

Dados epidemiológicos, eficácia e segurança da associação fixa tramadol-paracetamol no tratamento da dor moderada/importante.

Comentado por:

Paulo Renato B. da Fonseca - CRM 52.46874-4

Diretor Científico da Sociedade Brasileira para o estudo da Dor-SBED 2016/2017



Daiichi-Sankyo

Dados epidemiológicos, eficácia e segurança da associação fixa tramadol-paracetamol no tratamento da dor moderada/importante.

Resumo objetivo com base no artigo original: Epidemiological data, efficacy and safety of a paracetamol–tramadol fixed combination in the treatment of moderate-to-severe pain. SALZA: a post-marketing study in general practice.

Autores: Mejjad O, Serrie A, Ganry H (França).

Fonte: Current Medical Research & Opinion 2011;27(5):1013–1020.

Introdução

Um grande estudo europeu mostrou que 19% dos indivíduos de uma população já apresentaram dor com mais de seis meses de duração e dor ao longo do mês que antecedeu a pesquisa. A intensidade da dor foi moderada em dois terços destes indivíduos e importante nos demais. Um terço daqueles que relataram dor não estava sendo tratado para esse fim, e 40% deles não faziam um controle adequado da dor¹.

Uma proporção considerável de idosos apresenta dor: de 14% a 49% relatam dor lombar e de 24% a 71%, dor articular; indivíduos institucionalizados têm maior prevalência de dor². Outro estudo mostrou que a incidência de dor em quatro semanas foi de 72,4% em idosos³. Essas altas taxas de prevalência decorrem principalmente de tratamento inadequado, que, por sua vez, pode ser resultante de avaliação imprecisa dos pacientes^{4,5} ou medo do profissional de saúde de prescrever opioides por causa de possíveis eventos adversos².

Um estudo pós-comercialização avaliou a eficácia e a segurança da associação fixa tramadol/paracetamol (TP) no tratamento da dor moderada/importante. Foram observadas a eficácia do TP no alívio da dor, a melhora da qualidade do sono e a satisfação dos pacientes envolvidos – um total de 5.495 indivíduos de todas as faixas etárias –, independentemente da etiologia e da duração da dor. Eventos adversos ocorreram em 4,2% dos pacientes².

A combinação TP é eficaz para diversos tipos de dor devido ao mecanismo de ação complementar dos dois analgésicos⁶. O tramadol é um opioide de ação central

com afinidade particular pelos receptores μ . Ele também inibe a recaptação de noradrenalina, enquanto o paracetamol tem ação periférica e, provavelmente, central².

O TP é mais eficaz que os seus componentes isolados por alguns motivos²:

- O tramadol tem mecanismo de ação central duplo, opioide e não opioide, enquanto o paracetamol age periféricamente; assim, a combinação atua em diferentes vias da dor.
- O paracetamol é um analgésico de ação rápida e curta, enquanto o tramadol tem início de ação mais lento e maior duração. Com isso, a combinação fornece alívio rápido e duradouro.
- A combinação dos fármacos permite o uso de doses menores de cada um com a mesma eficácia global e com baixa incidência de eventos adversos dose-dependentes.
- A meia-vida dos fármacos é compatível com o uso a cada seis horas, sem risco de acúmulo.

O paracetamol é um fármaco com excelente tolerabilidade; reações alérgicas são extremamente raras e a hepatotoxicidade é observada se houver superdosagem². A segurança do tramadol é baseada em um programa de farmacovigilância internacional (mais de 350 milhões de pacientes até 1993). A incidência de eventos adversos é menor do que com a morfina e é dose-dependente. Diferentemente da morfina, o tramadol, em diversas dosagens, mostrou causar menos efeito depressivo respiratório e/ou risco de dependência/abuso².

Métodos

O estudo pós-comercialização SALZA foi desenhado para medir especificamente a relação risco-benefício do TP em pacientes idosos (idade ≥ 65 anos). O estudo foi multicêntrico, prospectivo, observacional e aberto e visava a avaliar a redução da intensidade da dor e a frequência de eventos adversos².

Os critérios de inclusão foram idade ≥ 65 anos, dor moderada/importante e uso de prescrição de TP pelo geriatra. A dose, a posologia e a duração do tratamento com TP foram ajustadas conforme a intensidade da dor e de acordo com as recomendações de uso. Os pacientes receberam TP em monoterapia, com a possibilidade de introduzir a analgesia de resgate, se necessária. Foram avaliados pacientes que receberam pelo menos uma dose de TP².

O desfecho primário foi a eficácia do tratamento avaliada pela redução da intensidade da dor utilizando-se uma escala numérica de 11 pontos (0 a 10).

A dor foi medida na primeira e na última consulta, sendo considerada também a dor média nas 48 horas prévias e nos oito dias anteriores às consultas. Também foi avaliada a dor máxima nos oito dias que antecederam o primeiro e o último atendimento. A segurança do TP foi aferida pela incidência de eventos adversos².

