

Cloridrato de tramadol/paracetamol no controle da dor pós-operatória em cirurgias de terceiros molares inclusos

Tramadol/acetaminophen in the control of postoperative pain for impacted third molar surgery

Sybele Saska^I
Guilherme Romano Scartezini^{II}
Raphael Freitas de Souza^{III}
Eduardo Hochuli-Vieira^{IV}
Valfrido Antonio Pereira Filho^{IV}
Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli^{IV}

Recebido em 22/10/2008
Aprovado em 13/01/2009

RESUMO

Este estudo comparou a eficácia analgésica dos fármacos tramadol/paracetamol, paracetamol e dipirona no tratamento de pacientes submetidos à extração de terceiros molares inclusos. Trinta pacientes foram selecionados. Em cada paciente, dois terceiros molares inclusos foram extraídos do mesmo lado. Para avaliar a eficácia dos analgésicos, estes foram divididos em 3 grupos: A (tramadol/paracetamol), B (dipirona) e C (paracetamol), sendo administrados de forma duplo-cega; 1 comprimido a cada 6 horas, durante 48 horas. A intensidade da dor foi avaliada por uma escala visual analógica (escore 0 – 4: sem dor – insuportável). A análise estatística foi realizada no software InStat, nível de significância de $\alpha=0,05$. O teste de Kruskal-Wallis mostrou que os três fármacos apresentaram o mesmo resultado durante a primeira etapa de aferição ($P=0,135$). O teste de Friedman revelou uma diminuição no nível da dor com o passar do tempo, sendo essa diminuição similar para 3 analgésicos. Entre a primeira e a última aferição, foi observada uma diferença estatisticamente significativa para os analgésicos A e B, mas não, para o C. Concluímos que o tramadol/paracetamol foi eficaz no controle de dor pós-operatória de extração de terceiro molar incluso e que a dipirona foi tão eficaz quanto o tramadol/paracetamol. O paracetamol, entretanto, possui um menor efeito em relação aos outros analgésicos.

Descritores: Dente Serotino/cirurgia. Dor Pós-Operatória. Tramadol. Acetaminofen. Dipirona.

ABSTRACT

This study compared the effectiveness of the three analgesics in the control of postoperative pain in impacted third molar surgeries. Thirty patients were selected who needed removal of only two impacted third molars at the same side. Randomized, double-blind trials were applied to evaluate the efficacy of analgesics. Analgesics were divided in: A (tramadol/acetaminophen), B (sodic dipyrone) e C (acetaminophen) -1 tablet each 6 hours during 48 hours. The intensity of the pain was evaluated by the patients according with a visual analogical scale (score 0 – 4: no pain –insupportable). Statistical analysis at InStat software, the significance level of $\alpha=0.05$. Kruskal-Wallis test showed that the three medicaments presented the same result during the first stage of measurements ($P=0.135$). Friedman test showed a decrease in the level of pain with passing of the time, being this decrease similar for the three analgesics. A significant difference between first and the last gauging could be observed for the A and B analgesics. The same trend could be seen for drug C, although not to reach significance statistics. Tramadol/acetaminophen was efficient in the control of postoperative pain in impacted third molars surgeries, when it compared with dipyrone and acetaminophen.

keywords: Molar, Third/surgery. Pain Postoperative. Tramadol. Acetaminophen. Dipyrone.

^ICirurgiã-dentista e Aluna de Mestrado em Biotecnologia - Instituto de Química de Araraquara – Unesp.

^{II}Cirurgião Buco-maxilo-facial, Clínica particular.

^{III}Professor Assistente de Prótese – Departamento de Prótese e Materiais dentários – Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - USP

^{IV}Professor Assistente de CTBMF – Departamento de Diagnóstico e Cirurgia – Faculdade de Odontologia de Araraquara – Unesp.

INTRODUÇÃO

Após a cirurgia de terceiros molares, a dor afeta aproximadamente todos os pacientes, atingindo intensidade máxima após 6 a 8 horas e regredindo acen- tuadamente, após o primeiro dia de pós-operatório¹, sendo sempre necessária a utilização de alguma medicação analgésica pós-operatória. Os fatores de- sencadeadores da dor pós-operatória são complexos, mas muitos estão relacionados com o processo infla- matório, que é iniciado pelo trauma cirúrgico devido à destruição tecidual e celular que efetuam a liberação e produção de muitos mediadores bioquímicos, em particular histamina, bradicinina e prostaglandinas. Para tanto, controlando a extensão do processo in- flamatório, a dor pode ser reduzida em intensidade e gravidade². O mecanismo de ação destes fármacos se baseia na inibição da síntese de prostaglandinas, responsáveis pela dor leve e moderada, vasodilatação local e o aumento da permeabilidade capilar.

