MARCELO MINHARRO CECCHETI

**Eficácia analgésica pós-operatória e ação anestésica adjuvante do cloridrato
de tramadol utilizado localmente após exodontias de terceiros
molares inferiores impactados**

São Paulo

2010

MARCELO MINHARRO CECCHETI

Eficácia analgésica pós-operatória e ação anestésica adjuvante do cloridrato de tramadol utilizado localmente após exodontias de terceiros molares inferiores impactados

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obtenção de título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial

Orientadora: Profa. Dra. Maria da Graça Naclério-Homem

São Paulo

2010

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Ceccheti, Marcelo Minharro

Eficácia analgésica pós-operatória e ação anestésica adjuvante do cloridrato de tramadol utilizado localmente após exodontias de terceiros molares inferiores impactados / Marcelo Minharro Ceccheti; orientador Maria da Graça Naclério-Homem. -- São Paulo, 2010.

116p. : fig., tab.; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Extração dentária – Terceiro molar – Cloridrato de tramadol – Efeitos. 2. Cirurgia bucomaxilofacial. I. Naclério-Homem, Maria da Graça. II. Título.

CDD 617.605
BLACK D73

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ceccheti MM. Eficácia analgésica pós-operatória e ação anestésica adjuvante do cloridrato de tramadol utilizado localmente após exodontias de terceiros molares inferiores impactados. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas.

São Paulo, / /2010

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

4) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

5) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À Paula Regina Lopes Peinado, minha esposa, com amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho, presença e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho. Aprendi com você que nenhuma vitória vale o fracasso no lar.

Aos meus pais, Hugo Ceccheti e Mercedes Filomena Minharro Ceccheti, por forjarem minha personalidade com o fundamental para se trilhar o futuro. Amparam meus revezes e dividem minhas angústias, assim como acompanham com euforia e orgulho cada uma de minhas conquistas. Figuras centrais em minha vida, não há palavras para expressar meu amor e admiração por vocês. Obrigado!

Aos pacientes, que tive a oportunidade de tratar durante minha trajetória pessoal, principalmente aos que consentiram contribuir com o presente estudo.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria da Graça Naclério-Homem, por acreditar sempre em meu potencial, pelo incentivo e apoio nessa jornada de 15 anos pós-graduação. Sua presença em minha vida trouxe oportunidades e desafios superados com grande alegria.

À Profa. Maria Paula Siqueira de Melo Peres, por promover o ensino, a pesquisa e assistência na minha segunda casa, o Hospital das Clínicas. Obrigado pelo incentivo constante ao meu desenvolvimento.

Aos meus eternos professores e amigos, Prof. Dr. Antonio Carlos de Campos, Prof. Dr. José Luiz Piratininga, Profa. Dra. Maria Cristina Zindel Deboni, Prof. Dr. Marcos Vianna Gayotto, Profa. Dra. Marina Cleia Palo Prado e Prof. José Basile Neto, pelo incentivo e oportunidades. Recebi muito mais do que merecia e agradeço a amizade, o aprendizado, as conversas e os momentos de descontração.

Aos meus amigos do Hospital das Clínicas, Gustavo Grothe Machado, chefe de Serviço, e aos assistentes Paulo de Tarso Anderaos Cassis, André Caroli Rocha, Gabriel Amato Filho, Sebastião Pasquini, Joeli Gervas, Fernanda Mendes do Carmo e Flavio Wellington Ferraz, pelo convívio salutar, companheirismo e espírito de união que nos cerca. É gratificante fazer parte de uma equipe tão coesa.

Aos professores de graduação em Odontologia das Faculdades Metropolitanas Unidas, em especial aos ex-coordenadores, Prof. Dr. Roberto Heitzman R. Pinto e Prof. Dr. Marcos Vianna Gayotto, que relevaram muito em detrimento da minha pós-graduação.

À ex-residente e colega Giovana Vigário Negrato, pela execução de parte do projeto deste estudo, além da coleta e organização de dados parciais. Tive muito orgulho de lhe orientar e constatar quão incrível você é.

Aos residentes, atuais e pregressos, do Hospital das Clínicas, em especial Fabio Eduardo Dotte, Luis Fernando Marsiglia e Giuliano Augusto Belizário, pela indispensável ajuda na seleção dos pacientes, com a randomização e coleta das fichas de consentimento escrito.

Aos funcionários da Divisão de Odontologia do Hospital das Clínicas pela dedicação e bom humor, diferencial para o bom andamento do serviço.

Às amigas Natalia da Conceição Afonso, Ângela e Roseli de Andrade e Aparecida Conceição de Souza, funcionárias da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pela dedicação na condução desta pesquisa durante a fase operacional. Obrigado pela incrível ajuda!

Ao bioestatístico do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Sr. Rogério R. Prado, pela ajuda na análise e interpretação estatística.

Ao ex-residente e amigo Estevam Utumi, pela ajuda de última hora.

À Profa. Janice Yunes, pela correção gramatical e editoração do texto.

Ao Prof. Filippe Vasconcellos F. Guimarães, tradutor, pela correção do inglês e alemão.

Ao Serviço de Biblioteca da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pela diagramação e revisão das regras de confecção das teses.

Aos meus familiares e amigos, de quem me ausentei parcialmente do convívio para dedicação ao curso e à Tese. Obrigado pela compreensão!

"Se há pessoas que não estudam ou que, se estudam, não aproveitam, elas que não se desencorajem e não desistam; se há pessoas que não interrogam os homens instruídos para esclarecer as suas dúvidas ou o que ignoram, ou que, mesmo interrogando-os, não conseguem ficar mais instruídas, elas que não se desencorajem e não desistam; se há pessoas que não meditam ou que, mesmo que meditem, não conseguem adquirir um conhecimento claro do princípio do bem, elas que não se desencorajem e não desistam; se há pessoas que não distinguem o bem do mal ou que, mesmo que distingam, não têm uma percepção clara e nítida, elas que não se desencorajem e não desistam; se há pessoas que não praticam o bem ou que, mesmo que o pratiquem, não podem aplicar nisso todas as suas forças, elas que não se desencorajem e não desistam; o que outros fariam numa só vez, elas o farão em dez, o que outros fariam em cem vezes, elas o farão em mil, porque aquele que seguir verdadeiramente esta regra da perseverança, por mais ignorante que seja, tornar-se-á uma pessoa esclarecida, por mais fraco que seja, tornar-se-á necessariamente forte."

Confúcio, in 'A Sabedoria de Confúcio'

RESUMO

Cecchetti MM. Eficácia analgésica pós-operatória e ação anestésica adjuvante do cloridrato de tramadol utilizado localmente após exodontias de terceiros molares inferiores impactados [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

Foi estudado o efeito analgésico e anestésico adjuvante do cloridrato de tramadol aplicado localmente, após extração do terceiro molar inferior impactado. Um total de 52 pacientes foi submetido à exodontia sob anestesia local (mepivacaína 2% 1:20 000 corbadrina), em estudo duplo-cego, dose única, cruzado, controlado por placebo. Pacientes e os lados dos procedimentos foram distribuídos aleatoriamente para receberem 2 ml de tramadol (100%) (grupo T) ou 2 ml de solução salina 0,9% (grupo P). Ambas as soluções foram injetadas na submucosa gengival e alvéolo, imediatamente após as cirurgias realizadas por um mesmo cirurgião. Impacção dental e quantidade anestésica foram pareadas. Dados do consumo e a hora de uso de analgésico de resgate (dipirona 500 mg) foram utilizados para avaliar o efeito analgésico de tramadol. Uma Escala Analógica Visual (EAV) de dor foi aplicada após término da anestesia, 4, 8, 24, 48 e 72 horas após cirurgia, com os dados submetidos ao teste de Wilcoxon ($p < 0,05$). Não houve diferença no bloqueio anestésico e efeitos adversos entre os grupos. O grupo T requisitou um número significativamente menor ($p = 0,008$) de comprimidos de dipirona durante o período de avaliação ($3,37 \pm 4,65$) do que o grupo P ($4,4 \pm 3,71$). O grupo T levou mais minutos para usar a dipirona após a primeira cirurgia ($303,72 \pm 416,01$) do que o grupo P ($185,4 \pm 59,4$) ($p = 0,006$). O grupo T apresentou menor média de dor na EAV após término da anestesia ($3,55 \pm 2,27$) do que no grupo P ($5,26 \pm 2,49$) ($p = 0,001$). O tramadol administrado localmente após exodontia de terceiros molares inferiores melhora a qualidade da analgesia pós-operatória, porém não prolonga a duração da anestesia local com mepivacaína.

Palavras-chave: Tramadol. Dor pós-operatória. Terceiro molar. Analgesia. Anestesia. Cirurgia bucal.

ABSTRACT

Cecchetti MM. Efficacy of postoperative analgesia and adjuvant anesthetic action of local tramadol hydrochloride injection after impacted third molar extraction [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

The present study sought to assess the analgesic and adjuvant anesthetic effects of surgical site administration of tramadol hydrochloride immediately after extraction of impacted mandibular third molars. In this double-blind, placebo-controlled, single-dose, crossover investigation, 52 patients underwent bilateral extraction of impacted mandibular third molars under local anesthesia (mepivacaine 2% with levonordefrin 1:20 000). Patients and procedures, by side of intervention, were randomly assigned to receive either 2 mL of tramadol (100%) (Group T, $n = 52$) or 2 mL of normal saline, 0.9% (Group P, $n = 52$). Medications were administered by submucosal injection at the level of the third molar immediately after surgery. All patients were operated on by the same surgeon; patients were paired for technical difficulty and amount of anesthetic solution. Use of supplementary analgesics (500 mg metamizole) and time to first postoperative use of a rescue drug were used to assess the analgesic effect of tramadol. Pain level on both sides (Group T and P) was recorded on a visual analog scale (VAS 0–10 cm) immediately after cessation of anesthetic effect and at 4, 8, 24, 48, and 72 hours postoperatively. Data were compared using the Wilcoxon test ($p < 0.05$). There was no difference in anesthetic blockade between groups. There were no differences in reported adverse effects. In the 72 hours following surgery, patients in group T took significantly fewer ($p = 0.008$) metamizole tablets (3.37 ± 4.65) than did those in group P (4.4 ± 3.71). Time to first dose of a rescue drug (in minutes) was longer in Group T (303.72 ± 416.01) than in Group P (185.4 ± 59.4) ($p = 0.006$). Tramadol reduced pain intensity values (VAS) significantly in Group T (3.55 ± 2.27) as compared to Group P (5.26 ± 2.49) after anesthetic effect had worn off ($p = 0.001$). Local administration of tramadol after oral surgery improves the quality of postoperative analgesia, but does not extend the duration of anesthetic action.

Keywords: Tramadol. Postsurgical pain. Third molar. Analgesia. Anesthesia. Oral surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 2.1 - Desenho esquemático dos mecanismos de ação conhecidos do cloridrato de tramadol. O fármaco liga-se a receptores opioides do tipo μ , modulando a transmissão nervosa para o corno posterior da medula espinhal. Há ação concomitante de inibição da recaptura de serotonina e noradrenalina, o que inibe a transmissão dolorosa ao encéfalo, via trato espinotalâmico.28
- Figura 4.1 - Imagem evidenciando o aspecto clínico do cloridrato de tramadol e do soro fisiológico 0,9%. Ambas as soluções são inodoras e incolores o que garante o caráter duplo-cego da pesquisa.55
- Figura 5.1 - Distribuição da classe e profundidade de impacção dental (Pell; Gregory, 1933) dos terceiros molares inferiores, em cada grupo de estudo.....61
- Figura 5.2 - Distribuição da classe de impacção dental de Pell e Gregory (1933) dos terceiros molares inferiores operados, em relação à borda anterior do ramo mandibular e à face distal do segundo molar inferior (impacção horizontal) em cada grupo de estudo.61
- Figura 5.3 - Distribuição da profundidade de impacção dental de Pell e Gregory (1933) dos terceiros molares inferiores operados, em relação à linha cervical do segundo molar inferior (impacção vertical) em cada grupo de estudo62
- Figura 5.4 - Distribuição das classes de grau de dificuldade cirúrgica. Classe I - exodontias com elevadores ou fórceps, com ou sem retalhos mucoperiosteais; Classe II - extração com uso de osteotomia; Classe III – exodontias com uso de osteotomia e odontosseção; Classe IV – osteotomias e odontosseção múltiplas não convencionais63
- Figura 5.5 - Valores de média e desvio padrão da duração da cirurgia (em minutos) nos dois grupos estudados.....64
- Figura 5.6 - Box plot do número de tubetes anestésicos utilizados em ambos os grupos estudados. SF – soro fisiológico 0,9% estéril.65

- Figura 5.7 - Box plot da quantidade de comprimidos de dipirona sódica consumidos em ambos os grupos estudados. SF – soro fisiológico.68
- Figura 5.8 - Box plot do tempo decorrido até o primeiro comprimido de dipirona (minutos), em ambos os grupos testados. SF – soro fisiológico.69
- Figura 5.9 - Perfis médios com erros padrões da EVA colhida nos períodos de término do efeito anestésico, 4, 8, 24, 48 e 72 horas após início das cirurgias, em ambos os grupos e grau de dificuldade cirúrgica.....70
- Figura 5.10 - Valores médios com erros padrões da EVA nos graus de dificuldade cirúrgica em ambos os grupos. p – nível descritivo do teste. Teste de comparações múltiplas de Tukey.73
- Figura 5.11 -Frequência das respostas acerca de pior período pós-operatório. Doze pacientes relataram maior dor no lado tramadol, enquanto 39 pacientes elegeram o lado soro fisiológico como pior. Apenas um paciente declarou pós-operatório semelhante em ambas as cirurgias.74

LISTA DE TABELAS

- Tabela 5.1 - Descrição e porcentagem dos pacientes participantes e excluídos em ambas as Instituições, em cada intervalo de tempo específico, onde a pesquisa foi desenvolvida (em %).59
- Tabela 5.2 - Caracterização da amostra estudada. Os valores apresentados são: média $\pm$ dp (desvio padrão), (mínimo; máximo) e frequência absoluta (em %).59
- Tabela 5.3 - Valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da duração da cirurgia (em minutos) e quantidade de tubetes anestésicos, segundo o tratamento utilizado. SF – soro fisiológico; n – amostra; DP – desvio padrão; p – nível de significância.65
- Tabela 5.4 - Frequências absolutas e relativas das intercorrências observadas nos dois tratamentos empregados. SF – soro fisiológico (em %).66
- Tabela 5.5 - Valores de média, desvio padrão, mínimo, máxima e mediana da duração da anestesia (em minutos), segundo o tratamento utilizado. SF – soro fisiológico; n – tamanho da amostra; DP – desvio padrão; p – nível de significância66
- Tabela 5.6 - Valores de média, desvio padrão, mínimo, máximo e mediana da quantidade de dipirona sódica consumida (em número de comprimidos de 500 mg), segundo o tratamento utilizado. SF – soro fisiológico; n – amostra; DP – desvio padrão; p – nível de significância67
- Tabela 5.7 - Valores de média, desvio padrão, mínimo, máximo e mediana do tempo até a primeira dipirona (em minutos), segundo o tratamento utilizado69
- Tabela 5.8 - Frequências absolutas e relativas da escala de dificuldade cirúrgica segundo os grupos de tratamento utilizado.....71
- Tabela 5.9 - Valores de média e desvio padrão da EVA nos diversos momentos de avaliação, segundo o tratamento utilizado e grau de dificuldade cirúrgica. n – amostra; DP – desvio padrão72

Tabela 5.10 -Valores de média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo da EVA nos grupos T e P durante a primeira ou segunda cirurgia. Valores de EVA de 0 (nenhuma dor) a 10 cm (máxima dor experimentada). n – amostra; DP – desvio padrão; p – diferença estatística.75

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

5-HT	Serotonina
µL	Microlitro
µg	Micrograma
ago.	Agosto
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteroidal
AMP	Adenosina Monofosfato
ASA	Classificação da American Society of Anesthesiology
ATP	Adenosina trifosfato
EAV	Escala Analógica Visual
cm	Centímetro
C _{max}	Concentração plasmática máxima
CYP2D6	Enzima hepática esparteína oxigenase do subgrupo 2D6
CYP2B6	Enzima hepática esparteína oxigenase do subgrupo 2B6
CYP3A4	Enzima hepática esparteína oxigenase do subgrupo 3A4
COX	Enzima cicloxigenase
FDA	Food and Drug Administration
Forma D	Isômero destrógiro
Forma L	Isômero levógiro
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
h	Hora
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IMAO	Inibidores da Monoaminoxidase
jan	Janeiro
jun	Junho
kg	Quilo
mar	Março
mg	Miligrama

min.	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
NNT	Número Necessário para Tratar
nov	Novembro
pH	Potencial hidrogeniônico
set	Setembro
SF	Soro fisiológico
SNC	sistema nervoso central
$T_{1/2}$	Meia-vida plasmática
UFC	Unidade Formadora de Colônias Bacterianas
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
%	Porcentagem
®	Marca registrada
μ	Receptores opioides mu
α	Receptores opioides alfa
β	Receptores opioides beta
p	Nível de significância estatística
n	Tamanho da amostra

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Mecanismos da dor e fármacos opioides	22
2.2 Mepivacaína	24
2.3 Cloridrato de tramadol	25
2.3.1 Propriedades farmacodinâmicas	26
2.3.2 Propriedades farmacocinéticas	31
2.4 Administração sistêmica do tramadol.....	32
2.5 Administração local do tramadol.....	38
3 PROPOSIÇÃO	50
4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS	51
4.1 Pacientes.....	51
4.2 Randomização	53
4.3 Desenho do estudo	54
4.4 Aferição da dor	56
4.5 Análise estatística	57
5 RESULTADOS.....	58
6 DISCUSSÃO	76
7 CONCLUSÕES	90
REFERÊNCIAS.....	91
APÊNDICES	101
ANEXOS	115

1 INTRODUÇÃO

A dor aguda é, na maioria das vezes, proporcional à extensão da lesão de origem, mas alguns fatores que podem contribuir são: ansiedade, experiência negativa prévia, desenvolvimento sociocultural e significado pessoal do fator iniciante, os quais podem modular negativamente a qualidade e quantidade da dor.