Os desfechos secundários incluíram o uso de analgesia de resgate, o alívio da dor em escala verbal simples com quatro categorias (nenhum, baixo, moderado e completo), a impressão clínica global dos pacientes em escala de sete categorias (muito pior, piora significativa, piora mínima, sem alterações, melhora mínima, melhora significativa e melhora muito importante) e a satisfação dos pacientes em escala de quatro categorias (totalmente insatisfeito, não satisfeito, satisfeito e completamente satisfeito)².

Resultados

Foram analisados 2.663 pacientes com idade de 73,6 \pm 6,6 anos (37,7% deles com idade ≥ 75 anos), sendo que 53,9% eram mulheres. A dor a ser tratada foi causada principalmente por doenças musculoesqueléticas (artrose: 59,1%; dor lombar: 33%; compressão de raiz nervosa: 16,9%; outras doenças reumatológicas: 15,8%; trauma: 5,6; outras dores neuropáticas: 3,7%; dor odontológica: 1,5%; cefaleia: 1,4%; dor oncológica: 0,7%)².

A dor foi principalmente crônica e persistentes (62,9%), com paroxismos de dor (21,7%). A dor aguda (< 1 semana) ocorreu em 18,6% dos casos, e a subaguda (> 1 semana e < 3 meses) em 18,5%. A dor tinha duração de 8,9 \pm 16,2 meses (mediana de três meses)².

Na inclusão, a intensidade da dor foi de 6,1 \pm 1,6 (mediana de 6) na escala de 11 pontos. A intensidade foi de 6,3 \pm 1,6 (mediana de 7) nas últimas 48 horas e de 5,9 \pm 1,6 (mediana de 6) nos oito dias anteriores ao início do TP. A intensidade máxima da dor nos oito dias antecedentes foi de 7,0 \pm 1,6 (mediana de 7)².

Os motivos para a prescrição do TP foram falta de eficácia (63,7%) ou problemas de segurança (7,1%) com o analgésico prévio. Em 27,4% dos casos, o TP foi o primeiro analgésico prescrito para a dor estudada².

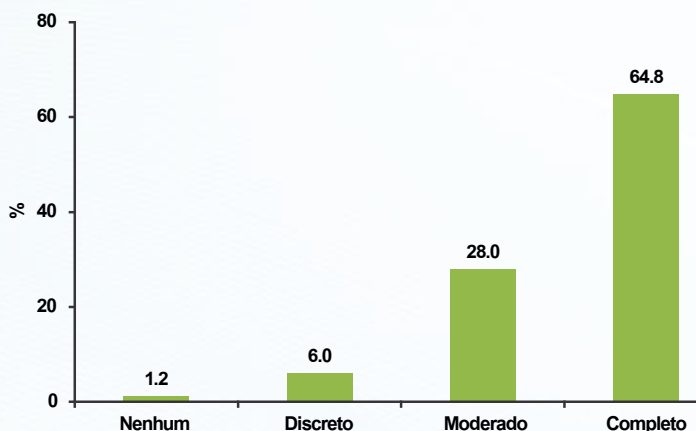
O TP foi prescrito em média por 27,9 \pm 15,3 dias (média de trinta dias), em dose diária de 3,9 \pm 1,4 comprimidos/dia (média de quatro comprimidos). A aderência terapêutica

foi elevada, com o uso de 3,8±1,4 comprimidos/dia por 23,2±9,2 dias. A analgesia de resgate foi utilizada por apenas 14,7% dos pacientes².

A intensidade da dor foi reduzida de 6,1±1,6 para 3,0±1,8 pontos. A redução da intensidade da dor foi de -3,2 pontos nas 48 horas anteriores à última consulta e de -2,8 pontos nos oito dias que antecederam a última consulta. Houve redução de -3,1 pontos na intensidade máxima da dor².

O alívio da dor foi importante em 64,8% dos pacientes, moderado em 28%, discreto em 6% e nenhum em apenas 1,2% dos pacientes (Figura 1). Pela impressão clínica

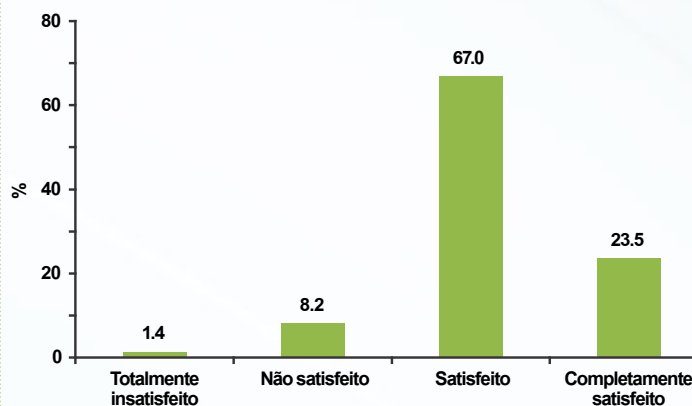
Figura 1: (Adaptada) Avaliação do alívio da dor pelos pacientes.



global dos pacientes, a dor apresentou melhora significativa ou muito importante em 78,7% dos pacientes. A dor piorou em apenas 1,1% dos pacientes. No final do estudo, 90,5% dos pacientes estavam satisfeitos ou completamente satisfeitos com o tratamento (Figura 2)².