A dipirona, em alguns países, metamizol, é a medicação analgésica mais utilizada no controle da dor de intensidade leve a moderada. Ela inibe a sín- tese de prostaglandinas em menor grau que outros fármacos do mesmo grupo³, no que, em absoluto, implica ser um analgésico débil. Pelo contrário, sua potência analgésica está reconhecida como superior a de outros antitérmicos analgésicos^{4,5}. Isto se deve provavelmente ao fato de a dipirona exercer várias de suas funções farmacológicas em nível do SNC^{6,7} e apresentar capacidade de inibir a atividade migratória de neutrófilos, o que pode estar relacionado com sua ligeira ação anti-inflamatória⁸. Ela deprime diretamente a atividade nociceptora, conseguindo diminuir o estado de hiperalgesia persistente através do bloqueio da entrada de cálcio e da diminuição dos níveis de AMPc nas terminações nervosas⁹.

O paracetamol (acetaminofen) é um analgésico não opioide com propriedade antipirética, eficaz no alívio da dor leve a moderada¹⁰. Seu mecanismo de

ação não é completamente compreendido, entretanto, se sabe que sua ação primária de inibição da síntese de pros- taglandinas ocorre no Sistema Nervoso Central (SNC)¹¹.

O cloridrato de tramadol é um analgésico sintético de ação central, que age em receptores opioides no controle da dor. Estudos analisaram sua combinação com acetaminofen e observou-se que a intensidade e duração analgésica era superior, quando adminis- trado tramadol ou paracetamol somente, além de proporcionar rápida ação e longa duração analgésica, portanto, sendo efetivo e bem tolerável nos pós-ope- ratórios agudos¹²⁻¹⁵. McQuay e Edwards¹⁶ observaram que a combinação de tramadol e acetaminofen era efetiva, também, em dores crônicas de moderável a moderavelmente severa.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia dos fármacos, cloridrato de tramadol/parace- tamol, paracetamol e dipirona sódica no tratamento de pacientes submetidos à cirurgia para remoção de terceiros molares inclusos.

METODOLOGIA

Para este estudo, 30 pacientes foram seleciona- dos, os quais necessitavam de remoção de terceiros molares inclusos. A população deste estudo foi obtida da demanda espontânea ou referenciada do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia - Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, Previamente foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odon- tologia de Araraquara - UNESP.

A seleção dos pacientes levou em consideração o bom estado geral de saúde, excluindo-se aqueles que apresentaram desordens sistêmicas, hipersensibilidade a algum dos medicamentos usados, mulheres grávi- das e lactantes e pacientes que fizeram uso de algum analgésico anteriormente ao ato cirúrgico bem como contraindicações locais à cirurgia.

Antes do procedimento cirúrgico, foram administrados a cada paciente 4mg de Dexametasona (1 comprimido, via oral), para a modulação do edema pós-operatório. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo operador, seguindo os princípios para cirurgia de terceiro molar incluso. Todos os pacientes receberam as orientações sobre os cuidados pós-operatório.

A medicação analgésica foi administrada de forma aleatória, sendo que foram os fármacos divididos em 3 grupos: fármaco A, B e C (Tabela 1). Dessa forma, o cirurgião e os pacientes desconheciam o tratamento aplicado. Os pacientes foram orientados a ingerirem 1 comprimido do analgésico a cada 6 horas, durante 48 horas.

Tabela 1 – Distribuição dos fármacos para os respectivos grupos e número de pacientes participantes para cada grupo, respectivamente.

	Analgésico	Nº de pacientes
A	Tramadol 37,5mg /Paracetamol 325mg*	10
B	Dipirona sódica 500mg**	10
C	Paracetamol 750mg***	10

*Ultracet – JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA Ltda – São José dos Campos/ Brasil.

** Dipirona sódica – Medley S/A – Campinas/Brasil.

***Paracetamol – Medley S/A – Campinas/Brasil.

Todos os pacientes foram medicados com antibiótico, durante cinco dias de pós-operatório, com amoxicilina 500mg ou clindamicina 300mg, de acordo com a sensibilidade de cada um.