O tratamento odontológico geralmente é associado à dor, o que pode levar o paciente a postergar a procura por terapia e dificultar o quadro clínico inicial. Neste contexto, a cirurgia odontológica e, em especial, as exodontias de terceiros molares apresentam-se como um dos procedimentos mais predisponentes à ansiedade e dor pós-operatória moderada a severa, o que determina grande responsabilidade do cirurgião-dentista na quantidade e qualidade da analgesia prescrita. Disto se deduz que prover tratamento apropriado após exodontias requer uma cuidadosa avaliação clínica e informações sobre o nível de dor esperada, isento das tendências pessoais do profissional, além de conhecimentos em fisiopatologia e farmacologia clínicas.

Há muitas opções analgésicas, com diferentes mecanismos de ação, além de suas combinações, capazes de promover rápido início e maior duração dos efeitos analgésicos. Entre os fármacos deste grupo, o tramadol apresenta-se clinicamente efetivo para tratamento de dores moderadas a severas, além de baixo potencial de dependência e de depressão cardiorrespiratória. Ele apresenta mecanismo misto de ação, com atividade sobre receptores opioides e sobre a recaptura da serotonina e noradrenalina (Hennies et al., 1982).

Muitos estudos suportam a administração sistêmica do tramadol. Em estudo de meta-análise, o tramadol apresentou-se como um analgésico efetivo para dores pós-operatórias de cirurgias orais, com significativo efeito dose-dependente (Moore; Mcquay, 1997). A combinação do tramadol com anti-inflamatório também provou ser efetiva no controle de dor odontológica (Fricke Jr. et al., 2004). Já a administração analgésica pré-operatória, denominada analgesia pré-emptiva, retardou o início da dor pós-operatória (Tuzuner et al., 2007). Entretanto, em todos estes estudos, o tramadol foi administrado sistemicamente.

Uma alternativa terapêutica de controle doloroso é potencializar os níveis de fármacos no sítio do trauma tecidual pela administração do analgésico localmente, o que diminui os efeitos adversos relacionados à exposição sistêmica ao tramadol, já diminutos. O primeiro estudo do efeito local do tramadol data de 1988 e, desde então, vêm sendo testadas inúmeras metodologias para este fim (Pang et al., 1988). Foi sugerido que o tramadol possui efeito semelhante ao de anestésicos em nervos periféricos, com inibição dose-dependente, e não relacionado aos receptores opioides, pois o uso prévio da naloxona não bloqueou a ação nociceptiva do fármaco (Tsai et al., 2001).

Somente após uma década do primeiro relato de uso local, Pozos et al. (2007) desenvolveram um dos poucos estudos acerca do uso do tramadol aplicado localmente, antes de exodontias de terceiros molares e descobriram que esta metodologia estendia a duração do efeito anestésico da articaína. Este estudo também determinou que a combinação de rotas de administração, sistêmica e local, potencializa os efeitos analgésicos de maneira significativa à administração por via única.

O real mecanismo periférico de ação não é conhecido, mas se aventava a hipótese de ação em canais iônicos de neurônios aferentes, semelhante a um anestésico local, e até uma provável ação anti-inflamatória, independente do mecanismo do ácido aracdônico. Nesta linha de pensamento, o uso combinado de tramadol e anti-inflamatório produziu um efeito anti-inflamatório supra-aditivo, com vantagens clínicas na segurança e eficácia da dor após exodontias (El-Sharrawy et al., 2006).

Poucos estudos que fazem uso da cirurgia oral suportam a ideia de que o tramadol exerça ação sobre neurônios periféricos. Além disso, nenhum estudo testou a sua ação local sobre a mepivacaína em estudo de exodontias de terceiros molares após término das cirurgias. Este trabalho pretende determinar a eficácia de mais uma alternativa para a analgesia após exodontias de terceiros molares, com maior segurança clínica, e não intenciona substituir nenhum dos meios já consagrados para tal intento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Uma das maiores causas de procura por assistência odontológica é a dor orofacial aguda e, dentre elas, a dor pós-operatória desempenha papel central no dia a dia do cirurgião-dentista. Entretanto, a percepção da dor alheia é de difícil avaliação pelo profissional da saúde, devido à subjetividade de sua expressão, além da intervenção de fatores ambientais, idade, raça, características genéticas, emocionais e socioambientais, além de elementos da vida pregressa e atual dos doentes (Siqueira; Teixeira, 2001; Siqueira, 2004; Siqueira, 2006).

Por se tratar de uma experiência individual, o mesmo estímulo doloroso pode causar diferentes padrões de resposta, em diferentes pessoas. Assim, a dor expressa pelo paciente é aquela que ele sente e não há como mensurá-la de maneira laboratorial. A sua definição elaborada pela Associação Internacional para o Estudo da Dor relata que *“a dor é uma experiência sensorial desagradável expressa pelo indivíduo representando uma lesão real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão”*. Deste modo, o paciente é quem determina quando e onde a dor aparece, além de sua intensidade e padrão (Arantes, 2005). Todavia, profissionais da saúde geralmente não acreditam no que seu paciente lhes conta sobre sua dor, e são influenciados pela sua própria crença, experiências e atitudes quando ouvem o relato de dor e prescrevem o tipo e a quantidade de analgésico que julgam necessário ao quadro clínico (Dalton, 1989).

A avaliação da dor objetiva identificar a existência de queixa algica e estabelecer a etiologia do sintoma, caracterizar a experiência dolorosa em todos os seus domínios, aferir as repercussões da dor no funcionamento biológico, emocional e comportamental do indivíduo, identificar fatores que possam contribuir para manter ou exacerbar a queixa, selecionar as alternativas de tratamento e verificar a eficácia das terapêuticas instituídas. (Pimenta et al., 2001).

A principal avaliação de dor deve se basear no relato do paciente devido à subjetividade da mesma. Para esta afirmação, Coulthard et al. (2000) pesquisaram a correlação entre a ansiedade pré-operatória e a dor pós-operatória de cirurgia bucal, aferindo as atitudes comportamentais e o autorrelato de dor. Para tanto,

selecionaram aleatoriamente 64 pacientes com necessidade de extração de terceiros molares inferiores com indicação de osteotomia, sob anestesia geral. Os pacientes responderam uma escala analógica de dor e outra de ansiedade no pré-operatório com relação ao seu temor da cirurgia e a dor esperada. Após o término, eles foram acompanhados por cerca de duas horas na sala de recuperação para observação de atitudes comportamentais que denotassem dor, como: segurar o rosto por entre as mãos, expressão facial de dor, choro ou outras. Eles receberam uma associação de paracetamol (500 mg) e codeína (30 mg) ou cloridrato de tramadol (100 mg) intravenoso, de acordo com a severidade da dor, julgada por enfermeira experiente. Os resultados mostraram que 51 deles (80%) requereram medicação analgésica nas duas horas pós-operatória, apesar da medicação pré-emptiva usada (diclofenaco de sódio), mas não houve correlação entre o tempo da medicação de resgate e as escalas de dor ou ansiedade nem entre a ansiedade pré-operatória e a quantidade de dor no pós-operatório. Os autores concluíram que o padrão comportamental do pré-operatório, com relação à ansiedade, não é parâmetro seguro para determinar a dor pós-operatória em pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares inclusos/impactados sob anestesia geral. Na verdade, a escolha do paciente de quando usar da medicação analgésica é o melhor indicador da percepção de dor e do impacto da mesma na recuperação e qualidade de vida do período pós-operatório de extração de terceiros molares (Snyder et al., 2005).

A dificuldade e duração da cirurgia são variáveis que podem influenciar a dor no pós-operatório. Lago-Méndez et al. (2007) realizaram um estudo prospectivo em 139 pacientes que necessitavam de 157 exodontias de terceiros molares inferiores. Os autores mediram a duração da cirurgia e classificaram os procedimentos realizados, após seu término, em quatro classes, conforme a dificuldade cirúrgica apresentada.

- Classe I: Exodontia com fórceps somente.
- Classe II: Exodontia que requereu osteotomia.
- Classe III: Exodontia que requereu osteotomia e odontosecção.
- Classe IV: Exodontia complexa (secção radicular).

A dor foi aferida diariamente durante os seis dias pós-operatórios, por meio de escala analógica visual de dor. Foi observada uma relação estatística significativa entre a dor pós-operatória e a dificuldade operatória. A duração da cirurgia teve correlação significativa somente no primeiro dia pós-operatório. Foi concluído que a dor aumenta à medida que a exodontia for sendo mais complicada, principalmente quando há divulsão de retalho mucoperiosteal. Assim, intervenções longas são tipicamente associadas com mais dor. Resultados semelhantes foram obtidos por Seymour et al. (1983) e Oikarinen (1991), onde dores mais severas estiveram presentes em procedimentos de exodontia de terceiros molares mais longos e mais complexos. A experiência do cirurgião pode afetar indiretamente estes parâmetros e deve ser considerado um fator correlato na dor pós-operatória (Capuzzi et al., 1994).

Apesar de alguns efeitos adversos, o controle da dor aguda pós-cirúrgica tem inequívoco sucesso com o uso de analgesia monoterápica. Contudo, a combinação de diferentes analgésicos, com diferentes mecanismos de ação, diminui a dose necessária de cada fármaco utilizado, melhorando a analgesia sem incrementar os efeitos adversos (Mehlisch, 2002). Neste tópico, há certa vantagem terapêutica ao se combinar o tramadol com anti-inflamatórios não-esteroidais, aumentando o alívio da dor aguda, prolongando seus efeitos e diminuindo os efeitos colaterais pela diminuição das doses de cada fármaco da associação (Moore, 1999).

Além da problemática apresentada, o manejo da dor não é questão amplamente abordada na vida acadêmica do cirurgião-dentista. Conhecimentos acerca dos neurotransmissores envolvidos na gênese, manutenção ou controle da dor permitem melhor conhecimento da fisiopatologia da mesma e dos mecanismos de ação dos fármacos analgésicos. Neste quesito, *“[...] o uso de opioides sofre grandes preconceitos, tanto dos pacientes, como dos profissionais de saúde, principalmente em relação à dependência física”* (Spiegel, 2001).

2.1 Mecanismos da dor e fármacos opioides

A dor aguda, com sua função biológica, alerta para a presença de uma lesão tecidual real ou potencial. A resposta à sensibilidade nociceptiva é um processo multifatorial, com mecanismos centrais e periféricos envolvidos. Diversos neurotransmissores e receptores participam da transmissão e modulação deste processo, sendo difícil o completo controle da dor, utilizando-se um único agente farmacológico sem que ocorram significativos efeitos adversos (Richardson; Bresland, 1998).

Neurônios aferentes sensoriais primários podem ser ativados por inúmeros mediadores inflamatórios, como prostaglandinas E2, bradicinina, Adenosina Trifosfato (ATP), histamina e serotonina (Warfield; Kahn, 1995). O mecanismo de ação destes mediadores pode ser de três tipos:

- Ativar diretamente o nervo sensorial, como a histamina e bradicinina.
- Sensibilizar a terminação nervosa para ação de outro estímulo, como fazem as prostaglandinas E2 e interleucinas.
- Exercer efeito regulatório sobre o neurônio sensorial adjacente às células inflamatórias e nervos simpáticos, como a bradicinina e o fator de crescimento neuronal (Pyati; Gan, 2007).

A inibição da ação dos mediadores químicos da inflamação representa uma estratégia eficaz para o desenvolvimento de fármacos analgésicos. Além disso, terminações nervosas periféricas expressam uma variedade de neurorreceptores agonistas e inibitórios, tais como: os opioides, adrenérgicos, colinérgicos, receptores de adenosina e receptores canabinoides, que podem ser alvos de medicações analgésicas. Atualmente, o uso tópico e outras formas de administração periférica de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), opioides, capsaicina, anestésicos locais e agonistas de receptores α e β -adrenérgicos estão sendo utilizados em uma variedade de apresentações clínicas (Richardson; Bresland, 1998; Sawynok, 2003).

Peptídeos opioides produzem analgesia atuando em receptores específicos do encéfalo. Os receptores opioides são encontrados no tronco encefálico, tálamo e medula espinhal. Os receptores existentes no tronco encefálico também estão envolvidos na mediação da tosse, náuseas, vômitos, manutenção da pressão sanguínea e controle das secreções estomacais. No sistema límbico estão as maiores concentrações de receptores opioides do sistema nervoso central. Apesar de eles não exercerem ações analgésicas nessa região, provavelmente afetam o comportamento emocional envolvido com a dor. Receptores mu (μ), identificados em 1976, estão localizados no tronco encefálico e no tálamo e mediam a analgesia induzida pela morfina e fármacos análogos, além da depressão respiratória (Mestek et al., 2009).

“O conhecimento do ópio remonta talvez à pré-história ou, pelo menos, aos períodos históricos muito distantes”. O uso do ópio e de seus derivados, como a codeína e a morfina, é conhecido há mais de cinco mil anos pelos sumérios, que chamavam a papoula, nome popular do *Papaver somniferum*, de *“planta da alegria”* (Duarte, 2005). São denominadas opioides as substâncias com ação semelhante à morfina. São os analgésicos mais potentes e tradicionalmente as medicações de escolha no tratamento das síndromes dolorosas agudas e de doenças crônicas progressivas severas (Spiegel, 2001). Em relação à potência, eles podem ser classificados como opioides fracos ou potentes, ou, quanto à sua atividade no receptor, agonistas, agonistas parciais, agonistas antagonistas e antagonistas puros (Raffa, 2001).

Na presença de inflamação, receptores opioides podem se expressar também no sistema nervoso periférico. Os fármacos opioides agem tanto nos receptores opioides periféricos como nos do sistema nervoso central (Ribeiro et al., 2002). São analgésicos indicados para o tratamento da dor moderada a severa, apesar de que sua eficácia é limitada pelos efeitos adversos, como náusea, vômito, prurido, retenção urinária e hipotensão. Sedação e depressão respiratória podem ocorrer com o uso de alguns opioides em altas doses (Spiegel, 2001; Pyati; Gan, 2007).

2.2 Mepivacaína

O anestésico local possibilita cirurgias sem dor, além de que seus efeitos repercutem no período pós-operatório. Para exodontias simples, com dores leves a moderadas, não houve diferença entre anestésicos locais nas três primeiras horas (Vasconcelos et al., 2005) pós-operatórias. Procedimentos que geram dores moderadas a severas, como a exodontia de terceiros molares impactados necessitam de anestésicos de longa duração, como a mepivacaína.

