

Eficácia do tramadol/paracetamol na

NEUROPATIA PERIFÉRICA

DO DIABETES

EFICÁCIA DO TRAMADOL/PARACETAMOL NA NEUROPATIA PERIFÉRICA DO DIABETES

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy

Autor: Roy Freeman, Philip Raskin, David J. Hewitt, Gary J. Vorsanger, Donna M. Jordan, Jim Xiangd, Norman R. Rosenthal; CAPSS-237 StudyGroup

Fonte: CurrMed Res Opin. 2007;23(1):147-61.

INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica dolorosa do diabetes (NPDD) afeta até 20% dos indivíduos com diabetes^{1,2}, sendo que o controle da dor não é satisfatório em muitos pacientes.

Diversos mecanismos de dor neuropática estão envolvidos no desenvolvimento e na manutenção da neuropatia diabética (ND)³, incluindo mecanismos centrais^{4,5}. Pode haver ainda um componente de dor nociceptiva devido às alterações de partes moles associadas à NPDD^{6,7}. Consequentemente, diferentes fármacos, com distintos mecanismos de ação, se mostraram eficazes no tratamento da NPDD, e a combinação de fármacos pode ser necessária para o alívio adequado da dor⁸.

O tramadol é um analgésico de ação central utilizado no tratamento da dor moderada e importante. Seus efeitos ocorrem por combinação de atividade agonista-opioide fraca e inibição da recaptção de noradrenalina e serotonina⁹. Um estudo randomizado e duplo-cego mostrou que o tramadol isolado se associou a uma dor 36% menor do que o placebo na NPDD¹⁰.

O paracetamol é um analgésico de amplo espectro que parece ter ação antinociceptiva central, porém seu exato mecanismo de ação é desconhecido¹¹. O paracetamol geralmente é utilizado para analgesia concomitante ou como terapia analgésica de resgate na NPDD¹²⁻¹⁷.

Estudos clínicos demonstraram que a combinação tramadol/paracetamol é mais eficaz no alívio da dor aguda do que cada um dos componentes isoladamente, além de diminuir o tempo de início da ação analgésica e melhorar a tolerabilidade, em comparação com o uso isolado do tramadol^{18,19}. Uma metanálise de sete estudos duplos-cegos atestou que o número necessário a tratar para obter alívio de pelo menos 50% da dor moderada/importante foi de 2,6 para a combinação tramadol/paracetamol e de 9,9 para o tramadol isolado na dor dentária, e de 2,8 e 4,4, respectivamente, na dor pós-operatória¹⁸. Estudos clínicos adicionais comprovaram a eficácia e a segurança de múltiplas doses da combinação tramadol/paracetamol no tratamento da dor musculoesquelética²⁰⁻²³.

O objetivo do presente estudo foi determinar a eficácia e a segurança do tramadol/paracetamol no tratamento da ND com dor moderada/importante²⁴.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo que incluiu pacientes adultos com diabetes mellitus (DM) tipos 1 e 2, hemoglobina glicada < 10% e NPDD simétrica e distal dos membros inferiores. Foram excluídos pacientes com NPDD há mais de dez anos e clearan-

ce de creatinina \leq 60 ml/min. A randomização ocorreu após um dia de suspensão de analgésicos comuns, dois dias após a suspensão de anti-inflamatórios não esteroides e três semanas após a suspensão de antidepressivos ou anticonvulsivantes, caso estes fossem utilizados pelo paciente. Foi permitido o uso de dose estável de inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS) para depressão ou ansiedade²⁴.

A dor em membros inferiores foi avaliada em uma escala de 0 a 10 (0 = sem dor; 10 = a pior dor possível), assim como a interferência da dor sobre o sono (0 = sem interferência; 10 = interferência total). Foram randomizados apenas pacientes com pontuação de dor média \geq 5/24.