Em todos os pacientes, foram removidos dois terceiros molares impactados do mesmo lado e com posições similares, sendo um superior e um inferior. As cirurgias foram executadas dentro de um tempo máximo de uma hora, sob anestesia local, sendo usados, no máximo, 3,6 ml de solução anestésica mepivacaína 2% com adrenalina 1:100000, por sítio cirúrgico.

A intensidade de dor foi avaliada pelos pacientes de acordo com uma escala visual analógica de escore de 0 a 4 (escore 0 – sem dor; escore 1 – dor leve; escore 2 – dor moderada; escore 3 – dor intensa; escore 4 – dor insuportável).

De acordo com Ahlström et al¹⁷ and Habib et al¹⁸, as medidas da intensidade de dor necessitam ser feitas no período pós-operatório imediato e a cada 6 horas, durante 48 horas.

ANÁLISE DOS DADOS

O estudo realizado foi triplo-cego, no qual os dados estatísticos foram analisados no programa InStat v.3.06 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). Nos três grupos, o efeito do tempo foi comparado pelo teste de Friedman, seguido do teste de Dunn para comparações múltiplas. O teste de Kruskal-Wallis foi aplicado nos resultados das 6 horas, a fim de averiguar semelhanças entre os grupos na linha de base. O nível de significância foi ajustado para $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

Da amostra de 30 pacientes selecionados, a idade variou entre 12 a 25 com uma média de idade 18,7, sendo 17 mulheres (56,66%) e 13 homens (43,33%). De cada paciente, foram extraídos dois terceiros molares impactados do mesmo lado, um superior e um inferior; no final do estudo, 50% dos dentes extraídos foram do lado direito (dentes 18 e 48) e 50%, do lado esquerdo (dentes 28 e 38).

De acordo com o teste de Kruskal-Wallis, observou-se que os três fármacos apresentaram o mesmo resultado durante a primeira etapa de aferição (KW=4,013; P=0,135). A Tabela 2 contém os resultados para os fármacos e comparações entre os diferentes tempos considerados. Observa-se uma queda no nível de dor com o passar do tempo, sendo que ela foi bastante semelhante para os três medicamentos testados.

Tabela 2 - Frequência observada para os escores de dor pós-operatória, de acordo com a medicação empregada e o tempo de acompanhamento. Os resultados do teste de Friedman podem ser observados.

Fármaco	Nível de dor	Tempo pós-operatório			
		6 h	12 h	24 h	48 h
A (Fr = 11,76*)		6 h	12 h	24 h	48 h
	Sem dor	2	5	6	9
	Leve	6	4	3	1
	Moderada	2	-	1	-
	Intensa	-	1	-	-
	Insuportável	-	-	-	-
B (Fr = 18,90*)		6 h	12 h	24 h	48 h
	Sem dor	1	2	4	7
	Leve	3	5	4	3
	Moderada	1	1	2	-
	Intensa	4	2	-	-
	Insuportável	1	-	-	-
C (Fr=13,72*)		6 h	12 h	24 h	48 h
	Sem dor	2	2	5	8
	Leve	3	3	4	1
	Moderada	3	4	1	-
	Intensa	1	-	-	1
	Insuportável	1	1	-	-

* Diferença significativa ($P < 0,05$).

Os gráficos relativos aos postos médios podem ser observados nas Figuras de 1 a 3. Observa-se uma tendência à redução dos escores de dor em associação à passagem do tempo. Ainda, uma diferença significativa entre a primeira (6 horas) e a última aferição (48 horas) pode ser observada para os fármacos A e B (Figuras 1 e 2). A mesma tendência pode ser vista para o fármaco C, apesar de não atingir significância estatística (Figura 3).

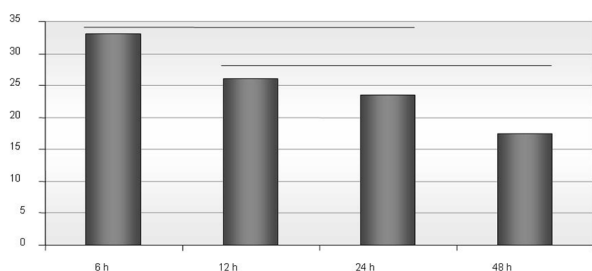


Figura 1: Postos médios dos quatro tempos de pós-operatório analisados para o fármaco A e resultados do teste de Dunn. Barras cobertas pela mesma linha horizontal indicam diferença não significativa ($\alpha = 0,05$).