A mepivacaína, assim como a maioria dos anestésicos de ação local, dificilmente determina reações adversas. Entretanto, quando estas ocorrem, são em geral relativas à dosagem, resultantes de altos níveis plasmáticos causados por absorção rápida, injeção intravascular não intencional, hipersensibilidade, idiossincrasia ou tolerância reduzida ao fármaco. É um anestésico local bastante seguro, com dose máxima recomendada para adultos de porte médio de até 11 tubetes. Seu efeito anestésico tem duração média de 185 minutos (cerca de três horas) para o bloqueio anestésico em tecidos moles mandibulares e 75 minutos para tecido pulpar de dentes mandibulares (Hass, 2002). É possível que ocorram efeitos adversos envolvendo o sistema cardiovascular e o Sistema Nervoso Central (SNC). As manifestações deste são excitatórias e/ou depressivas, caracterizadas por fotofobia, nervosismo, apreensão, euforia, confusão, tontura, sonolência, zumbidos, visão borrada, vômitos, sensação de calor, frio ou dormência, tremores, perda da consciência, depressão e parada respiratória. As manifestações cardiovasculares são normalmente depressivas e caracterizadas por bradicardia, hipotensão e colapso cardiovascular, que pode levar a uma parada cardíaca. Sinais e sintomas de uma função cardiovascular depressiva são comumente resultados de uma reação vasovagal, porém eventualmente resultam de um efeito direto da droga. A alergia a anestésicos locais do grupo amida praticamente inexistente. Embora possíveis, as reações alérgicas documentadas e reprodutíveis são extremamente raras. As manifestações alérgicas brandas podem incluir lesões cutâneas, urticária e edema. Reações anafiláticas são extremamente raras. As manifestações neurológicas - como deficiência neurológica persistente associada ao uso de anestésicos locais -

pode estar relacionada com a técnica utilizada, a dose total de anestésico administrada, a rota da administração e as condições físicas do paciente (Oliveira, 2007).

2.3 Cloridrato de tramadol

O cloridrato de tramadol, fármaco derivado do grupo aminociclohexanol, ou simplesmente tramadol, foi sintetizado em 1962, mas foi disponibilizado para tratamento em 1977, na Alemanha (SCHENCK; AREND¹, 1978 *apud* Grond; Sablotzki, 2004). O registro e liberação no Reino Unido aconteceram em 1994 e nos Estados Unidos em 1995, após muitos estudos pré-clínicos e clínicos (*Ibidem*, p. 880).

O tramadol é classificado como um opioide agonista fraco. Por sua segurança clínica, é indicado para dor de intensidade moderada a severa, de caráter agudo, subagudo e crônico, particularmente em indivíduos propensos à depressão respiratória, como os idosos e em cirurgias pediátricas ambulatoriais (Bamigbade; Langford, 1998; Scott; Perry, 2000).

Ele é contra indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol, pacientes em tratamento com Inibidores da MAO, nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides ou outros psicotrópicos.

No Brasil, o registro nacional como forma farmacêutica nova foi concedido somente em 1996 (Brasil, 1996). Entretanto, o imposto de importação do tramadol foi abolido em 1991 (Brasil, 1991).

Desde a liberação de importação, sua venda sempre se deu mediante prescrição carbonada e retenção de receita (Brasil, 1986).

¹ Schenck EG, Arend I. The effect of tramadol in an open clinical trial [in German]. *Arzneimittel Forschung* 1978;28(1):209-12.

2.3.1 propriedades farmacodinâmicas

O tramadol é uma mistura racêmica, com 50% de enantiômeros presentes na forma L [(-) levógiro] e 50% na forma D [(+) destrógiro] com atividades biológicas distintas, porém sinérgicas. Ambos os estereoisômeros e seus metabólitos têm atividades diferentes na eficácia analgésica e nos efeitos adversos. Contudo, a solução racêmica [(±)-tramadol] é sempre superior a qualquer enantiômero sozinho (Wiebalck et al., 1998).

O mecanismo de ação do tramadol não é completamente conhecido. A hipótese mais aceita é que a analgesia é alcançada por meio de um mecanismo multimodal, atuando em várias unidades modulatórias do sistema nervoso central, incluindo a medula espinhal e a formação reticular do tronco encefálico (Hennies et al., 1982). Além da ação no receptor opioide, “*o tramadol também inibe a recaptura da serotonina e da noradrenalina (norepinefrina) da fenda sináptica*” (Raffa et al., 1992), o que incrementa os efeitos da inibição na transmissão dolorosa nas vias supressoras descendentes que, do tronco encefálico, alcançam o corno posterior da medula espinhal. Ademais, Roux e Coetzee (2000), em estudo revisional do tramadol, postularam um mecanismo periférico de ação, comparável ao efeito α -2 agonista, mas inicializado a partir do local dos receptores aferentes de dor. Esta observação foi feita no ano anterior por Pang et al. (1999), ao constatarem menor relato de dor quando da injeção endovenosa de propofol após aplicação endovenosa prévia de tramadol, um efeito analgésico semelhante ao da lidocaína previamente ao propofol.

Ogunleye (2001) pesquisou a metabolização do tramadol em indivíduos de diferentes raças e observou até 26 metabólitos, resultantes de seis vias metabólicas diferentes, sendo os principais o M1 ao M5. A interação com os receptores opioides μ é desempenhada pelo metabólito (+)-M1 (O-desmetiltramadol). Este é resultante da metabolização do (+)-tramadol, após primeira passagem pelo fígado. Quanto à sua potência, possui atividade analgésica entre 200 e 700 vezes maior que o fármaco original (Lee et al., 1993; Gillen et al., 2000).

Além da ação em receptores opioides, o (+)-tramadol produz grande inibição da recaptura da serotonina, enquanto o (-)-tramadol inibe a recaptura da noradrenalina (Raffa et al., 1992; Roux; Coetzee, 2000). Shipton (2000) explicou que o aumento dos níveis sinápticos de serotonina diminui a excitabilidade da atividade nociceptiva espinhal e os efeitos antinociceptivos da noradrenalina se dão via mecanismo adrenorreceptor α -2 (Figura. 2.1).

Esta dualidade de mecanismo de ação fez com que o Food and Drug Administration (FDA) americano classificasse este medicamento como um analgésico de ação central não tradicional (Grond; Sablotzki, 2004). Este mecanismo de ação também é o responsável pelo tramadol provocar menos constipação e dependência que doses equivalentes de opioides mais potentes.

Figura 2.1 - Desenho esquemático dos mecanismos de ação conhecidos do cloridrato de tramadol. O fármaco liga-se a receptores opioides do tipo μ , modulando a transmissão nervosa para o corno posterior da medula espinhal. Há ação concomitante de inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina, o que inibe a transmissão dolorosa ao encéfalo, via trato espinotalâmico

Fonte: Grünenthal GmbH-Aachen. Therapeutic approaches of pain management. Germany. International Product Monograph. 2001.

Além destas ações conhecidas, o tramadol bloqueia a condução nervosa, semelhantemente a um anestésico hidrofóbico local, como a benzocaína, que possui uma passagem facilitada pela membrana nervosa. Este mecanismo de ação é dependente do pH do meio e da concentração presente de tramadol (Mert et al., 2002b), o qual age mais intensamente nos canais de potássio (responsáveis pela repolarização) do que nos de sódio (responsáveis pela despolarização). Este mecanismo é similar à meperidina, que também age em canais de potássio de nervos periféricos (Brau et al., 2000).

Yalcin e Aksu (2005) examinaram os efeitos de bloqueadores de canais de potássio voltagem-dependentes e de inibidores da síntese de óxido nítrico na atividade antinociceptiva do tramadol por meio do teste da placa aquecida em patas de ratos. A justificativa para o estudo baseou-se no fato de que canais de potássio e o óxido nítrico no SNC podem estar envolvidos com a modulação da percepção da dor em muitas vias nociceptiva centrais não totalmente conhecidas. Os autores encontraram uma ação antinociceptiva dose-dependente do tramadol em 20, 40, 50 e 60 mg/kg. Foi verificado que os canais de potássio estão envolvidos no mecanismo antinociceptivo do tramadol, mas os resultados não suportam inteiramente esta tese, pois apenas dois de quatro bloqueadores utilizados no experimento foram efetivos para este resultado. Além disso, a inibição da síntese do óxido nítrico demonstrou que ele também desempenha ação no mecanismo analgésico do tramadol de forma independente dos canais de potássio voltagem-dependentes.

O uso adjunto do tramadol à mepivacaína 1,5% para bloqueio periférico de plexo braquial foi estudado por Robaux et al. (2004). Foi utilizado 100 pacientes submetidos à cirurgia do túnel do carpo, divididos em grupo placebo, grupo tramadol 40 mg, grupo tramadol 100 mg e grupo tramadol 200 mg. Os resultados encontrados sugerem que o tramadol prolonga o bloqueio anestésico periférico da mepivacaína de forma dose-dependente, sendo considerado um bom fármaco adjunto aos anestésicos locais.

O tramadol produz menos efeitos adversos que outras drogas narcóticas, o que determina alta segurança clínica. Não há depressão dos sistemas circulatório e respiratório nas dosagens convencionais. Além disso, o risco de tolerância e dependência é baixo se comparado a outros opioides. Os efeitos colaterais são dependentes da dose e da via de administração, onde a via parenteral é associada ao maior número de complicações (Wilder-Smith; Bettiga, 1997; Bamigbade; Langford, 1998; Scott; Perry, 2000; Roux; Coetzee, 2000; Tramal[®], 2002; Grond; Sablotzki, 2004; Pyati; Gan, 2007).

Nas informações que acompanham o produto de nome comercial Tramal[®] (2002), as reações adversas mais comuns são: vertigem, náusea e sonolência; as reações mais raras que podem surgir são: astenia, fadiga, ondas de calor, cefaléia,

tremor, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, boca seca, vômito, anorexia, ansiedade, confusão, euforia, insônia, nervosismo, prurido, *rash* cutâneo e sudorese aumentada.

Teixeira et al. (1999) acompanharam 1 355 pacientes com prescrição de 225 médicos diferentes para tratamento com tramadol por diversas vias. Aqueles que apresentaram dores agudas pós-operatórias compunham um quinto da amostra. Os resultados mostraram melhora da dor em mais de 80% dos pacientes com dor pós-operatória na primeira hora de tratamento. Além disso, os autores concluíram que o tramadol é bem tolerado, pois os efeitos colaterais manifestados em 28,4% dos pacientes da casuística foram pouco significantes. Foram representados majoritariamente por náuseas, sonolência e tonturas, especialmente naquelas pessoas que receberam o fármaco em múltiplas apresentações. As observações do estudo enfatizam a eficácia, efetividade e segurança do seu uso em várias situações clínicas, mesmo em pacientes potencialmente debilitados, cardiopatas, gestantes, idosos e crianças.

O mecanismo pelo qual o tramadol induz vômito não é muito bem definido. Especula-se que seja através dos receptores de serotonina (5-HT), os quais são tradicionalmente conhecidos por provocarem náuseas e vômitos pós-operatórios. Além disso, os processos eméticos podem ser mediados pelos efeitos opioides ou pela ação da noradrenalina sobre os receptores α -1 e α -2 na área postrema, região encefálica controladora do vômito (Roux; Coetzee, 2000).

Mehlish (1998) em estudo comparativo entre o tramadol, bromfenaco sódico e placebo após exodontias de terceiros molares relatou efeitos adversos do sistema digestivo (náusea e vômito) e tonturas como significativos quando do uso do tramadol, frente aos demais grupos de estudo.

“Para se obter efeito ótimo, a posologia deve ser individualizada, ajustando-a a intensidade da dor” (Tramal[®], 2002). Como regra geral, a eficácia analgésica do tramadol é demonstrada com doses de 1-2 mg/kg a cada seis horas, com um máximo de 8 mg/kg/dia, sem exceder a 400 mg/dia. Entretanto, em dores oncológicas ou pós-operatórias severas, a dose pode ser incrementada, mas a critério médico. O esquema posológico não deve ser inferior a seis horas (Bamigbade; Langford, 1998). Em idosos, pacientes com insuficiência renal ou

hepática, a duração da ação do cloridrato de tramadol pode ser prolongada. Nestes casos, recomenda-se dose de 50 mg a cada 12 horas (Lee et al., 1993).

2.3.2 propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, o tramadol é rapidamente absorvido após dose única de 100 mg em adultos. Alimentação concomitante não possui relevância clínica na biodisponibilidade do fármaco. O pico de concentração plasmática (C_{max}) é atingido após 1,6-1,9 h da administração oral de cápsulas (Tramal[®], 2002). Com a administração intramuscular ou intravenosa de 50 mg de tramadol, o C_{max} é atingido após 0,75h (Lee et al., 1993). O C_{max} na saliva ocorre concomitante aos níveis plasmáticos (Raffa et al., 1992). Altunkaya et al. (2004) comprovaram a efetividade clínica da medicação administrada via subcutânea, mas as propriedades farmacocinéticas desta via não foram ainda testadas.

O metabolismo se dá pela primeira passagem pelo fígado, mas cerca de 10% a 30% de tramadol são excretados sem metabolização após dose única. Em doses múltiplas contínuas esta taxa de excreção sem metabolização diminui. A via metabólica principal depende da enzima hepática do citocromo P450 (CYP2D6 ou esparteína oxigenase 2D6), que desmetila o tramadol, dando origem ao seu principal metabólito (M1). Esta enzima é deficiente em 7% dos indivíduos caucasianos, reduzindo a ação analgésica neste grupo de pessoas (Grond; Sablotzki, 2004).

Enggaard et al. (2006) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo a fim de testarem os efeitos analgésicos do tramadol administrado por via endovenosa em indivíduos que apresentavam deficiência da enzima CYP2D6 (esparteína oxigenase) do citocromo P450 e naqueles metabolicamente normais. Os modelos de dor utilizados nesta pesquisa foram os testes elétrico e térmico com o frio na coxa dos voluntários participantes. Nos participantes do grupo-controle (metabolismo normal), o tramadol reduziu o desconforto causado pelo teste térmico com frio. Contudo, nos participantes com deficiência da esparteína oxigenase, o analgésico aumentou o limiar de dor ao teste

elétrico. Os autores concluíram que os efeitos do metabólito M1 sobre os receptores opioides não são a única via para analgesia promovida pelo tramadol e que os efeitos monoaminérgico deste fármaco também contribuem para a analgesia promovida pelo medicamento.

Além da CYP2D6, há outras enzimas hepáticas envolvidas na biotransformação do fármaco. As enzimas CYP2B6 e CYP3A4 dão origem aos metabólitos M1 ao M5, porém a totalidade daquelas que estão envolvidas na biotransformação e os seus subprodutos formados não são ainda completamente conhecidos (Wiebalck et al., 1998; Ogunleye, 2001).

Grond e Sablotzki (2004) relataram que a grande variabilidade nas propriedades farmacocinéticas do tramadol pode ser parcialmente explicada pelo polimorfismo dos citocromos (CYP). Assim, as flutuações nas concentrações plasmáticas do tramadol e dos vários metabólitos farmacologicamente ativos têm impacto na resposta terapêutica e na toxicidade do medicamento, em diferentes indivíduos.

O tramadol e seus metabólitos são quase totalmente excretados pelos rins (90%). A meia-vida plasmática ($T_{1/2}$) é de, aproximadamente, seis horas. A relação entre concentração plasmática e o efeito analgésico é dose-dependente, com variações individuais relacionadas à biotransformação e excreção (Roux; Coetzee, 2000).

2.4 Administração sistêmica do tramadol

A eficácia terapêutica na dor aguda pós-operatória foi aferida por meio de estudo de meta-análise de Moore e McQuay (1997). O tramadol via oral de 50, 100 e 150 mg tem um número necessário para tratar (NNT) de 7,1, 4,8 e 2,4, respectivamente, comparado com a associação de aspirina 650 mg e da codeína 60 mg com NNT de 3,6 e a associação de paracetamol de 650 mg e propoxifeno de 100 mg com valor 4 no NNT. Os dados indicaram que um, em cada 2,4 a 7,1 pacientes, experimentou pelo menos 50% de alívio da dor com o uso de tramadol, mas não

com o placebo. Doses orais de 150 mg foram mais eficazes para analgesia pós-operatória que os grupos comparativos na amostra estudada.

Collins et al. (1997) realizaram um estudo com 452 pacientes, os quais foram submetidos a cirurgias dentoalveolares e tratados no período pós-operatório com doses de tramadol variando de 50 mg a 100 mg ou placebo, ingeridas até quatro vezes ao dia. Os autores concluíram que o tramadol foi um analgésico efetivo para o controle da dor pós-operatória de cirurgias dentoalveolares, sendo significativamente superior ao placebo em todas as dosagens utilizadas e, portanto, possui potencial para substituição dos anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes com intolerância a estas drogas, tais como os portadores de úlceras pépticas ou distúrbios de hemostasia, usuários crônicos de anticoagulantes ou corticosteroides, pacientes alérgicos ou intolerantes à aspirina ou derivados da mesma.

