo, é aquela que se manifesta transitoriamente durante um período relativamente curto, podendo durar de minutos a algumas semanas, devido a lesões em tecidos ou órgãos⁴.

Sabe-se que, a cada ano, milhões de pacientes apresentam dor após uma cirurgia, e que o tratamento inadequado dessa dor pode prolongar o sofrimento, levar a incapacidades e a deficiências e evoluir para dor crônica⁵. É importante salientar que a possibilidade da evolução para dor crônica não está limitada a grandes cirurgias, mas pode também ocorrer após cirurgias menores, como depois da correção de uma hérnia inguinal⁶. A incidência de dor crônica após uma grande cirurgia, por exemplo, mastectomia, varia de 20% a 50%⁷; depois de cirurgias menores, por exemplo, hérnia inguinal, é de cerca de 10%^{6,7}; e, de forma geral, a prevalência de dor crônica severa varia de 2 a 10%⁸.

Portanto, é de extrema importância que a dor pós-operatória aguda não seja subestimada e, sim, tratada de forma adequada, de modo a diminuir a incidência de complicações crônicas. Um estudo⁹ avaliou 249 pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas (fratura do quadril [n=51], artroplastia de quadril [n=64] e artroplastia de joelho [n=134]), posteriormente encaminhados para a reabilitação. O grupo que recebeu um protocolo de analgesia superior apresentou menor número de complicações pós-operatórias, menor incidência de dor crônica e mudanças funcionais mais significativas.

No entanto, acredita-se que cerca de 50% dos pacientes no período pós-operatório não recebam analgesia adequada¹⁰. As principais razões para o manuseio ineficaz da dor incluem: falta de preparo dos profissionais envolvidos, subestimar a intensidade da dor e ter pouca habilidade para prescrever adequadamente os medicamentos, sem o conhecimento necessários de seus respectivos benefícios e efeitos adversos¹¹.

TRAMADOL E PARACETAMOL

Nesse contexto, o uso da associação pode auxiliar na recuperação pós-operatória, na melhor função e na menor morbidade. O tramadol e o paracetamol é composto por 37,5 mg de cloridrato de tramadol e 325 mg de paracetamol^{12,13}.

O tramadol é um analgésico opioide fraco, atípico e de ação central; age como um agonista dos receptores μ , δ e κ com maior afinidade pelo receptor μ . É considerado um opioide fraco porque apresenta afinidade pelo receptor μ 10 vezes menor que pela codeína e 6.000 vezes menor que pela morfina^{12,14}. Além da ativação do receptor μ , o tramadol inibe as recaptações da noradrenalina e da serotonina¹².

Sendo assim, o tramadol age de duas maneiras distintas: redução dos sinais aferentes da dor e amplificação dos sinais eferentes inibitórios da dor¹². Isso torna o tramadol diferente de outros opioides, pois ele tem uma ação multimodal e inibe a transmissão e a percepção da dor¹². O tramadol não tem efeito hemodinâmico e, diferentemente de outras drogas que agem no receptor μ , tem efeito mínimo para o trato gastrointestinal¹⁵.



Figura: Cirurgia para reconstrução do aparelho extensor do membro inferior.

O paracetamol tem ação analgésica e antipirética, mas não apresenta ações anti-inflamatórias significativas; ainda, não apresenta efeitos gastrointestinais adversos quando usado em sua dose recomendada¹². Apesar do mecanismo de ação do paracetamol não estar totalmente determinado, acredita-se que seu efeito analgésico ocorra por diversos mecanismos, principalmente de ação central: inibição da síntese de prostaglandinas, ativação supraespinhal da via serotoninérgica descendente (potência à ação da serotonina), inibição do óxido nítrico sintetase e aumento da concentração de canabinoides endógenos no sistema nervoso central¹⁶⁻¹⁹.

ASSOCIAÇÃO TRAMADOL/PARACETAMOL

A associação do tramadol com o paracetamol traz diversos benefícios ao paciente. A combinação dos dois medicamentos com mecanismos de ação complementares e que agem em diferentes locais pode levar à analgesia mais eficaz^{19,20}.

Um estudo com camundongos mostrou que a sinergia das duas drogas leva a um poder analgésico superior ao de cada droga individualmente²¹. Além disso, um estudo clínico - cross over, duplo-cego e controlado por placebo, com 17 pacientes - mostrou o efeito superior da combinação das drogas. Os autores relataram diminuição média da dor de 11,7% pelo uso de tramadol (75 mg EV), melhora média de 9,8% pelo uso de paracetamol (650 mg) e melhora de 15,2% devido ao uso das duas drogas combinadas (37,5 mg + 325 mg)²². Além disso, o uso da combinação tramadol/paracetamol leva à menor

sonolência quando comparado ao da combinação codeína e paracetamol²³.