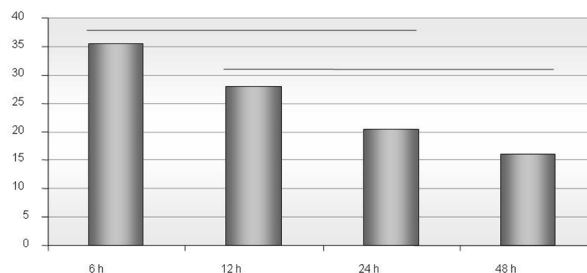


Figura 2: Postos médios dos quatro tempos de pós-operatório analisados para o fármaco B e resultados do teste de Dunn. Barras cobertas pela mesma linha horizontal indicam diferença não significativa ($\alpha = 0,05$).

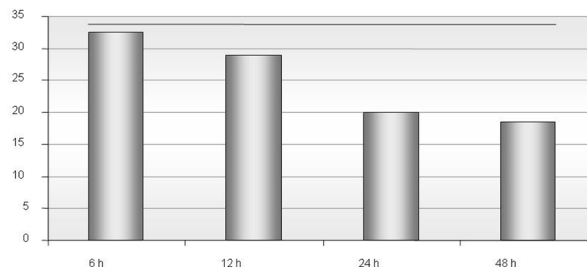


Figura 3: Postos médios dos quatro tempos de pós-operatório analisados para o fármaco C e resultados do teste de Dunn. Barras cobertas pela mesma linha horizontal indicam diferença não significativa ($\alpha = 0,05$).

DISCUSSÃO

A combinação de agentes analgésicos de ação central com de ação periférica tem-se mostrado uma forma forte de combinação terapêutica para analgesia, pois se consegue obter melhor eficácia analgésica do que se administrando, apenas, um analgésico de ação periférica. Esses resultados são expressivos, principalmente para tratamento de dores consideradas de moderada a severa de pós-operatório de cirurgia de extração de terceiros molares^{13,19}. Segundo a literatura, o uso dessas combinações também é eficaz para tratamento de dores crônicas na coluna, osteoartrite^{20,21} e fibromialgia²² a exemplo da tramadol/paracetamol (37,5mg/325mg) quanto codeína/paracetamol (30mg/300mg).

No presente estudo para a avaliação da eficácia analgésica, foi empregada a metodologia de análise triplo-cego para a combinação analgésica tramadol/paracetamol - 37,5mg/325mg via oral em administração de dor pós-operatória aguda em comparação com dipirona sódica e paracetamol.

O estudo demonstrou que os fármacos A (tramadol/paracetamol) e B (dipirona sódica) apresentaram efeito analgésico significativamente maior ($P < 0,05$) em relação ao fármaco C (paracetamol) dentre as primeiras 6 horas às 48 horas. Observou-se também uma tendência à redução dos escores de dor em associação à passagem do tempo, principalmente no grupo do tramadol/paracetamol e no grupo da dipirona, sendo que o grupo do paracetamol não apresentou diferença significativa na redução dos escores. Essa diferença de significância estatística em relação ao paracetamol corrobora os dados da literatura, os quais relatam que, quando o paracetamol é administrado, sua eficácia analgésica é menor do que quando comparado à combinação de tramadol/paracetamol - 37,5mg/325mg^{12,23}.

Os efeitos adversos comuns encontrados, quando administrado somente o medicamento tramadol com dosagem de 50 – 100mg, incluem vertigem, náusea,

boca seca e sedação. No entanto, no presente estudo, não foi relatado pelos pacientes qualquer efeito adverso relacionado acima. Esse dado pode ser justificado pelo fato de a dosagem de tramadol, usada na combinação, ser menor que a dose habitual desse analgésico.

O grupo do fármaco A e o grupo do fármaco B não apresentaram diferença estatisticamente significativa, apesar de os dados estatísticos encontrados em relação à dipirona terem revelado que este analgésico foi eficiente tanto quanto o tramadol/paracetamol no controle de dor pós-operatória de cirurgia de extração de terceiros molares. Para tanto, pode-se considerar que a dipirona sódica pode ser administrada como analgésico para o controle de dor de cirurgias dentárias de moderada a severa.