Moore et al. (1998) conduziram um estudo para determinar a eficácia relativa e segurança de duas doses de tramadol (100 mg e 50 mg) via oral, comparado com aspirina e codeína (650 mg/60 mg, respectivamente) via oral, codeína (60 mg) via oral e placebo em pacientes com dor moderada ou severa, usando-se o modelo de dor pós-extração dental em nível ambulatorial. Foi incluído um total de 192 pacientes, divididos em quatro grupos, submetidos à extração de terceiros molares inclusos e impactados. Após a cirurgia, uma das medicações utilizadas no estudo foi administrada ao paciente. Uma escala de dor variando de zero (sem dor) a três (dor severa) foi preenchida pelo paciente em intervalos de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas ou até a necessidade de analgésico de resgate, preenchendo uma escala de 0 - 4 para o alívio da dor. Além disso, os pacientes, após as seis horas de avaliação ou da medicação de resgate, preenchiam uma avaliação geral da medicação estudada, que variava de zero (pobre) a quatro (excelente). Os resultados revelaram que 144 pacientes necessitaram de medicação de resgate antes do término das seis horas do estudo (69,4 - 85,2%). Foi demonstrando que as medicações aspirina/codeína (650 mg/60 mg), tramadol 100 mg e tramadol 50 mg foram superiores estatisticamente ao placebo. Efeitos adversos gastrointestinais - como náusea, disfagia e vômito - foram os mais relatados no grupo tramadol 100 mg, sendo este fármaco o mais prevalente em relação a todos os efeitos colaterais. Os autores consideram que o tramadol 100 mg via oral possui efeito analgésico suficiente para dores agudas moderadas a

severas, mas o alto índice de medicação de resgate coloca este resultado sob suspeita, além do seu elevado índice de reações adversas leves.

Wilder-Smith et al. (1998) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo acerca do efeito analgésico pós-operatório do tramadol quando utilizado como adjuvante anestésico em anestesia epidural. Participaram do estudo 40 pacientes submetidos a cirurgias de joelho ou costela. Eles foram separados em quatro grupos, os quais receberam anestesia epidural com lidocaína e tramadol, nas dosagens de 20, 50 ou 100 mg ou lidocaína e placebo. Os resultados revelaram que a ocorrência de dor pós-operatória foi similar para todos os grupos, demonstrando que o tramadol utilizado com adjuvante à anestesia epidural com lidocaína não foi capaz de promover analgesia pós-operatória superior ao convencional. Quando utilizado na dosagem de 20 mg, ele provocou efeito antianalgésico, aumentando a quantidade de medicação analgésica de resgate consumida e apresentou também maior incidência de efeitos colaterais. Na dosagem de 100 mg com aplicação epidural, o tramadol promoveu aumento da tolerância à dor após 48 horas da cirurgia quando comparado ao placebo.

Roelofse e Payne (1999) realizaram um estudo com 60 crianças entre 4 a 7 anos, submetidas a exodontias múltiplas de seis dentes ou mais, sob anestesia geral. Foi administrada uma dose de tramadol 1,5 mg/kg em 31 pacientes ou placebo (solução salina) em 29 delas, por via oral, meia hora antes do procedimento cirúrgico. Todas foram pré-medicadas com midazolam 0,5 mg/kg via oral, com dose máxima de 7,5 mg. Foram mensurados os índices de dor nos períodos pós-cirúrgicos de 15, 30, 60, 90 e 120 minutos, além do consumo de medicação analgésica de resgate (paracetamol 120 mg). Os resultados demonstraram que a administração prévia de tramadol nesta concentração não produziu depressão respiratória, cardiovascular ou alterações comportamentais e promoveu significativa melhora na analgesia em todos os períodos de observação, com diminuição da procura pela medicação analgésica de resgate (19,4% no grupo-teste e 82,8% no grupo-controle, com $p < 0,01$). Vômito pós-operatório foi visto somente em um paciente do grupo controle. Os autores concluíram que a adição de tramadol ao midazolam não determina efeito deletério nas respostas comportamentais ou fisiológicas durante o período perioperativo. Além disso, provê analgesia efetiva e confiável após exodontia múltipla por um período de

ação não inferior a três horas, sendo duplamente superior ao placebo na primeira hora e triplamente superior na segunda hora pós-operatória.

Com o intuito de testarem a eficácia analgésica e a melhor medicação para controle de náuseas, quando da adição do tramadol a um AINE, Broome et al. (1999) conduziram uma pesquisa randomizada e duplo-cego com 120 pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares sob anestesia geral. Os participantes foram alocados em quatro grupos distintos: grupo fentanil e metoclopramida, grupo tramadol e metoclopramida, grupo fentanil e ondansetron e grupo tramadol e ondansetron. Este último é um antagonista potente e altamente seletivo dos receptores de serotonina. Todos os participantes receberam uma dose pré-operatória de diclofenaco sódico por via oral. Os resultados não indicaram diferenças significantes quanto à intensidade de dor pós-operatória imediata nos quatro grupos testados. Porém, houve diferenças quanto à ocorrência de náuseas neste período, onde o grupo tramadol e ondansetron revelou maiores eventos eméticos que os demais. Desta forma, os autores concluíram que a adição do tramadol ao diclofenaco não é útil na melhora analgésica pós-exodontia de terceiros molares sob anestesia geral. O uso do ondansetron falhou na prevenção de náusea associada ao uso de tramadol endovenoso.

Van den Berg et al. (1999) fizeram um estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado comparando a analgesia pós-operatória e as características de recuperação da anestesia geral entre doses equipotentes de tramadol, petidina e nalbufina (3 mg/kg; 1,5 mg/kg e 0,3 mg/kg, respectivamente) administrados durante a indução da anestesia em 152 crianças e adolescentes ASA I (American Society of Anesthesiology), submetidas a tonsilo-adenoidectomia. As variáveis monitoradas foram: frequência cardíaca, pressão arterial sistólica durante a cirurgia, tempo para retorno à respiração espontânea, tempo até o despertar, sedação e episódio de vômito na unidade de recuperação pós-anestésica. Agitação durante a recuperação foi tratada com o mesmo opioide endovenoso administrado durante a anestesia ou petidina no grupo placebo, no qual houve um alto consumo de esmolol durante a cirurgia e de petidina no período pós-operatório. O tratamento com tramadol não reduziu o consumo intraoperatório de esmolol, mas sim a necessidade de tramadol no período de recuperação pós-anestésica. Petidina e nalbufina reduziram o

consumo intraoperatório de esmolol mais significativamente, assim como a necessidade de consumo de opioides no período de recuperação pós-anestésica. O tempo para retorno à respiração espontânea ao final da anestesia somente foi prolongado pela petidina. Outras variáveis de recuperação foram similares, exceto pela dor pós-operatória, que foi reduzida pelo tramadol ($p < 0,02$), petidina ($p < 0,005$) e nalbufina ($p < 0,005$). Estes dados sugerem que o tramadol, a petidina e nalbufina administrados durante a indução da anestesia promovem melhor analgesia durante e após tonsilo-adenoidectomia. O atraso na recuperação da respiração espontânea causado pelo petidina sugere que a nalbufina e o tramadol sejam mais seguros neste tópico. Ao contrário do que ocorre com outros agonistas mais potentes dos receptores opioides μ , o tramadol não potencializa a ação dos agentes anestésicos e pode ser recomendado como uma droga adjuvante anestésica.

O perfil farmacológico não totalmente entendido do tramadol levou Bianchi et al. (1999) a estudarem experimentalmente seus efeitos na inflamação. Após indução de inflamação em ratos, tramadol e placebo foram administrados no peritônio em diferentes concentrações. Os resultados demonstraram uma redução significativa e dose-dependente do edema e hiperalgesia até três horas após indução da inflamação. Os autores explicaram que a ação anti-inflamatória observada em condições experimentais pode ser devida a atuação do tramadol nos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico. Isto explicaria a eficácia peculiar do fármaco no tratamento de dor inflamatória.

Buccellati et al. (2000) estudaram *in vitro* a possibilidade do tramadol inibir a formação de metabólitos do ácido aracdônico. Os autores concluíram que os efeitos anti-inflamatórios que o tramadol demonstra em alguns estudos não são relacionados aos efeitos de inibição direta na formação de prostaglandinas. Sua eficácia no edema e inflamação é devida aos mesmos mecanismos envolvidos na ação analgésica, diferentemente dos AINE, o que explica a boa tolerabilidade gástrica e renal em humanos. Três anos antes, Dayer et al. (1997) já confirmaram o viés anti-inflamatório fraco do tramadol sem afetar a formação e degradação do ácido aracdônico.

Medve et al. (2001) compararam a eficácia e o tempo de analgesia da combinação de tramadol e acetaminofen (37,5 mg/325 mg) com os grupos: tramadol

(37,5 mg), acetaminofen (325 mg), ibuprofeno (200 mg) e placebo. O modelo de dor utilizado na pesquisa foi a exodontia de terceiros molares impactados em 1 197 pacientes. Todos os grupos demonstraram resultados superiores ao grupo-controle. O grupo combinado aliviou a dor após 8 horas da cirurgia de maneira significativa em relação aos grupos tramadol e acetaminofen, além de apresentar início de ação em 17 minutos, em média. Os efeitos adversos foram leves e comparáveis aos grupos de monoterapia. Os autores concluíram que a associação de tramadol e acetaminofen possui rápido início de ação, efetiva e longa duração analgésica com dose oral única, além de ser bem tolerado para o tratamento da dor aguda.

Em 2003, Shipton et al. estudaram a eficácia analgésica e a aceitabilidade clínica do tramadol (1,5 mg/kg) intravenoso em 45 pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares impactados sob anestesia local e sedação com propofol nas dez horas pós-operatórias. O pico de dor experimentado pelo pacientes ocorreu após três a quatro horas dos procedimentos. Os resultados demonstraram superioridade do tramadol frente ao placebo no controle da dor. Não foram observados efeitos colaterais em nenhum dos grupos de estudo.

Com o objetivo de comparar a eficácia analgésica entre o tramadol 100 mg e a associação do tramadol/acetaminofen (75 mg/650 mg) para controle da dor após cirurgia oral, Fricke Jr. et al. (2004) estudaram 456 pacientes com dor moderada a severa cinco horas após a exodontia de dois ou mais terceiros molares. Os efeitos adversos mais comuns nos grupos com tratamento ativo foram: náusea, tontura e vômito. Os resultados revelaram que a associação de tramadol e AINE foi significativamente superior aos grupos placebo e tramadol no tratamento da dor aguda após cirurgia oral.

Ong et al. (2005) compararam a eficácia analgésica nas oito horas pós-operatórias de dose única pré-operatória do tramadol intravenoso verso o uso oral após exodontia de terceiros molares em 72 pacientes normorreativos. Os autores concluíram que a via intravenosa é superior à via oral de administração do tramadol na prevenção de dor após exodontia de terceiros molares. Contudo, foi explicado que a diferença da biodisponibilidade entre as duas formulações chegou a 30%, o que pode explicar a diferença de eficácia analgésica encontrada no estudo. De fato, no ano anterior, Ong e Tan (2004) relataram que a estratégia da administração de

analgésicos antes da cirurgia posiciona o fármaco no sítio cirúrgico e estabelece níveis plasmáticos efetivos para o máximo efeito analgésico no período inicial do pós-operatório.

Em estudo duplo-cego, randomizado e cruzado, Kanto et al. (2005) avaliaram 20 pacientes com uso aleatório de tramadol ou placebo 1 hora antes da exodontia de terceiros molares inferiores. Foi observado que a ordem de administração de tramadol ou placebo durante a primeira ou segunda cirurgia tiveram efeito sobre algumas variáveis medidas (efeito *carryover*), como: a qualidade das condições cirúrgicas, a necessidade de analgésicos no pós-operatório, a ansiedade antes da cirurgia, a náusea antes da cirurgia e a xerostomia uma hora após a exodontia. Os resultados da primeira cirurgia foram diferentes dos encontrados na segunda (efeito periódico), pois valores menores foram verificados no segundo procedimento cirúrgico, como: pressão sanguínea sistólica antes da cirurgia e ansiedade ao fim da exodontia e 30 minutos após esta. Os autores concluíram que o tramadol administrado antes da primeira exodontia de terceiro molar inferior melhora a avaliação das condições da cirurgia e diminui a necessidade de analgésicos de resgate. O tramadol não foi indicado como medicação de rotina no pré-operatório de extração de terceiros molares, mas pode ser prescrito em casos onde a dor é um problema ou quando AINE são contra-indicados.

2.5 Administração local do tramadol

As vias de administração oral, retal, intramuscular e endovenosa são usuais de administração do tramadol. No entanto, vias parenterais diretas para efeito local deste fármaco, como vias subcutânea, submucosa ou intradérmica, têm sido utilizadas recentemente no intuito do alívio da dor leve a moderada sem os inconvenientes dos efeitos adversos (Pozos et al., 2006).

Mais recentemente, a aplicação local de analgésicos no interior de alvéolos de terceiros molares fornece uma alternativa ao controle de dor pós-operatória (Meechan; Seymour, 1993). O método de aplicação local de analgésicos permite

uma alta concentração do fármaco no sítio de origem da dor com baixos níveis sistêmicos, o que produz efeitos adversos em menor número ou até a ausência destes. Além disso, não há risco de interações medicamentosas e a necessidade de ponderar doses para evitar tolerabilidade é eliminada (Sawynok, 2003).

As ações opioides periféricas não são muito notórias no tecido normal, mas aparecem precocemente após a indução da inflamação (Stein; Doz, 1993). Apesar de a inflamação elevar a expressão dos receptores opioides e seu transporte até as terminações periféricas, este processo leva dias e a expressão inicial da analgesia local acontece em minutos após a administração do analgésico. Stein e Schafer (1997) explicaram que o efeito precoce deve-se à ruptura, pela inflamação, da barreira perineural que normalmente limita o acesso das drogas ao nervo. Assim, com a ruptura da barreira mielínica, os opioides têm acesso à terminação nervosa e aos receptores que normalmente já estão presentes em menor número.

A ativação dos receptores opioides periféricos das terminações nervosas sensoriais resulta em interação com a proteína G, redução da Adenosina Monofosfato (AMP) cíclico, aumento do efluxo de potássio e diminuição do influxo de cálcio na terminação nervosa sensorial. Estes fatores atenuam a excitabilidade da terminação nervosa, a propagação do potencial de ação e a secreção de neuropeptídeos (Stein; Schafer, 1997).

Além destes mecanismos de ação, sistêmico e local, conhecidos, o tramadol parece ter uma atividade semelhante ao efeito anestésico devido ao potencial de bloqueio da condução nervosa, comparável à lidocaína. Estes efeitos são mediados por receptores não opioides, pois não podem ser revertidos com naloxane (Tsai et al., 2001). Além disso, parece que o tramadol age nos canais de sódio neurais periféricos, via mecanismo molecular diferente do que os agentes anestésicos usam, por um mecanismo de bloqueio de condução nervosa não específico (Mert et al., 2006a).

Muitos estudos médicos foram realizados a fim de provar a efetividade e eficácia do cloridrato de tramadol administrado localmente para o alívio da dor, prolongação do efeito anestésico e diminuição do consumo de analgésicos e/ou anti-inflamatórios. Beyzadeoglu et al. (2007) testaram a analgesia pós-operatória do tramadol intra-articular comparativamente à bupivacaína após artroscopia de joelho

e menisectomia e encontraram resultados significativos no alívio da dor e menor consumo de medicação de resgate. A infiltração de tramadol (2 mg/kg) na ferida cirúrgica, após 20 minutos do término da cirurgia, foi uma boa opção analgésica em crianças com hernectomia inguinal se comparada aos efeitos da bupivacaína, além de não mostrar efeitos colaterais (Demiraran et al., 2006). O tramadol prolongou a duração do efeito analgésico pós-operatório com segurança quando utilizado como droga adjunta à anestesia local do nervo peniano para realização de circuncisão em crianças de 5 a 13 anos sob sedação (Shrestha; Bista, 2005). Esta ação adjunta do tramadol aos anestésicos foi aferida por Chakraborty et al. (2008) em estudo que constatou maior analgesia pós-operatória em cirurgias ginecológicas com associação do tramadol (0,25 mg/kg) em anestesia espinal (intratecal) com bupivacaína.

Após observarem clinicamente uma provável ação anestésica local do tramadol e da metoclopramida quando infundida previamente à injeção intravenosa de propofol, Pang et al. (1998) conduziram um ensaio clínico, duplo-cego, placebo e substância ativa-controle com injeção intradérmica de 25 mg de tramadol, 5 mg de metoclopramida, 5 mg lidocaína a 1% ou 0,5 ml de soro fisiológico na superfície volar do antebraço de dez voluntários saudáveis. Foram mensurados a dor à injeção e o grau de anestesia local por meio de testes de punção, distinção de toque e temperatura, usando-se uma escala analógica verbal de 0 - 3 pontos, nos intervalos de 1, 5, 15, 30, 60, 120 e 180 minutos. As respostas foram comparadas com uma área-controle da pele, 5 cm distante da área-teste. O valor de pH de cada solução e os efeitos colaterais locais e sistêmicos foram catalogados em cada caso. Os resultados demonstraram que mudanças sensoriais - como dor, toque e temperatura, após injeção intradérmica de 5% de tramadol e 1% de metoclopramida nos primeiros 15 minutos - não diferem dos efeitos produzidos por 1% de lidocaína. Eritema/estrias local foi a única reação adversa vista no estudo. Estas reações possuíam, em média, 2,5 cm de diâmetro, persistiram cerca de duas horas e foram associadas a todas as áreas de injeção do tramadol (n = 10) e em três sítios relacionados à metoclopramida. Os autores concluem que soluções comerciais de tramadol e metoclopramida, assim como a lidocaína, produzem atividade anestésica local após injeção intradérmica.