A fase de dupla ocultação incluiu um período de dez dias de titulação da medicação e um período de 56 dias de manutenção. Os pacientes foram randomizados para receber comprimidos de tramadol/paracetamol 37,5/325 mg ou placebo. A titulação sugerida foi de um comprimido (cp) ao dormir nos dias 1-3, um cp 2x/dia nos dias 4-6, um cp 3x/dia nos dias 7-9 e um cp 4x/dia a partir do dia 10, se necessário. Durante a fase de manutenção, os indivíduos foram instruídos a usar de um a dois comprimidos, conforme a necessidade, até 4x/dia (sem exceder oito cps/dia)²⁴.

Todas as noites, os participantes relataram a média de dor ocorrida durante o dia, a interferência no sono e o número de comprimidos utilizados. Foram realizadas visitas nos dias 10, 38 e 66, nas quais se avaliaram as escalas Inventário Breve de Dor (BPI) e Short-Form 35 e se registrou a dor nas 48 horas antecedentes por uma escala analógica visual de 100 mm (EAV; 0 = sem dor; 100 = a pior dor possível)³⁶. Na visita final, também foram avaliadas as seguintes escalas: Questionário McGill de Dor (forma breve) (SF-MPQ)³⁷, Profile of Mood States (POMS)³⁸ e SF-36³⁹. Na ocasião, os pacientes e os investigadores preencheram a escala de impressão global de mudança usando um gráfico de 9 pontos (-4: muito pior; 4: muito melhor). Também foram avaliados os sinais vitais, os exames laboratoriais e a ocorrência de eventos adversos²⁴.

RESULTADOS

Foram incluídos 311 pacientes (tramadol/paracetamol: 160; placebo: 151) na análise por intenção de tratar e 313 na análise de segurança (n = 160 e 153, respectivamente). A maioria dos pacientes completou o estudo (81% do grupo tramadol/paracetamol e 71% do grupo placebo). Os motivos mais frequentes para o abandono do estudo foram eventos adversos (8,1% e 6,5%) e falta de eficácia (5% e 15%)²⁴.

Os pacientes utilizaram em média 4,2 cps/dia de tramadol/paracetamol e 4,6 cps/dia de placebo durante a fase de manutenção. O ISRS foi utilizado por 32 pacientes sem registro de efeitos sobre a analgesia ou tolerabilidade do tramadol/paracetamol²⁴.

A pontuação média de dor no estágio basal foi de 7,13 ± 1,41 e 7,12 ± 1,34 nos grupos tramadol/paracetamol e placebo, respectivamente. A análise primária de eficácia mostrou que o tramadol/paracetamol foi associado à maior redução da dor do que o placebo (-2,7 vs. -1,8; $p = 0,001$). A redução da dor foi progressiva durante o estudo e houve diferenças significativas entre o tramadol/paracetamol e o placebo desde o final da fase de titulação, mantendo-se durante todo o estudo ($p \leq 0,032$) (Figura 1)²⁴.

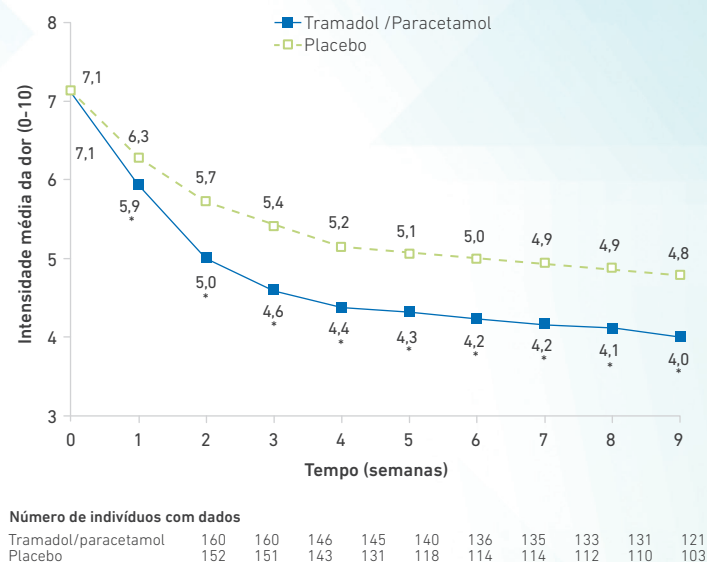


Figura 1. Pontuação média de intensidade da dor ($p \leq 0,032$).