Segundo a literatura, pacientes que fazem uso de analgésicos à base de dipirona apresentam diversos efeitos adversos relacionados às reações de hipersensibilidade, como urticárias, dermatites, conjuntivite, eritema multiforme, angioedema palpebral^{24,25}. Rosário e Ribeiro²⁴ relataram que indivíduos asmáticos que fizeram uso de dipirona desencadeiam crise de asma com o uso do medicamento, e, em indivíduos não asmáticos, desencadeia crises de broncoespasmo. Esses relatos evidenciam que os efeitos adversos são mais frequentes em pacientes asmáticos. Quando administrado paracetamol para esse perfil de paciente, este fármaco não desencadeia reações adversas. Desta forma, para pacientes com hipersensibilidade à dipirona ou asmáticos, o analgésico tramadol/paracetamol seria o medicamento de escolha para tratamento de dor pós-operatória aguda.

CONCLUSÕES

O analgésico tramadol/paracetamol na concentração usada foi eficaz no controle de dor pós-operatória de extração de terceiro molar incluso e que o analgésico dipirona sódica foi tão eficaz quanto o tramadol/pa-

racetamol. O paracetamol, entretanto, possui um efeito analgésico menor no controle de dor pós-operatória de extração de terceiro molar incluso em relação ao tramadol/paracetamol e à dipirona sódica.

REFERÊNCIAS

1. Berge TI. Pattern of self-administered paracetamol and codeine analgesic consumption after third-molar surgery. *Acta Odontol Scand.* 1997; 55: 270-6.
2. Sisk AL, Mosley RO, Martin RP. Comparison of preoperative and postoperative diflunisal for suppression of postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989; 47: 464-8.
3. Luthy C, Multhaupt M, Oetliker O, Perisic M. Differential effect of acetylsalicylic acid and dipyron on prostaglandin production in human fibroblast cultures. *Br J Pharmacol.* 1983; 79: 849-54.
4. Novelli GP. II fenildimetilpirazolo-metilaminometansulfato come analgesic post-operative non stupefacente. *Min Anest.* 1971; 37: 320-6.
5. Tigerstedt I, Leander P, Tammisto T. Postoperative analgesics for superficial surgery. Comparison of four analgesics. *Acta Anaesth Scand.* 1981; 25: 543-7.
6. Brune K. Prostaglandins and the mode of action of antipyretic analgesic drugs. *Am J Med.* 1983; 75: 19-23.
7. Ferreira SH. Peripheral analgesia: mechanism of the analgesic action of aspirin-like drugs and opiate-antagonists. *Br J Clin Pharmacol.* 1980; 10 Suppl 2: 237S-245S.
8. Matzner Y, Drexler R, Levy M. Effect of dipyron, acetylsalicylic acid and acetaminophen on human neutrophil chemotaxis. *Eur J Clin Invest.* 1984; 14: 440-3.
9. Andrade ED. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia.* São Paulo: Artes Médicas; 2000.
10. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; CD001547.
11. Coulthard P, Hill CM, Frame JW, Barry H, Ridge BD, Bacon TH. Pain control with paracetamol from a sustained release formulation and a standard release formulation after third molar surgery: a randomized controlled trial. *Br Dental J.* 2001; 191: 319-24.
12. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog.* 2001; 48:79-81.
13. 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, and placebo after oral surgery. *Clin Ther.* 2002; 24: 953-68.
14. Fricke 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: 250-7.
15. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg.* 2004; 187: 521-27.
16. Mcquay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesth.* 2003; 28: 19-22.
17. Ahlström U, Fahraeus J, Quiding H, Strom C. Multiple doses of paracetamol plus codeine taken immediately after oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985; 27: 693-6.

18. Habib S, Matthews RW, Scully C, Levers BG, Shepherd JP. A study of the comparative efficacy of four common analgesics in the control of postoperative dental pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990; 70: 559-63.
19. Jung Y, Kim DE, Kim M, Kim H, Cha I, Lee E. 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. *Clin Ther.* 2004; 26: 1037-45.
20. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther.* 2001; 23:1429-45.
21. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N, Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004; 31: 2454-63.
22. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* 2003; 114: 537-45.
23. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur J Anaesthesiol.* 2003; Suppl 28: 13S-17S.
24. Rosario NA, Ribeiro AC. Clinical findings of sensitivity to analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Assoc Med Bras.* 2000; 46: 201-6.
25. Hernandez-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res.* 2006; 37: 899-902.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Sybele Saska

Rua Francisco Degni, s/n – Quitandinha – Araraquara – São Paulo.

CEP: 14.800-900

Instituto de Química de Araraquara – UNESP – Departamento de Bioquímica e Tecnologia Química.

e-mail: sybele_saska@yahoo.com.br