A utilização de tramadol e mepivacaína foi testada por Kapral et al. (1999) para aferir o incremento na duração dos bloqueios do plexo braquial axilar. Um estudo prospectivo, controlado e duplo-cego foi realizado com 60 pacientes normorreativos com necessidade de cirurgia de mão e antebraço, igual e aleatoriamente divididos em três grupos. O grupo A recebeu 40 ml de mepivacaína 1% com 2 ml de solução isotônica de cloreto de sódio. O grupo B recebeu 40 ml de mepivacaína 1% com 100 mg de tramadol. Por último, 40 ml de mepivacaína 1% com 2 ml de solução isotônica de cloreto de sódio e 100 mg de tramadol intravenoso foram administrados no grupo C. Os bloqueios sensorial e motor dos nervos musculocutâneos, radial, medial e ulnar foram registrados após 5, 10, 30, 60, 120, 180 e 360 minutos por meio de testes de punção em comparação ao braço contralateral. As características clínicas - como gênero, idade, peso, altura, duração da cirurgia e duração do torniquete - não apresentaram variação significativa entre os grupos. Os resultados evidenciaram ausência de efeitos adversos no ritmo cardíaco ou da pressão arterial. Além disso, houve uma duração do bloqueio sensorial e motor significativamente maior no grupo B (299 ± 84 e 259 ± 76 min.), em relação aos grupos A (194 ± 35 e 181 ± 24 min.) e C (187 ± 35 e 179 ± 16 min.), respectivamente. Assim, a adição de 100 mg de tramadol a 1% de mepivacaína resultou em um significativo aumento da duração do bloqueio do plexo braquial axilar, enquanto a administração intravenosa do tramadol não resultou em diferença na duração do bloqueio em relação ao grupo que só recebeu a mepivacaína. Este dado faz supor que o tramadol possua um mecanismo de ação local semelhante à clonidina, que interage com receptores do corno posterior da medula espinal localizados periféricamente. Isto sugere que o tramadol pode modificar a ação dos anestésicos locais nos canais de sódio tanto direta quanto indiretamente. Os autores concluíram que o tramadol pode ser uma alternativa à epinefrina e clonidina como adjuvante à anestesia local, pois os dados suportam um efeito analgésico específico em nervos periféricos.

Tsai et al. (2001) demonstraram, por meio do bloqueio da condução nervosa pela administração de tramadol diretamente sobre o nervo isquiático de ratos, que esta anestesia não podia ser revertida pela naloxona, um antagonista de receptor opioide, sugerindo que o bloqueio da condução nervosa ocorre devido a um

mecanismo que não envolve os receptores opioides. Considerando o potencial de toxicidade neural do fármaco, foi demonstrado que a aplicação direta de tramadol sobre o nervo isquiático de ratos levava à redução na amplitude e velocidade de condução nervosa de forma dose-dependente, atribuída ao efeito anestésico local do tramadol. Esta ação foi reversível, sem nenhum efeito neurológico nocivo.

Mert et al. (2002a), ao compararam o efeito anestésico local proporcionado pelo tramadol com aquele provido pela lidocaína, concluíram que ele possui uma atividade anestésica local similar, porém mais fraca que a lidocaína. Estes autores propuseram que o tramadol atue por um mecanismo diferente da lidocaína no bloqueio de condução nervosa, pois concentrações aumentadas de cálcio no meio extracelular aumentam a atividade do tramadol e diminuem a atividade da lidocaína.

Altunkaya et al. (2003) compararam os efeitos anestésicos locais do hidrocloreto de tramadol com os da prilocaína, em estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado por substância ativa, utilizando 60 pacientes normorreativos, submetidos à excisão cirúrgica de lesões cutâneas sob anestesia local. Estes pacientes receberam 1 ml de tramadol a 5% (grupo T, n = 30) ou 1 ml de prilocaína a 2% (grupo P, n = 30). O grau de sensação de queimação e dor durante a injeção foi documentado. O paciente foi questionado sobre a sensação de tato e dor durante o teste de puntura em intervalos de 60 segundos durante 15 minutos. A dor durante a incisão foi classificada em uma escala de 0 a 3 e nenhum efeito adverso foi observado. Os resultados demonstraram que não houve diferenças quanto à qualidade do bloqueio anestésico entre os dois grupos, todavia houve maior incidência de reações cutâneas, como eritema e prurido, no grupo tratado com tramadol. Não foram encontradas diferenças entre os grupos para pressão arterial sistólica e diastólica, débito cardíaco, saturação de oxigênio ou frequência respiratória. Os testes de puntura, toque leve, tempo para início da anestesia, de frio, dor durante a injeção e incisão também não revelaram diferenças entre as drogas testadas. Deste modo, concluíram que a injeção intradérmica de tramadol 5% tem efeito anestésico local similar à prilocaína 2%, mas com mais efeitos adversos locais.

Já os efeitos anestésicos locais e a analgesia pós-operatória do tramadol administrado subcutaneamente foram estudados por Altunkaya et al. (2004).

Quarenta pacientes com necessidade de cirurgia para exérese de lipomas ou revisões de cicatrizes em quaisquer dos membros, sob anestesia local, foram randomicamente alocados em dois grupos igualmente divididos: o grupo T recebeu 20 mg/kg de tramadol e o grupo L recebeu 1 mg/kg de lidocaína por via subcutânea na área a ser operada, de maneira duplo-cego. Ambas as drogas foram diluídas em 5 ml de solução de adrenalina 1/200.000. A resposta à dor durante a injeção e a incisão e a cada 15 minutos durante a cirurgia por até 45 minutos foram medidas usando-se a Escala Analógica Visual (EAV) dor. Se, durante o procedimento, houvesse valor maior que quatro pontos na escala de 0 - 10, uma adição de 0,5 mg/kg das mesmas soluções era utilizada para complementação anestésica. Sangramento transoperatório e reações locais, como *rash* cutâneo, eritema e urticária foram catalogados. Após 24 horas do procedimento, o paciente era reavaliado para aferição do horário do uso do primeiro analgésico e da quantidade utilizada neste período. Os resultados indicaram que dos 20 pacientes (90%) do grupo T, 18 não usaram nenhum analgésico de resgate, enquanto que este número foi de 10 (50%) no grupo L ($p < 0,05$). Além disso, o tempo decorrido para o uso do primeiro analgésico foi maior e estatisticamente significativo do que o do grupo lidocaína. Diante dos resultados, os autores concluíram que o tramadol estende o período livre de dor no pós-operatório e diminui, significativamente, a demanda por analgesia pós-operatória, recomendando-o como droga alternativa a lidocaína para cirurgias menores.

Pozos-Guillén Aden et al. (2005) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controle em 48 pacientes submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores impactados. Os quatro grupos de pacientes formados foram:

- Grupo A: tramadol 50 mg intramuscular uma hora antes da cirurgia e 1 ml de soro fisiológico (SF) estéril submucoso no sítio cirúrgico após a anestesia.
- Grupo B: tramadol 50 mg injetado na área da cirurgia, imediatamente após a anestesia e 1 ml de SF infiltrado via intramuscular uma hora antes da mesma.

- Grupo C: tramadol por ambas as vias de administração na mesma posologia dos grupos A e B.
- Grupo D: placebo por ambas as vias de administração testadas.

Amostras de sangue foram colidas nos intervalos de 0, 1/2, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas após a administração das soluções para determinar a concentração plasmática do tramadol. A dor pós-operatória foi aferida por meio da escala analógica visual de dor, aplicada em dois momentos distintos: seis e 24 horas após a cirurgia. Foi registrada a hora que o efeito anestésico cessou, bem como quando e quanto as medicações analgésicas de resgate (acetaminofen 500 mg via oral para dores leves ou ketorolac 10 mg via oral para dores moderadas) foram utilizadas. Uma segunda medicação analgésica (ketorolac 30 mg intramuscular) era administrada caso a dor pós-operatória fosse severa e não controlada pelas medicações de primeira escolha. As características demográficas, dificuldade cirúrgica e duração do procedimento foram semelhantes nos quatro grupos. A duração dos efeitos anestésicos foi significativamente maior nos grupos que receberam tramadol injetado no sítio cirúrgico. Não foram detectadas alterações das concentrações plasmáticas de tramadol no grupo local, além de não haver diferenças destas concentrações no grupo sistêmico e grupo sistêmico e local, provando que o efeito anestésico prolongado no grupo tramadol local foi devido exclusivamente à ação periférica desta droga. A quantidade de analgésicos de resgate foi parâmetro da qualidade analgésica da solução e via utilizadas no estudo. Assim, no grupo C (tramadol por ambas as vias testadas), somente um paciente precisou de analgesia suplementar intramuscular nas primeiras 24 horas pós-operatórias, enquanto que outros oito pacientes necessitaram de analgesia para dores severas, metade destes no grupo-controle. Os autores concluíram que o tramadol estende a duração da anestesia quando usado localmente e, ao ser administrado conjunta, local e sistemicamente, melhora a qualidade da analgesia pós-operatória de cirurgias bucais.

Em outro trabalho, Pozos et al. (2006) conduziram um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controle com 48 pacientes com necessidade de exodontia de terceiros molares inferiores impactados, para avaliar o efeito do

tramadol adicionado à articaína na duração do efeito anestésico. Eles foram alocados em dois grupos diferentes:

- Grupo C, controle: recebeu bloqueio do nervo alveolar inferior com 1,5 tubete de 1,8 ml de articaína 4% com 1:100 000 de epinefrina e 1 ml de soro fisiológico injetado no sítio cirúrgico na mucosa bucal adjacente ao local da exodontia.
- Grupo T: recebeu 1 ml de tramadol 50 mg, injetado no local imediatamente depois da infiltração anestésica (antes do procedimento cirúrgico ter início).

Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião. O grau de dificuldade cirúrgica foi avaliado segundo escala de dificuldade operatória:

- Grau I: exodontia a fórceps ou elevadores.
- Grau II: exodontia com o uso de osteotomia.
- Grau III: exodontia com o uso de osteotomia e secção coronorradicular.
- Grau IV: exodontia complexa, com osteotomias e/ou odontosseções não protocolares.

O paciente permaneceu por seis horas preenchendo escalas analógicas visuais a cada 15 minutos acerca do grau de recuperação das sensações (recuperação anestésica). Os resultados mostraram duração de efeito anestésico significativamente maior no grupo tramadol do que no grupo placebo. Nenhuma reação adversa foi catalogada. Deste modo, o tramadol pode ser usado como uma droga adjunta no controle da dor pós-operatória, pois ele melhora a qualidade da anestesia transoperatória e a duração dos efeitos analgésicos quando associados à articaína com epinefrina.

El-Sharawy et al. (2006) realizaram um estudo com o intuito de investigar os efeitos anti-inflamatórios do tramadol por meio da mensuração da proteína C reativa. Quarenta e cinco pacientes foram alocados em três grupos de tratamento, após serem submetidos à exodontia de terceiros molares inclusos, de acordo com o

tratamento farmacológico recebido. O primeiro deles recebeu tramadol 100 mg a cada oito horas, o segundo grupo recebeu Ibuprofeno 400 mg a cada oito horas e o terceiro recebeu 50 mg de tramadol e 200 mg de Ibuprofeno também a cada oito horas. Todos os pacientes tiveram a proteínas C reativa sérica mensurada antes da cirurgia para excluir a possibilidade de qualquer condição inflamatória preexistente. Foram realizadas novas mensurações da proteína C reativa imediatamente após a cirurgia e passadas 72 horas decorridas da cirurgia. Na última mensuração, no grupo tratado com tramadol a 100 mg, houve um aumento de 123% em relação à condição prévia à cirurgia, enquanto este aumento foi de 84% no grupo tratado com Ibuprofeno 400 mg e de apenas 37% no que recebeu terapia combinada. Estes resultados sugerem que o tramadol produza um efeito anti-inflamatório aditivo quando combinado ao Ibuprofeno.

Recentemente, um estudo *in vitro* foi realizado por Tamanai-Shacoori et al. (2007) acerca da atividade antibacteriana do tramadol contra patógenos que comumente causam complicações infecciosas após anestesia local ou regional. Culturas bacterianas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa* cresceram por 18 horas; foram diluídas em solução salina estéril e incubadas por 6 e 24 horas a 37°C juntamente com 6,25, 12,5 ou 25 mg/ml de tramadol. Um grupo-controle de cada cultura foi incubado somente com soro fisiológico. Os resultados mostram que todas as concentrações de tramadol utilizadas no estudo afetaram significativamente ($p < 0,001$) o crescimento de todas as bactérias de maneira dose e tempo-dependente. Com concentração de 12,5 mg/mL houve extermínio de todas as Unidades Formadoras de Colônia (UFC) de *E. coli* após 24 horas de incubação e com 25 mg/ml este resultado foi alcançado com apenas seis horas. *S. epidermidis* foi totalmente exterminado com 24 horas de incubação com 25 mg/ml tramadol. O efeito sobre *S. aureus* e *P. aeruginosa* foi menor, mas ainda significativo se comparado ao placebo. Assim, determinou-se um efeito bactericida contra *E. coli* e *S. epidermidis* e efeitos antibacterianos contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Os autores discutem que este efeito pode ser devido às propriedades anestésicas do tramadol, provavelmente pelo efeito sobre a membrana celular bacteriana. Além disso, citam que o estudo utilizou altas concentrações de bactérias (10^6 a 10^7 UFC/ml) e que estas concentrações não

são esperadas na clínica, durante anestesia regional ou local. Por isso, os efeitos em estudos clínicos podem ser até melhores que os encontrados. Segundo os autores, a propriedade antibacteriana do tramadol pode ser útil na redução do risco de contaminação bacteriana após anestesia regional e/ou local.

Mert et al. (2007) estudaram os efeitos antinociceptivos periféricos do tramadol isolado e associado ao cloreto de cálcio após injeção intraplantar, em um modelo de nocicepção térmica aguda em ratos. Os efeitos analgésicos locais do tramadol foram comparados aos da lidocaína. O potencial antinociceptivo do tramadol mostrou-se superior e mais duradouro que o da lidocaína. A naloxona, uma antagonista opioide, foi injetada na pata do rato, sendo incapaz de inibir o efeito antinociceptivo produzido pelo tramadol. A adição de cálcio modificou o efeito do tramadol prolongando-o, enquanto que isso não exerceu nenhuma influência sobre a lidocaína. Não foram constatados efeitos sistêmicos das drogas. Os resultados desta pesquisa sugerem que a injeção local de tramadol produz analgesia através de um mecanismo de ação diferente que o da lidocaína e que o cálcio extracelular desempenha um importante papel sobre a analgesia local do tramadol.

Em estudo clínico duplo-cego comparativo do efeito analgésico pós-operatório do tramadol e da lidocaína, usados como anestésico subcutâneo local Soltanimohammadi e Seyedi (2007) testaram 70 pacientes iranianos após anestesia geral e incisões em região dorsal. Tramadol (2 mg/kg) ou lidocaína (1 mg/kg) foi randomicamente utilizado ao fim das cirurgias para controle analgésico. EVA foi aferida em três momentos distintos: na recuperação anestésica, e após 12 e 24 horas do procedimento cirúrgico, além das reações locais e efeitos adversos. Os resultados demonstraram satisfação significativamente maior no grupo tramadol somente no momento da recuperação anestésica. Além disso, o intervalo de tempo até a primeira medicação de resgate foi de $4,3 \pm 0,3$ h no grupo tramadol e de $2,1 \pm 0,9$ h no grupo lidocaína. Houve mais náuseas no grupo tramadol ($p = 0,01$) e nenhuma reação local foi catalogada. O estudo concluiu que a administração subcutânea do tramadol provê anestesia local semelhante à da lidocaína com um período longo sem dor após cirurgia.