O poder analgésico da associação tramadol/paracetamol já foi avaliado após diferentes cirurgias: odontológica²⁴⁻²⁶, ortopédica^{27,28}, abdominal²⁸ e de mão²⁹. De forma geral, os estudos mostraram melhor resposta analgésica da associação quando comparada ao placebo, além de analgesia adequada e satisfação dos pacientes com o controle da dor. Além do bom poder analgésico, esses estudos clínicos mostraram boa tolerabilidade ao uso da medicação, apresentando raros eventos adversos sérios¹². Outro fator importante é o rápido efeito da associação tramadol/paracetamol, já que sua ação analgésica ocorre em 15 a 30 minutos^{12,19,20}.

Um guideline recente, publicado pela *American Pain Society*¹⁰, fez algumas recomendações para o tratamento da dor pós-operatória (**Tabela 1**).

Tabela 1: Recomendações para o tratamento da dor pós-operatória (Adaptada de: Chou R, et al., American Pain Society, 2016)¹⁰

RECOMENDAÇÃO	MOTIVO
Uso de variedade de analgésicos, com mecanismos de ação distintos, para obter analgesia adequada	Evidências científicas de alta qualidade; forte recomendação
Uso preferencial de drogas por via oral no pós-operatório, quando for possível	Evidências científicas de qualidade moderada; forte recomendação
Uso do paracetamol como uma das drogas para aqueles pacientes que não tiverem contraindicações	Evidências científicas de alta qualidade; forte recomendação

O tramadol e o paracetamol preenchem essas três recomendações para tratamento da dor pós-operatória e seu uso poderá melhorar a dor e a funcionalidade do paciente nesse período. Portanto, a associação do tramadol/paracetamol, tem ação analgésica multimodal e rápida com longa duração e boa tolerabilidade. Além disso, a associação das duas drogas pode levar à maior adesão à medicação por parte do paciente¹².

Referências Bibliográficas: 1. Department of Veterans Affairs. Pain as the 5th Vital Sign Toolkit. Washington: American Pain Society; 2000. Disponível em: <http://www.va.gov/painmanagement/docs/toolkit.pdf>. Acesso em: Julho de 2017. 2. International Association for the Study of Pain. Global Year Against Pain After Surgery. Washington (DC): IASP; 2017. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/GlobalYear>. Acesso em: Julho de 2017. 3. International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. Washington (DC): IASP; 2012. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Acesso em: Julho de 2017. 4. Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor - Classificação da dor. Disponível em: http://www.sbed.org.br/lermais_materias.php?cd_materias=172&fruiur=-Classificacao-%5D. Acesso em: Julho de 2017. 5. Institute of Medicine. 2011. Relieving Pain in America: A Blueprint for Preventing, Care, Education, and Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/13172>. 6. Jenkins JT, O'Dwyer PJ. Inguinal hernias. BMJ. 2008 Feb 02;336(7638):269-72. 7. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. B J Anaesth. 2008;101(1):77-86. 8. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet. 2006; 367(9522):1618-25. 9. Morrison RS, Flanagan S, Fischberg D, Cintron A, Siu AL. A novel interdisciplinary analgesic program reduces pain and improves function in older adults after orthopedic surgery. J Am Geriatr Soc. 2009;57(1):1-10. 10. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016;17(2):131-57. 11. Garcia JBS, Bonilla P, Kraychette DC, Flores FC, de Valtolina EDP, Guerrero C. Aprimorar o controle da dor no pós-operatório na América Latina. Rev Bras Anestesiol. 2017; 67(4):395-403. 12. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. Clinical Drug Investig. 2010;30(10):711-38. 13. Bula Daisan. Disponível em: http://www.arvisa.gov.br/dativisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?NuTransacao=4361262017&IdAnexo=5395192. Acesso em setembro/2017. 14. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther. 1992; 260(1):275-85. 15. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):879-923. 16. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. Paediatr Anaesth. 2008;18(10):915-21. 17. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin Pharmacol Ther. 2006;79(1):9-19. 18. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther. 2005; 12(1):46-55. 19. Mattia C, Coluzzi F, Sarzi Puttini P, Viganò R. Paracetamol/Tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. Minerva Med. 2008;99(4):369-90. 20. Raffa R. Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. Clin Rheumatol. 2006;25 Suppl 1:S9-15. 21. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. Life Sci. 1996;58(2):PL 23-8. 22. Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, Troster A, Schwilden H, Schuttler J, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. Pain. 2008;136(3):262-70. 23. Pickering G, Estrade M, Dubray C. Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol. 2005;19(6):707-11. 24. Fricke JR, Jr, Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. Clin Ther. 2002;24(6):953-68. 25. Fricke JR, Jr, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. Pain. 2004;109(3):250-7. 26. Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. Clinical Ther. 2004;26(7):1037-45. 27. Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2005;34(12):592-7. 28. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N, et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. Am J Surg. 2004;187(4):521-7. 29. Rawal N, Macquaire V, Catala E, Berti M, Costa R, Wietlisbach M. Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial. J Pain Res. 2011; 4:103-10.