Eventos adversos ocorreram em 4,5% dos pacientes. Em geral, tais eventos foram de intensidade leve/moderada. Os relatos mais frequentes foram distúrbios gastrointestinais (61,1%), principalmente náusea. Outros episódios frequentes foram tontura e sonolência. Não houve nenhum evento adverso grave².

Figura 2: (Adaptada) Satisfação dos pacientes com o tratamento.



Conclusão

A associação fixa tramadol/paracetamol é eficaz e bem tolerada no tratamento dos diferentes tipos de dor encontrados na prática clínica. O tramadol/paracetamol pode ser prescrito como terapia de primeira linha para a dor moderada/importante, tanto em indivíduos jovens como nos idosos².

Comentário da combinação Tramadol/paracetamol pelo Especialista

Paulo Renato B. da Fonseca - CRM 52.46874-4

- Diretor Científico da Sociedade Brasileira para o estudo da Dor-SBED 2016/2017
- Médico anestesiológico com área de atuação em dor-AMB/SBA
- Fellow Interventional Pain Practice-FIPP/WIP.
- Clínica e Terapia Intervencionista em Dor Crônica e Oncológica

A associação fixa tramadol/paracetamol combina dois fármacos analgésicos com mecanismos de ação diferentes. Juntos, eles produzem ação sinérgica, ou seja, o efeito analgésico final da associação é mais potente do que a soma do efeito dos dois fármacos isoladamente. Essa sinergia permite o uso de doses menores de cada fármaco, o que resulta em maior segurança aos pacientes, pelo menor risco de eventos adversos^{7,8}.

A associação fixa tramadol/paracetamol tem início de ação analgésica rápida e sustentado^{9,10}. A eficácia analgésica foi demonstrada em diversos estudos e situações clínicas, como na dor oncológica, em fase pós-operatória e no tratamento de dores crônicas não oncológicas, como dor lombar e osteoartrite^{2,11,12}.

De forma importante, o uso de tramadol/paracetamol em pacientes com dor crônica está associado à melhora motivacional e ao retorno mais rápido às atividades habituais, além de responder pela redução da incapacidade causada pela dor^{13,14}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 2006;10:287-333.
2. Mejjad O, Serrie A, Garry H. Epidemiological data, efficacy and safety of a paracetamol-tramadol fixed combination in the treatment of moderate-to-severe pain. SALZA: a post-marketing study in general practice. Curr Med Res Opin 2011;27(5):1013-1020.
3. Thomas E, Peat G, Harris L, et al. The prevalence of pain and pain interference in a general population of older adults: cross-sectional findings from the North Staffordshire Osteoarthritis Project (NorStOP). Pain 2004;110:361-8.
4. Herr K, Garand L. Assessment and measurement of pain in older adults. Clin Geriatr Med 2001;17:457-78.
5. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk D, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. Clin J Pain 2007;23:S1-43.
6. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. Life Sci 1996;58:23-8.
7. Filitz J, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. Pain. 2008;136(3):262-270.
8. Pergolizzi JV Jr et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. J Pain Res. 2012;5:327-46.
9. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Prog 2001;48:249-71.
10. McClellan J, Scott L.J. Tramadol/Paracetamol. Drugs 2003; 63 (11): 1079-1086.
11. Husic S, Ilic S, Matic S, Sukalo A. Efficacy and safety of a fixed combination of tramadol and paracetamol (acetaminophen) as pain therapy within palliative medicine Mater Sociomed. 2015;27(1):42-7.
12. Spagnoli AM, et al. A single blind controlled comparison of tramadol/paracetamol combination and paracetamol in hand and foot surgery. A prospective study. In Vivo. 2011;25(2):291-5.
13. Imamura T. Significant Efficacy of Tramadol/Acetaminophen in Elderly Patients with Chronic Low Back Pain Uncontrolled by NSAIDs: An Observational Study. Open Orthop J. 2015;9:120-5.
14. Tetsunaga T, Tetsunaga T, Tanaka M, Nishida K, Takei Y, Ozaki T. Effect of Tramadol/Acetaminophen on Motivation in Patients with Chronic Low Back Pain. Pain Res Manag. 2016;2016:7458534.