Com resultados não animadores, Kesimci et al. (2007) pesquisaram o efeito aditivo do tramadol 100 mg no bloqueio sensorial e motor do plexo braquial em 45

pacientes utilizando 40 ml de ropivacaína (7,5 mg/ml). As variáveis aferidas foram: o tempo para início e duração da anestesia nos nervos musculocutâneos, mediano, ulnar e radial; a analgesia e tempo até a primeira medicação analgésica; dados hemodinâmicos e efeitos adversos. Os resultados não mostraram diferenças significativas entre ambos os grupos em nenhuma variável medida. Os autores concluíram que a escolha de um anestésico local de longa duração mascarou os possíveis efeitos aditivos do tramadol e sugeriram uma nova metodologia com variação do agente anestésico e/ou da dose empregada.

Em estudo experimental, Sousa et al. (2008) pesquisaram o efeito da administração local, sistêmica e por bloqueio de nervo periférico do tramadol sobre o comportamento de elevação da pata gerado pela injeção de 50 µL de formalina a 1% na região dorsal da pata de ratos. O número de elevações da pata foi observado pelo período de 60 minutos durante as fases I e II. Em geral, a resposta inicial é atribuída à ativação direta de nociceptores, enquanto a fase II está associada à liberação de mediadores endógenos locais, que geram resposta inflamatória local, responsável pela sensibilização de aferentes primários e de neurônios medulares subsequentes à ativação de nociceptores. Os resultados mostraram que a administração local de tramadol em concentrações maiores (2,5 e 5 mg) levou ao bloqueio praticamente completo do comportamento de elevação da pata durante todo o teste. A administração sistêmica e por bloqueio de nervo periférico não afetou o comportamento de elevação da pata na fase I e diminuiu parcialmente na fase II. Diante da metodologia empregada e dos achados, os autores concluíram que o tramadol possui efeito analgésico local e aventaram um possível efeito anti-inflamatório dele no modelo de dor provocada por formalina para explicar a analgesia encontrada. Entretanto, não pareceu provável aos pesquisadores que apenas o seu efeito anti-inflamatório possa explicar a analgesia local encontrada no comportamento de elevação da pata, visto que a analgesia observada tenha sido completa e o efeito anti-inflamatório parece ser parcial.

Em estudo duplo-cego, Kargi et al. (2008) compararam o efeito anestésico local do tramadol e adrenalina com a lidocaína e adrenalina durante cirurgia reparativa de tendões das mãos de 20 pacientes aleatoriamente alocados em dois grupos. O grupo I recebeu tramadol 5% e adrenalina e o grupo II recebeu lidocaína

2% e adrenalina. A dor à injeção e as reações cutâneas locais foram catalogadas. Em intervalos de um minuto após a injeção do agente anestésico, o grau de bloqueio sensorial foi verificado pelo relato do paciente durante os testes de puntura, toque leve e teste térmico com o frio. A dor durante a incisão também foi aferida. Os resultados não indicaram diferença estatística na qualidade do bloqueio sensorial ou dos efeitos adversos entre os dois grupos testados. Além disso, apenas os pacientes do grupo tramadol não necessitaram analgesia pós-operatória adicional. Deduziu-se que a associação de tramadol/adrenalina provê um efeito anestésico local similar ao que a lidocaína/adrenalina consegue neste tipo de cirurgia.

3 PROPOSIÇÃO

Frente aos dados encontrados em literatura científica acerca do uso local do tramadol, foi propôsto verificar:

- a. O efeito do cloridrato de tramadol na duração anestésica do bloqueio pterigomandibular realizado com mepivacaína 2% associado a corbadrina 1:20 000, administrado no local imediatamente após o término de exodontias de terceiros molares inferiores impactados;
- b. A eficácia analgésica do cloridrato de tramadol para o alívio da dor pós-operatória de exodontias de terceiros molares inferiores impactados comparativamente ao grupo placebo-controle, usando-se a escala analógica visual, o intervalo de tempo até a primeira medicação analgésica, o consumo de analgésico pelo paciente e o grau de dificuldade cirúrgica.

4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controle, cruzado e multicêntrico, utilizando-se pacientes normorreativos com necessidade de exodontia de ambos os terceiros molares inferiores impactados.

Usando-se a variável principal - a Escala Visual Analógica (EVA) - para dor pós-operatória e considerando uma diferença de 1,5 mm como clinicamente significativa, o tamanho da amostra necessária foi calculado em 58 pacientes para cada grupo de estudo, com um erro tipo I de 0,05 e um poder estatístico de 70%.

4.1 Pacientes

Um total de 61 pacientes com necessidade de exodontia de terceiros molares mandibulares, com impacção óssea semelhante bilateralmente, foi selecionado aleatoriamente. Apesar de não ser totalmente confiável (Chandler; Laskin, 1988), as impacções dental horizontal e vertical foram aferidas por meio da radiografia panorâmica dos maxilares usando-se a escala de Pell e Gregory (1933), enquanto a inclinação dental foi classificada por meio da escala de Winter (1926). A primeira escala, com nove classes possíveis, derivadas do cruzamento entre a impacção horizontal (graus I, II e III) e a vertical (profundidades A, B e C):

- Grau I: Espaço radiográfico entre a face distal do segundo molar inferior e a borda anterior do ramo mandibular maior ao diâmetro méso-distal do terceiro molar.
- Grau II: Espaço radiográfico entre a face distal do segundo molar inferior e a borda anterior do ramo mandibular igual à medida méso-distal do terceiro molar.
- Grau III: Espaço radiográfico distal ao segundo molar insuficiente para acomodação do terceiro molar.

- Profundidade A: A face oclusal do terceiro molar se encontra no mesmo nível que o plano oclusal mandibular.
- Profundidade B: A face oclusal do terceiro molar está posicionada entre a face oclusal e cervical do segundo molar.
- Profundidade C: A face oclusal do terceiro molar inferior se encontra abaixo da face cervical da coroa do segundo molar.

O estudo foi desenvolvido tanto na Disciplina de Cirurgia Odontológica, do Departamento de Cirurgia, Prótese e Traumatologia Bucomaxilofaciais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), como também no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Divisão de Odontologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os Comitês de Ética em Pesquisa de ambas as Instituições aprovaram o projeto de pesquisa previamente ao seu início (Anexos A e B) e o consentimento escrito foi obtido de todos os pacientes participantes (Apêndice A).

Foram selecionados indivíduos entre 18 e 50 anos, com peso corpóreo mínimo de 50 kg e legalmente capazes, de ambos os gêneros, sem doenças sistêmicas ou complicações locorregionais que influíssem no processo de reparação tecidual ou na sensibilidade pós-operatória. Não foi permitida aos pacientes a utilização de medicação analgésica e/ou anti-inflamatória nas 24 horas que antecederam o ato cirúrgico. Outros critérios de exclusão utilizados foram: contraindicação do uso de dipirona, amoxicilina ou cloridrato de tramadol, bem como reação de hipersensibilidade à mepivacaína com corbadrina.

Deste modo, nenhum participante participou do estudo se apresentassem: alteração sensitivo-sensorial, hepatopatias ou nefropatias, uso de antidepressivos, Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO), ou drogas que inibam ou inativem a enzima CYP2D6 do citocromo P-450, como a carbamazepina, cimetidina ou quinidina, epilepsia, doença de Parkinson, gestantes ou lactantes; pacientes com alveolite, pericoronarites ou infecções pós-operatórias, não seguimento das recomendações pós-operatórias ou erro no preenchimento das fichas de coletas de dados e falha técnica na anestesia, com utilização superior a três tubetes anestésicos (5,4 ml).

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e receberam informações verbal e escrita sobre o desenho do estudo, as fichas de dados coletados e dos possíveis acidentes e complicações. Cada paciente foi submetido a duas cirurgias, em momentos distintos e realizadas pelo mesmo cirurgião. Os procedimentos foram realizados em ambulatório de ambas as Instituições envolvidas com a pesquisa, sob anestesia local, respeitando-se todos os princípios de biossegurança e de técnica cirúrgica atraumática preconizados pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. Os pacientes foram aleatoriamente alocados em um dos grupos testados, tramadol ou placebo, para início das cirurgias e depois invertidos, garantindo o critério de estudo randomizado e cruzado, pois cada paciente foi seu próprio controle. O lado de início das cirurgias também foi escolhido aleatoriamente, com preservação equitativa das amostras para cada lado (mesma quantidade de indivíduos nos grupos tramadol e placebo para os lados direito e esquerdo).

O intervalo mínimo proposto entre as cirurgias foi de seis dias, tempo muito superior ao necessário para a reparação inicial da região operada, metabolização e eliminação da única dose de tramadol, e demais medicações prescritas, do organismo dos pacientes (período de *washout*), a fim de garantir a ausência de interferência farmacológica residual entre os grupos de estudo. Além disso, o intervalo de tempo entre as cirurgias teve por fim eliminar possíveis influências da primeira cirurgia nos resultados da segunda cirurgia (efeito *carryover*), principalmente a experiência acumulada pelo paciente em relação à cirurgia como um todo.

4.2 Randomização

A randomização foi criada seguindo-se a estratégia dos números aleatórios. Uma listagem destes entre um e 65 foi criada por meio de programa computadorizado (Microsoft Office Excel, 2007). Admitiu-se que números ímpares receberiam tratamento com a droga A e os pares com a droga B. Assim, uma tabela

foi desenvolvida usando-se a ordem de entrada dos pacientes no estudo, se posição par ou ímpar, para determinar qual droga - A ou B - seria administrada. Os lados também foram escolhidos aleatoriamente. Metade dos pacientes iniciou as cirurgias pelo lado direito e metade pelo esquerdo (Apêndice B). Para assegurar o critério de estudo duplo-cego, um cirurgião-dentista alheio ao estudo determinou qual substância, soro fisiológico ou cloridrato de tramadol, seria denominada droga A ou B na ficha de randomização dos pacientes estudados. Este profissional foi o responsável pela anotação dos dados nesta ficha até o término das cirurgias (Apêndice B). Assim, tanto o cirurgião executante, como o paciente desconheciam a droga injetada localmente após cada exodontia.

4.3 Desenho do estudo

A droga anestésica utilizada foi o cloridrato de mepivacaína 2% com corbadrina 1:20 000 (Mepi-Levo 20 - DFL[®]), em quantidade padronizada máxima de três tubetes (5,4 ml) para cada cirurgia. Cada tubete anestésico contém 1,8 ml de solução total, com 36 mg de sal anestésico e 90 µg de vasoconstritor. Caso o paciente se queixasse de dor transoperatória, uma quantidade adicional de anestésico local era fornecida, não extrapolando a quantidade-limite de três tubetes ao total. Se mais anestesia fosse preciso, este paciente era excluído do estudo. A técnica anestésica usada em todos os casos foi o bloqueio pterigomandibular, englobando os nervos alveolar inferior, bucal e lingual.

Um retalho em envelope mucoperiosteal de espessura total, com incisão intrassulcular do primeiro ao segundo molar e incisão de alívio distal na área do trígono retromandibular, foi utilizado em todos os casos. Ostectomia das regiões oclusal, vestibular e distal ao terceiro molar, bem como as odontosseções coronárias e/ou radiculares foram realizadas conforme a necessidade cirúrgica e o planejamento prévio aos procedimentos. Após a exodontia e sutura do retalho mucoperiosteal, uma injeção local foi realizada na mucosa vestibular ao sítio cirúrgico e no interior do alvéolo. O grupo T recebeu uma ampola de 2 ml de

cloridrato de tramadol 100 mg (Teuto[®]). O lado contralateral, designado como grupo P, placebo (grupo-controle), recebeu 2 ml de cloreto de sódio estéril 0,9% (Isofarma[®] – ampola de 10 ml) em tempos cirúrgicos distintos. A seringa contendo uma das soluções testadas foi sempre preparada por um profissional alheio ao estudo. Ambas as substâncias, solução salina e tramadol são límpidas, incolores e inodoras, com similar aparência clínica, e foram injetadas utilizando-se uma seringa estéril de 5 ml (Med Goldman[®]) e agulha hipodérmica de insulina estéril (Injex[®] – 13 X 0,45 mm), garantido o critério de estudo duplo-cego (Figura 4.1).

Figura 4.1 - Imagem evidenciando o aspecto clínico do cloridrato de tramadol e do soro fisiológico 0,9%. Ambas as soluções são inodoras e incolores o que garante o caráter duplo-cego da pesquisa

Ambas as cirurgias do paciente foram realizadas pelo mesmo cirurgião, a fim de se garantir que a experiência profissional não influísse no tempo operatório ou no grau de trauma cirúrgico e, conseqüentemente, na dor pós-operatória. Foi respeitado um período mínimo de seis dias e máximo de seis semanas entre as cirurgias em

um mesmo paciente, para que o processo inflamatório da primeira exodontia não alterasse a avaliação seguinte. Este período visava minimizar qualquer efeito interveniente entre os resultados dos grupos. A dificuldade cirúrgica de cada procedimento foi avaliada de acordo com a seguinte escala:

- Grau I: exodontia com o uso de fórceps e/ou elevadores apenas.
- Grau II: exodontia com auxílio de retalho mucoperiosteal e osteotomia.
- Grau III: extração com retalho mucoperiosteal, osteotomia e secção coronária do terceiro molar.
- Grau IV: extração com osteotomia e/ou odontosseção complexas (Pozos et al., 2006).

-

Os dados transoperatórios foram catalogados em ficha própria, para cada exodontia (Apêndice C).

4.4 Aferição da dor

O paciente levou para casa um questionário (Apêndice D) no qual ele anotava o horário em que percebeu a cessação do efeito anestésico, a quantidade de medicação analgésica de resgate consumida, a dipirona sódica 500 mg (FURP[®] SP) e a dor pós-operatória vivenciada.

A dor foi mensurada por meio de uma escala visual analógica de dor, a qual foi aplicada por seis vezes no período pós-operatório. Esta é composta por uma reta de 100 mm de extensão, com identificação do zero em seu lado esquerdo, que representa a ausência de dor. Já na sua extremidade direita, há marcação do número 10, que representa forte presença de dor. A primeira EVA foi registrada ao término da sensação de anestesia, relatado pelo próprio paciente. As demais marcações de EVA foram realizadas em horários fixos predeterminados de 4, 8, 24, 48 e 72 horas pós-operatórias. Além disso, o paciente anotou o dia, a hora e quantidade de analgésicos de resgate consumidos no pós-operatório e, ao fim de

ambas as cirurgias, elegeu subjetivamente qual lado apresentou melhores resultados quanto à sintomatologia e influência na qualidade de vida. Na mesma ficha de coleta de dados, ele podia informar outras medicações utilizadas por conta própria, o que inviabilizaria sua continuidade no estudo, além de possíveis complicações pós-operatórias que apresentassem, como: náuseas, vômitos ou hemorragias.

4.5 Análise estatística

Os dados obtidos foram expressos com uso de medidas-resumo (medianas, médias, desvio padrão, mínimo e máximo). Para a análise estatística e comparação entre os grupos para variáveis contínuas, o teste de Wilcoxon, Mann-Whitney e testes *t-student* pareado foram usados.

Para avaliação da EVA de dor entre os grupos dificuldade cirúrgica e momentos de avaliação, foram descritos os valores de EVA segundo os fatores de interesse. Comparações foram realizadas com o uso de ANOVA com três fatores e medidas repetidas em dois deles: o grupo e o momento de avaliação, supondo estrutura de correlações componente simétrica entre os momentos de avaliação. Foram realizados contrastes para comparar a EVA de dor entre os grupos, momentos e graus de dificuldade cirúrgica.

Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

5 RESULTADOS

A inserção do paciente no estudo foi aleatória, conforme enquadramento nos critérios de inclusão e exclusão previamente determinados em ambas as Instituições de ensino envolvidas na pesquisa. Apesar de se tratar de um estudo multicêntrico, a análise estatística foi realizada em toda a amostra, pois os resultados em separado dos casos operados tanto no HCFMUSP, como na FOUSP ou apresentavam a mesma tendência geral ou não possibilitavam análise segura pela diminuição da amostragem e ausência de significância estatística. Assim, constatou-se que os resultados encontrados em cada Instituição seguiram um mesmo padrão, corroborando o resultado final do estudo.