Maior número de pacientes do grupo tramadol/paracetamol apresentou redução $\geq 30\%$ da dor em relação aos participantes do grupo placebo (56,3% vs. 37,7%; $p = 0,001$) ou redução $\geq 50\%$ (37,5% vs. 21,95; $p = 0,003$). Os indivíduos do grupo tramadol/paracetamol atingiram redução de 30% ou 50% da dor mais rapidamente do que os indivíduos do grupo placebo ($p = 0,001$ para ambos)²⁴.

O tramadol/paracetamol ainda se associou à maior redução da dor pela EAV (-30,6 vs. -17,2; $p < 0,001$) e à maior redução da interferência da dor sobre o sono (-2,95 vs. -1,88; $p = 0,001$) em relação ao placebo. A redução da interferência da dor sobre o sono foi progressiva durante o estudo em ambos os grupos, com diminuição significativamente maior no grupo tramadol/paracetamol, desde o final da fase de titulação até o final do estudo ($p \leq 0,012$)²⁴.

O tramadol/paracetamol também se mostrou mais eficaz que o placebo na avaliação pelas escalas BPI ($p \leq 0,004$), SF-MPQ, POMS e SF-36. Entre os indivíduos que declararam a impressão global de mudança na visita final, 61,7% do grupo tramadol/paracetamol e 43,6% do grupo placebo relataram melhora, muita melhora ou melhora muito acentuada ($p < 0,001$). Na avaliação dos investigadores, melhora, muita melhora ou melhora muito acentuada foram consideradas por 61,3% dos pacientes do grupo tramadol/paracetamol e 43,5% do grupo placebo ($p < 0,001$)²⁴.

Na análise de segurança, 60% do grupo tramadol/paracetamol e 59% do grupo placebo relataram pelo menos um evento adverso. Entre os eventos adversos que ocorreram em mais de 5% dos pacientes, e foram mais frequentes no grupo tramadol/paracetamol, estão: náusea (11,9% vs. 3,3%), tontura (6,3% vs. 1,3%) e sonolência (6,3% vs. 1,3%). Eventos adversos graves ocorreram em cinco pacientes do grupo tramadol/paracetamol (dor torácica, hemorragia gastrointestinal, angina, carcinoma e laminectomia) e em quatro pacientes do grupo placebo (celulite, insuficiência cardíaca/fibrilação atrial, obstrução intestinal e doença coronariana). Nenhum dos eventos adversos graves foi relacionado ao tratamento. Não foram identificadas alterações significativas de sinais vitais ou em exames laboratoriais, com exceção de aumento da glicemia causal em 18,8% dos pacientes do grupo tramadol/paracetamol e 14,4% do grupo placebo²⁴.

CONCLUSÃO

O tramadol/paracetamol foi associado ao alívio significativo da dor e à melhora em diversos parâmetros secundários de analgesia, qualidade de vida, humor e funcionalidade, em comparação com o placebo, no tratamento da ND. O uso de diversas doses de tramadol/paracetamol foi geralmente bem tolerado²⁴.

Referências Bibliográficas:

- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43: 817-24.
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
- Craner MJ, Klein JP, Renganathan M, et al. Changes of sodium channel expression in experimental painful diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 2002;52:786-92.
- Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002;18:343-9.
- Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6(Suppl A):61-8.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.
- Otto M, Bak S, Bach FW, et al. Pain phenomena and possible mechanisms in patients with painful polyneuropathy. *Pain* 2003;101:187-92.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:275-85.
- Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-6.
- Raffa RB, Walker EA, Sterious SN. Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). *Eur J Pharmacol* 2004;503:209-10.
- Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-10.
- Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-9.
- Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-18.
- Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathic pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
- Thienel U, Neto W, Schwabe SK, et al. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double blind, placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2004;110: 221-31.
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38.
- Fricke JR, Jr, Hewitt DJ, Jordan DM, et al. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004;109:250-7.
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:121-30.
- Mulligan WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23:1429-45.
- Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003;25:1123-41.
- Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al. 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.
- Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24:282-97.
- Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiangd J, Rosenthal NR; CAPSS-237 Study Group. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):147-61.