Sessenta e um pacientes participaram do estudo, após assinatura de consentimento livre e esclarecido, previamente aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das duas Instituições participantes do estudo. Nove dos que foram operados no HCFMUSP foram eliminados da pesquisa por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Destes, cinco utilizaram medicação analgésica diferente da medicação de resgate recomendada, sendo um do grupo tramadol e quatro do grupo-controle. Dois pacientes do grupo-controle não retornaram para a segunda cirurgia e dois do grupo tramadol falharam no preenchimento das fichas de avaliação pós-operatórias. Deste modo, dos nove pacientes excluídos da amostra, seis pertenciam ao grupo-controle e três ao grupo tramadol. Nenhum dos que foi operado na FOUSP foi dispensado do estudo. Assim, 37 daqueles que foram operados no HCFMUSP, entre setembro de 2007 e agosto de 2008, e 15 que o foram na FOUSP, entre março e junho de 2008, totalizando 52 pacientes, foram incluídos na pesquisa (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 - Descrição e porcentagem dos pacientes participantes e excluídos em ambas as Instituições, em cada intervalo de tempo específico, onde a pesquisa foi desenvolvida (em %)

Instituição	Pacientes	Excluídos	Total
HCFMUSP (set/2007 – ago/2008)	46 (75,4)	9 (100)	37 (71,1)
FOUSP (mar/2008 – jun/2008)	15 (24,6)	0 (0)	15 (28,9)
Total	61 (100)	9 (100)	52 (100)

Dos 52 pacientes participantes, 36 (69,2%) eram mulheres e 16 (30,8%) eram homens. A idade média foi de 22,1 anos, com uma variação entre 18 e 33 anos. O peso médio dos participantes foi de 60,27kg, com um desvio padrão de 8,71kg (Tabela 5.2).

Cada paciente foi operado duas vezes pelo mesmo cirurgião e o intervalo entre as cirurgias variou de seis a 55 dias (média de 25,02, com desvio padrão de 11,73 dias e mediana de 21 dias).

Tabela 5.2 - Caracterização da amostra estudada. Os valores apresentados são: média $\pm$ dp (desvio padrão), (mínimo; máximo) e frequência absoluta (em %)

Variável	Resultado
Idade (anos)	22,10 $\pm$ 3,84 (18; 33)
Gênero	Feminino 36 (69,2) Masculino 16 (30,8)
Peso (kg)	60,27 $\pm$ 8,71 (47; 86)

Devido às amostras excluídas do estudo, em 24 pacientes o tramadol foi utilizado na primeira cirurgia do lado direito, enquanto o soro fisiológico foi aplicado na primeira cirurgia do lado direito em 28 pacientes. Esta diferença numérica entre os grupos T e P não afetou as análises estatísticas realizadas.

Os dentes foram classificados, conforme grau e profundidade de impacção, segundo classificação de Pell e Gregory (1933), em nove diferentes classes, conforme posicionamentos horizontal e vertical do dente em questão. A distribuição entre os grupos tramadol e placebo seguiu um padrão similar, apesar de não serem pareados, pois alguns pacientes possuíam os terceiros molares inferiores diferentemente posicionados (Figura 5.1). Para melhor entendimento, esta classificação foi desmembrada em posicionamento horizontal, entre a borda anterior do ramo mandibular e a face distal do segundo molar inferior (Figura 5.2) e no posicionamento vertical, baseado na relação do terceiro molar com a linha cervical do segundo molar (Figura 5.3). A classificação prévia da posição e profundidade de impacção do terceiro molar inferior serviu como tentativa de padronização da dificuldade cirúrgica entre os grupos de estudo e consequente similaridade entre a dor pós-operatória de ambos os lados operados.

Figura 5.1 – Distribuição da classe e profundidade de impacção dental (Pell; Gregory, 1933) dos terceiros molares inferiores, em cada grupo de estudo

Figura 5.2 – Distribuição da classe de impacção dental de Pell e Gregory (1933) dos terceiros molares inferiores operados, em relação à borda anterior do ramo mandibular e à face distal do segundo molar inferior (impacção horizontal) em cada grupo de estudo.

Figura 5.3 – Distribuição da profundidade de impacção dental de Pell e Gregory (1933) dos terceiros molares inferiores operados, em relação à linha cervical do segundo molar inferior (impacção vertical) em cada grupo de estudo

Outra classificação utilizada foi o grau de dificuldade cirúrgica dos procedimentos, dado atribuído no período transoperatório, que determina os passos operatórios desenvolvidos durante as exodontias, a fim de padronizar os grupos (Figura 5.4). Pode-se observar que os quatro grupos de dificuldade cirúrgica não possuíram igual distribuição numérica, apesar do pareamento pré-operatório por meio da separação pela classificação de Pell e Gregory (1933).

Figura 5.4 – Distribuição das classes de grau de dificuldade cirúrgica. Classe I - exodontias com elevadores ou fórceps, com ou sem retalhos mucoperiosteais; Classe II - extração com uso de osteotomia; Classe III – exodontias com uso de osteotomia e odontosseção; Classe IV – osteotomias e odontosseção múltiplas não convencionais

Apesar de ambos os grupos apresentarem classificação de impacção dental radiograficamente semelhante, a dificuldade cirúrgica, medida pela escala de dificuldade cirúrgica no transoperatório, evidenciou mais casos de cirurgias simples (Grau I) no grupo-controle e mais casos de maior dificuldade técnica-operatória (Graus III e IV) no grupo tramadol.

A duração das cirurgias nos grupos tramadol e placebo foram muito semelhantes, com uma diferença entre as médias de cerca de 1,5 minuto. Os tempos máximos e mínimos de duração das cirurgias em ambos os grupos, e seus desvios padrões, também ficaram bastante próximos (Figura 5.5 e Tabela 5.3).

Figura 5.5 – Valores de média e desvio padrão da duração da cirurgia (em minutos) nos dois grupos estudados

O número de tubetes anestésicos de mepivacaína com corbadrina utilizados em cada grupo também ficaram muito próximos, não exibindo diferença estatisticamente significativa devido ao desenho do estudo, que permitia um máximo de três tubetes por cirurgia. A média no grupo tramadol foi de 2,34 tubetes anestésicos, enquanto a média utilizada no grupo-controle foi de 2,21. O valor de mediana foi igual em ambos os grupos estudados (dois tubetes). Somente um paciente necessitou de quatro tubetes para bloqueio pterigomandibular no grupo tramadol, pois o terceiro tubete quebrou-se ao ser inserido na seringa carpule (tubetes de vidro). Como a quantidade de droga administrada foi a mesma do restante da amostra, este paciente foi mantido na análise. Cabe ressaltar que o número mínimo de tubete anestésico (1,5 tubete) foi igual em ambos os grupos testados (Figura 5.6 e Tabela 5.3).

Figura 5.6 – Box plot do número de tubetes anestésicos utilizados em ambos os grupos estudados. SF – soro fisiológico 0,9% estéril

Tabela 5.3 - Valores de média, desvio-padrão, mínimo, máximo e mediana da duração da cirurgia (em minutos) e quantidade de tubetes anestésicos, segundo o tratamento utilizado. SF – soro fisiológico; n – amostra; DP – desvio padrão; p – nível de significância

Variável	Grupo	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	p
Duração da cirurgia	Tramadol	52	34,35	18,49	5	90	30	0,470 ⁽¹⁾
	SF	52	35,73	19,4	7	100	30	
Tubetes anestésicos	Tramadol	52	2,34	0,47	1,5	4,00 ^(*)	2	0,066 ⁽²⁾
	SF	52	2,21	0,42	1,5	3	2	

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste t pareado.

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste não paramétrico de Wilcoxon.

(*) Paciente em que foi usado um quarto tubete por fratura do anterior. A quantidade de anestésico utilizada foi semelhante à do restante da amostra testada.

Nenhum acidente transoperatório foi catalogado durante as 104 cirurgias realizadas. Quanto às complicações pós-operatórias, houve poucos relatos nos dois grupos estudados. No grupo tramadol, houve quatro intercorrências, enquanto no grupo-controle somente duas complicações (Tabela 5.4). Distúrbios enterogástricos, como náusea e vômito, foram a maioria das complicações vistas durante o estudo.

Tabela 5.4 - Frequências absolutas e relativas das intercorrências observadas nos dois tratamentos empregados. SF – soro fisiológico (em %)

Intercorrência	Tramadol	SF
Nenhuma	48 (92,3)	50 (96,2)
Náusea	01 (1,9)	01 (1,9)
Sangramento	01 (1,9)	01 (1,9)
Vômito	02 (3,9)	0 (0,0)

A ação do tramadol administrado localmente após exodontia de terceiros molares inferiores, no efeito anestésico da mepivacaína 2% com corbadrina 1:20 000 foi medida através da mensuração subjetiva da duração da anestesia. Não houve diferença estatisticamente significativa na duração da anestesia entre os grupos tramadol e controle ($p = 0,32$), sendo seus valores descritivos bastante próximos de um grupo para o outro (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 - Valores de média, desvio padrão, mínimo, máxima e mediana da duração da anestesia (em minutos), segundo o tratamento utilizado. SF – soro fisiológico; n – tamanho da amostra; DP – desvio padrão; p – nível de significância

Grupo	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	$p^{(*)}$
Tramadol	52	208,85	63,78	90,00	340,00	194,00	0,320
SF	52	199,13	65,48	35,00	342,00	204,00	

(*) Nível descritivo de probabilidade do teste t pareado de Student.

A eficácia do tramadol administrado localmente na analgesia pós-operatória de exodontias de terceiros molares inferiores foi aferida por três variáveis diferentes: a quantidade de medicação de resgate consumida durante as 72 horas de avaliação pós-operatória, o tempo entre o início da cirurgia e o uso do primeiro comprimido de analgésico de resgate e a escala visual analógica, aferida em seis momentos diferentes do pós-operatório.

A quantidade de dipirona sódica consumida foi estatisticamente maior no grupo placebo ($p = 0,008$). O grupo tramadol consumiu aproximadamente um comprimido a menos, em média, do que o grupo placebo durante os três dias de avaliação (Tabela 5.6 e Figura 5.7). A analgesia gerada pelo tramadol determinou menos consumo de analgésico de resgate, indiretamente determinado pela menor sintomatologia experimentada por este grupo de estudo.

Tabela 5.6 - Valores de média, desvio padrão, mínimo, máximo e mediana da quantidade de dipirona sódica consumida (em número de comprimidos de 500 mg), segundo o tratamento utilizado. SF – soro fisiológico; n – amostra; DP – desvio padrão; p – nível de significância

Grupo	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	$p^{(*)}$
Tramadol	52	3,37	4,65	0,00	25,00	2,00	0,008
SF	52	4,40	3,71	0,00	20,00	3,50	

(*) Nível descritivo de probabilidade do teste não paramétrico de Wilcoxon.

Figura 5.7 – Box plot da quantidade de comprimidos de dipirona sódica consumidos em ambos os grupos estudados. SF – soro fisiológico

Um segundo teste acerca da analgesia determinada pelo tramadol de uso local após exodontias de terceiros molares inferiores foi a mensuração do tempo decorrido entre o início da cirurgia até o consumo da primeira medicação analgésica de resgate. No grupo placebo, somente um paciente não utilizou analgésico no pós-operatório. Já no grupo tramadol, nove deles não necessitaram de dipirona para controle sintomático de seu pós-operatório. Um paciente do grupo tramadol consumiu a primeira dipirona somente após 48 horas do início da cirurgia. Para cálculo estatístico de dados pareados, foi necessário selecionar os 43 pacientes da amostra geral que consumiram dipirona em ambas as cirurgias (Tabela 5.7 e Figura 5.8).

Tabela 5.7 - Valores de média, desvio padrão, mínimo, máximo e mediana do tempo até a primeira dipirona (em minutos), segundo o tratamento utilizado

Grupo	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	$p^{(*)}$
Tramadol	43	303,72	416,01	60,00	2880,00 ^(**)	225,00	0,006
SF	43	185,40	59,40	60,00	343,00	180,00	

(*) Nível descritivo de probabilidade do teste não paramétrico de Wilcoxon.

(**) Paciente que usou medicação analgésica de resgate após dois dias da cirurgia.

Figura 5.8 – Box plot do tempo decorrido até o primeiro comprimido de dipirona (minutos), em ambos os grupos testados. SF – soro fisiológico

O grupo soro fisiológico consumiu a primeira medicação analgésica com tempo mediano de três horas após o início da cirurgia. No grupo tramadol, o tempo mediano foi de 3h40min. A grande variação dos tempos médios foi causada pelo paciente que usou dipirona somente dois dias (2 880 min.) após a cirurgia. Sem este paciente na análise da média, tem-se cerca de quatro horas (242,38 min.) de

intervalo de tempo até o uso da medicação de resgate no grupo tramadol. Houve diferença estatística significativa entre o fármaco e o placebo em relação ao tempo até a primeira dipirona ($p = 0,006$). O grupo tramadol apresenta valor significativamente maior do que o grupo-controle.

O terceiro parâmetro utilizado para aferir eficácia analgésica do tramadol foi a escala visual analógica, colhida em seis momentos diferentes. A EVA colhida logo após o relato de término do efeito anestésico mostrou diferença estatisticamente significativa na quantidade de dor entre ambos os grupos ($p < 0,001$). Nos demais momentos de aferição, a diferença na EVA não é estatisticamente diferente entre os grupos ($p > 0,05$). Como podem ser observados na Figura 5.9, os valores de EVA diminuem ao longo dos momentos de avaliação para ambos os grupos, sendo esta diminuição média estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A diferença nos índices de dor após quatro horas do início da cirurgia entre os grupos de estudo apresentou valores muito próximos da significância estatística ($p = 0,053$).

Figura 5.9 – Perfis médios com erros padrões da EVA colhida nos períodos de término do efeito anestésico, 4, 8, 24, 48 e 72 horas após início das cirurgias, em ambos os grupos e grau de dificuldade cirúrgica

Não houve diferença estatística na distribuição da amostragem entre os grupos tramadol e placebo com relação à dificuldade cirúrgica (Tabela 5.8). A quantidade de pacientes distribuídos entre os quatro graus de dificuldade cirúrgica foi pareada em ambos os grupos de estudos ($p = 0,372$).

Tabela 5.8 - Frequências absolutas e relativas da escala de dificuldade cirúrgica segundo os grupos de tratamento utilizado

Dificuldade Cirúrgica	Tramadol		SF		$p^{(*)}$
	n	%	n	%	
I	14	26,9	13	25,0	0,372
II	04	07,7	08	15,4	
III	26	50,0	25	48,1	
IV	08	15,4	06	11,5	

(*) Nível descritivo de probabilidade do teste não paramétrico de Wilcoxon.

Contudo, os valores das seis EVA nos grupos T e P entre os diferentes graus de dificuldade cirúrgica não é estatisticamente o mesmo ($p = 0,020$) nem o comportamento da EVA nos grupos ao longo dos momentos de avaliação ($p = 0,014$). Pela avaliação da Tabela 5.9, nota-se uma tendência geral de aumento dos valores médios de EVA no grupo placebo à medida que a cirurgia vai se tornando mais complexa para ser realizada. Este padrão não é visto no grupo T.

Tabela 5.9 - Valores de média e desvio padrão da EVA nos diversos momentos de avaliação, segundo o tratamento utilizado e grau de dificuldade cirúrgica.
n – amostra; DP – desvio padrão

Grau de dificuldade cirúrgica	Grupo	Momento												n
		Fim da anestesia		4h		8h		24h		48h		72h		
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
I	Soro fisiológico	4,46	2,15	3,69	2,25	2,54	2,18	1,15	1,82	0,69	1,03	0,46	0,97	13
	Tramadol	3,46	2,44	2,96	2,45	2,07	1,82	1,14	1,29	0,64	0,93	0,50	0,94	14
II	Soro fisiológico	5,50	2,83	2,69	1,44	2,50	2,07	1,50	2,39	1,13	1,89	0,88	1,36	8
	Tramadol	3,00	2,16	1,75	1,50	1,50	1,29	1,50	1,29	1,25	1,50	2,00	3,37	4
III	Soro fisiológico	5,58	2,40	4,58	2,92	2,92	2,45	2,54	2,63	1,76	2,18	1,32	1,84	25
	Tramadol	3,85	2,38	2,77	2,32	1,85	2,36	1,31	1,74	0,92	1,41	0,65	1,02	26
IV	Soro fisiológico	5,33	3,31	3,83	2,91	2,75	3,52	2,50	3,61	2,33	3,40	2,17	3,54	6
	Tramadol	3,00	1,85	2,38	1,77	1,75	1,98	1,06	1,57	1,50	2,45	2,38	3,02	8

A comparação entre os grupos T e P e os graus de dificuldade cirúrgica mostrou que a EVA é, em média, 1,25 ponto estatisticamente menor com uso do tramadol em pacientes cujo grau de dificuldade cirúrgica é III ($p < 0,001$); nos pacientes cujo grau de dificuldade cirúrgica é IV, a diferença encontrada é de 1,26 ponto, porém, devido ao menor número de pessoas no grau IV, a diferença não é estatisticamente significativa ($p = 0,060$) (Figura 5.10).

Figura 5.10 – Valores médios com erros padrões da EVA nos graus de dificuldade cirúrgica em ambos os grupos. p – nível descritivo do teste. Teste de comparações múltiplas de Tukey

A análise global de satisfação por um dos lados operados (quanto ao critério da dor no pós-operatório) demonstrou que a administração de tramadol localmente no leito cirúrgico após exodontias de terceiros molares inferiores tem melhor aceitação. Dois terços da amostra responderam que o pior pós-operatório foi experimentado quando da aplicação de soro fisiológico no sítio cirúrgico. Somente um paciente referiu dor semelhante em ambas as cirurgias (Figura 5.11).

Figura 5.11 – Frequência das respostas acerca de pior período pós-operatório. Doze pacientes relataram maior dor no lado tramadol, enquanto 39 pacientes elegeram o lado soro fisiológico como pior. Apenas um paciente declarou pós-operatório semelhante em ambas as cirurgias

A Tabela 5.10 mostra que a ordem das medicações administradas na primeira exodontia pode modificar o limiar de dor experimentada pelo paciente na segunda cirurgia (efeito *carryover*). A diferença entre os valores de mediana da EVA de dor dos grupos P e T foi significativa durante a primeira cirurgia ($p = 0,036$), mas não mostrou diferença estatisticamente significativa na segunda ($p = 0,154$). O uso do tramadol na primeira cirurgia parece ter induzido uma resposta à dor menor na segunda cirurgia, onde somente o soro fisiológico foi administrado.

Tabela 5.10 - Valores de média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo da EVA nos grupos T e P durante a primeira ou segunda cirurgia. Valores de EVA de 0 (nenhuma dor) a 10 cm (máxima dor experimentada). n – amostra; DP – desvio padrão; *p* – diferença estatística

Ordem								
Cirúrgica	Grupo	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	n	<i>p</i>
Primeira Cirurgia (EVA)	Soro	2,82	1,63	2,50	0,75	6,00	28	0,036
	fisiológico							
	Tramadol	1,86	1,32	1,67	0,00	5,67	24	
Segunda Cirurgia (EVA)	Soro	2,70	2,08	2,00	0,67	9,42	24	0,154
	fisiológico							
	Tramadol	1,89	1,25	1,58	0,00	5,00	28	

Resultado do teste Mann-Whitney

6 DISCUSSÃO

O paradigma popular da certeza da experiência dolorosa no pós-operatório parece afetar tanto leigos como profissionais da saúde, o que acaba transformando o mito em realidade. Pimenta et al. (2001) comentaram que “[...] *falhas dos profissionais em identificar a presença de dor ou a negligência com o controle da queixa álgica são razões do inadequado alívio da dor no pós-operatório*”. Deste modo, parece oportuno externar que, para avaliar a dor, é preciso primeiramente acreditar no relato do paciente. Na verdade, o correto controle da dor favorece a recuperação e a qualidade de vida do paciente operado, fundamentando uma experiência positiva do período pós-operatório. Para isso, é primordial o conhecimento básico da fisiopatologia da dor e a farmacologia dos analgésicos disponíveis, bem como o acompanhamento cuidadoso do paciente após a cirurgia, a fim de serem evitadas possíveis complicações.

Contudo, Warfield e Kahn (1995) demonstraram que mais de 70% dos pacientes ainda apresentavam dores moderadas a severas durante o período pós-operatório. Diante disto, parece lícito aventar que o adequado tratamento da dor pós-operatória abrange não só fundamentação nas questões fisiopatológicas e farmacológicas, como também nas partes ética e econômica do assunto. Diante deste fato, é justo recomendar que as prescrições pós-operatórias não devam ser padronizadas ou do tipo “se necessário”. Ao contrário, as técnicas analgésicas utilizadas devem ser individualizadas para cada paciente e tipo de procedimento cirúrgico, como também afirmaram Dalton (1989) e Pyati e Gan (2007).

Deste modo, resta evidenciado que a dor ainda é desafio constante do profissional de saúde, pois a percepção é individual e sua interpretação para conduta terapêutica não pode ser influenciada por experiências pessoais do profissional que a trata. Além disso, é necessário conhecer os mecanismos da dor e a ação dos diferentes fármacos analgésicos, bem como seus efeitos colaterais.

Os estudos farmacológicos acerca de dor em humanos necessitam de um modelo de dor com mínima variação para reprodução científica precisa do cenário complexo do tópico em questão. Neste propósito, o modelo de dor em cirurgia odontológica é altamente qualificado e utilizado, pois evidencia dores moderadas a severas, além de ser um modelo simples, muito confiável e de fácil reprodução (Meechan; Seymour, 1993). Ao discutir o capítulo relacionado ao medo do dentista e à descoberta da anestesia, Siqueira (2004, p. 48) afirma que

“[...] Nos últimos cinquenta anos, a dor de dente foi em parte responsável por inúmeras pesquisas científicas que procuraram esclarecer mecanismos biológicos da dor no segmento cefálico. E a dor pós-operatória da cavidade oral, pós-exodontia, tornou-se modelo aceito internacionalmente para avaliação da eficácia de fármacos analgésicos.”

O modelo de dor para estudo de efeitos de fármacos ainda propicia a seleção de pacientes com idades próximas, grande possibilidade de pareamento dos grupos e confecção de estudos cruzados, onde o paciente é seu próprio controle. Além disso, é possível selecionar indivíduos jovens, sem experiências pós-operatórias e normorreativos, excluindo-se pacientes com doenças degenerativas ou em uso de medicações crônicas interferentes com a linha de pesquisa.

O desenho do presente estudo e seu critério na seleção dos pacientes possibilitaram dois grupos de estudo altamente pareados, sem possibilidade de qualquer viés de metodologia influir nos resultados encontrados. De fato, não houve diferença entre os grupos de estudo com relação ao gênero, peso e idade, pois a pesquisa foi cruzada e o mesmo paciente foi seu próprio controle.

O trauma, e consequente dor pós-operatória, e a duração cirúrgica podem variar com a experiência do cirurgião (Capuzzi et al., 1994). Por outro lado, Seymour et al. (1983) avaliaram a dor pós-operatória e a eficácia de analgésicos em cirurgia oral em intervalos de 6, 12 e 24 horas e encontraram 30% mais dor em pacientes com procedimentos acima de 25 minutos, caracterizando mais dor em cirurgias de longa duração. Desta forma, para

evitar um possível viés de resultado entre e intragrupos no presente trabalho, um único cirurgião operou o mesmo paciente em ambas as cirurgias, a fim de garantir que o trauma cirúrgico e a duração dos procedimentos fossem semelhantes. Este critério metodológico aplicado pareceu válido, pois os valores médios de duração das cirurgias em ambos os grupos não registraram diferenças significativas ($p = 0,470$), postando-se entre 34 e 35 minutos (Tabela 5.3). Assim, nossos esforços para padronizar os tempos cirúrgicos foram traduzidos nos dados encontrados acerca deste tópico e reforçam o critério metodológico para pareamento dos grupos de estudo, pois foram resultantes da escolha de um cirurgião para o mesmo paciente e da seleção de indivíduos com terceiros molares com impacções radiográficas semelhantes bilateralmente, segundo classificação de Pell e Gregory (1933).

No estudo, avaliou-se a dificuldade cirúrgica tanto no pré-operatório, com base em critérios anatômicos e de posição radiográfica do terceiro molar inferior (Pell; Gregory, 1933), como por critérios trans e pós-operatórios, os quais foram aqui considerados mais precisos e com menos subdivisões para se determinar a dificuldade cirúrgica do que somente a avaliação da radiografia panorâmica (Chandler; Laskin, 1988). Pela Figura 5.1, é possível constatar que o grupo T apresentou mais indivíduos com dentes na posição IIA que o grupo-controle e que isto se deveu mais ao componente horizontal de impacção (Figura 5.2) do que à profundidade de impacção (Figura 5.3). As demais classificações variaram somente em um indivíduo, o que pareceu um bom pareamento das amostras para padronização da dificuldade cirúrgica requerida entre e intragrupos. Além disso, a segunda avaliação de dificuldade cirúrgica utilizada (pós-operatória) não estabeleceu diferenças na distribuição dos pacientes nos quatro graus de dificuldade, com $p = 0,372$ (Tabela 5.8). Deste modo, acredita-se que a classificação pré-operatória radiográfica de Pell e Gregory (1933) tem relações diretas com a classificação pós-operatória de dificuldade cirúrgica, que utiliza os passos operatórios de cada procedimento como parâmetro de ranqueamento. Assim, se está de acordo com Lago-Méndez et al. (2007) que “[...] a dificuldade cirúrgica é melhor avaliada no pós-

operatório, mas que por razões clínicas, ambas as avaliações são necessárias para o correto controle analgésico do paciente.”

Contudo, apesar do pareamento dos grupos em relação à dificuldade cirúrgica e duração dos procedimentos, houve diferença na dor referida entre os grupos nas diferentes classes de dificuldade cirúrgica ($p = 0,020$ e Tabela 5.9). A dor nos pacientes do grupo P aumentou à medida que os procedimentos operatórios iam ficando mais complexos. Sabe-se que a dor após exodontia de terceiro molar inferior não depende exclusivamente da complexidade cirúrgica, mas de uma somatória de fatores, como: tabagismo, higiene oral e história de pericoronarite (Lago-Méndez et al., 2007), além de outros. Pode-se afirmar, com segurança, que quanto mais complexa a exodontia mais dor será esperada no pós-operatório, pois a resposta inflamatória é proporcional ao trauma cirúrgico. Este resultado corroborou os dados apresentados por Oikarinen (1991), que encontrou dor mais severa em procedimentos mais complicados e mais longos.

O tramadol aplicado localmente após exodontia de terceiros molares inferiores foi efetivo no controle da dor pós-operatória nos casos com cirurgia mais complexa (Gráfico 5.10). Cirurgias com grau de dificuldade cirúrgica III (uso de retalho mucoperiosteal, osteotomia e odontosseção) apresentaram diferença estatística entre os grupos P e T ($p < 0,001$). Os resultados do grupo IV não estabeleceram diferença estatística ($p = 0,060$), apesar dos valores de médios e de medianas bastante semelhantes às do grupo III. Esta aparente disparidade foi devida ao tamanho da amostra da classe IV, que apresentou seis pacientes no grupo P e oito pacientes no grupo T, incapaz de possibilitar avaliação estatística. Uma amostra maior nesta classe tende a gerar diferença significativa. Assim, a aplicação local do tramadol foi eficaz no controle sintomático em casos com cirurgias mais complexas, onde a dor pós-operatória também é maior.

Outro cuidado metodológico foi limitar a quantidade de mepivacaína com corbadrina utilizada em ambos os lados operados. Apesar de ter sido um critério de exclusão, nenhum paciente saiu da pesquisa por receber mais do que três tubetes anestésicos, o que garantiu a homogeneidade da quantidade

anestésica entre os grupos de estudo ($p = 0,066$) e a certeza da ausência de possível interferência nos parâmetros de dor aferidos. Paradoxalmente, Vasconcelos et al. (2005) “[...] não observaram associação significativa entre a quantidade de anestésico utilizada e a presença de dor para nenhuma das combinações de instante de avaliação e tipo de anestésico”, porém seu estudo está permeado por vieses de metodologia.

O presente estudo não demonstrou que a aplicação local de tramadol 100 mg após o término de exodontias de terceiros molares inferiores prolongue o efeito anestésico da mepivacaína 2% com corbadrina 1:20 000. O grupo T relatou uma duração média aproximada da anestesia de 3,5 horas (208,85 min.), enquanto o grupo P apresentou uma média de duração anestésica cerca de dez minutos menor (199,13 min.), sem significância estatística ($p = 0,320$). A duração do efeito anestésico observada em ambos os grupos está de acordo com a duração do efeito anestésico verificado no estudo de Porto et al. (2007) entre três e quatro horas. Este resultado deve-se ao desenho do estudo e ao provável mecanismo de ação do tramadol nos canais de sódio (Tsai et al., 2001; Mert et al., 2006) ou de potássio de neurônios periféricos (Brau et al., 2000). O cloridrato de tramadol foi aplicado no interior do alvéolo e na submucosa adjacente ao local da exodontia após o término do procedimento, tempo este em que a ação do anestésico já era plena, com a ligação aos canais iônicos do neurônio aferente em curso, sem possibilidade de o tramadol incrementar tal efeito, pois seus sítios de ligação já estavam ocupados com um agente anestésico local de longa duração de efeitos. Semelhantemente, Kesimci et al. (2007) não encontraram efeito prolongador do tramadol sobre o bloqueio sensorial e motor do plexo braquial com ropivacaína e atribuíram a ausência de efeito analgésico ao uso de anestésico local de longa duração, que pode ter mascarado o efeito aditivo do tramadol.

Alguns fármacos adjuvantes ao bloqueio anestésico periférico foram apontados como capazes de aumentar a qualidade e duração da anestesia, além de promoverem analgesia pós-operatória. Clonidina, antidepressivos e opioides (Strumper; Duriex, 2004), incluindo o tramadol (Kapral et al., 1999; Robaux et al., 2004), são alguns exemplos destas medicações. O uso do

tramadol como fármaco adjuvante de anestésicos locais para bloqueio de nervos periféricos é assunto recente, dos últimos dez anos. Interessante notar que seus efeitos sinérgicos perante anestésicos locais somente foram descritos quando o fármaco foi administrado ao mesmo tempo em que o anestésico ou em substituição a este. Kapral et al. (1999) relataram incrementos próximos de 54% na duração da anestesia, enquanto Pozos et al. (2006) demonstraram o dobro da duração anestésica quando o tramadol foi utilizado conjuntamente ao anestésico local. Pozos-Guillén Aden et al. (2005) encontraram melhora significativa da EVA de dor pós-operatória de exodontia de terceiros molares entre grupos com e sem tramadol local; e esta melhora foi ainda mais expressiva com a combinação de rotas de administração do tramadol (usos local e sistêmico). Além da ação adjuvante, o tramadol também age como um anestésico local não mediado pelos receptores opioides, pois não pode ser antagonizado pela naloxona (Tsai et al., 2001). Pang et al. (1998) desenvolveram o primeiro estudo com o tramadol (5%) utilizado como anestésico local, comparando-o à metoclopramida e lidocaína e encontraram atividade semelhante à lidocaína até 30 minutos após a aplicação intradérmica.

Como visto, o correto mecanismo de ação que explica o efeito anestésico local do tramadol ainda não é conhecido plenamente. Sugere-se que o fármaco tenha ação nos canais de sódio dos neurônios, pois possui ação anestésica semelhante aos anestésicos locais. Contudo, há algumas particularidades, pois a administração em conjunto promove um sinergismo de ação, o qual também pode sustentar a ação em canais de potássio, responsáveis pela repolarização celular. O presente estudo lança dados nesta celeuma, pois a administração do tramadol no local, após a implementação dos efeitos anestésicos pela mepivacaína, não foi capaz de aumentar a duração anestésica. Novos estudos com metodologia semelhante, mas com variação do tempo em que o tramadol é administrado localmente (como o uso concomitante à anestesia local) pode ser a contraprova indireta do mecanismo de ação sinérgico nos canais iônicos de neurônios aferentes sensoriais. Esta metodologia foi aplicada por Pozos et al. (2006), mas com o uso da articaína,

sugerindo que o tramadol (50 mg) é um bom adjuvante no controle da dor após exodontia de terceiro molar.

Não foram encontrados aqui efeitos adversos importantes. Quanto às complicações menores, não houve diferenças entre os grupos de estudo. Os efeitos enterogástricos, como náusea e vômito, foram os mais frequentes no grupo T e, provavelmente, devidos à deglutição de alguma quantidade de tramadol durante injeção submucosa. Já no grupo P, um único paciente apresentou ambas as complicações descritas, o que pode explicar a náusea pela provável deglutição de sangue no pós-operatório. Diferentemente de outros fármacos opioides, o tramadol mostra uma pequena interferência com a motilidade gastrointestinal, sem efeitos constipatórios (Wilder-Smith; Bettinga, 1997). De fato, o tramadol apresenta uma potência satisfatória, com baixa frequência de efeitos adversos, especialmente sobre os aparelhos cardiocirculatório e respiratório, tornando-o bastante seguro para pacientes em condições críticas (Grond; Sablotzki, 2004).

A eficácia analgésica do tramadol no estudo pôde ser identificada por meio de três parâmetros de aferência. O primeiro dado avaliado foi a quantidade de comprimidos de dipirona consumidos durante o período de três dias pós-operatório. Houve diferença estatisticamente significativa na quantidade de analgésicos de resgate entre os grupos de estudo ($p = 0,008$), com um comprimido a mais, em média, para o grupo P em 72 horas de avaliação. Contudo, exceto um paciente, os demais consumiram medicação analgésica no pós-operatório no grupo P, enquanto que no grupo T, nove (17,3%) não recorreram à dipirona. Assim, o consumo de dipirona reflete o efeito analgésico superior do tramadol comparado ao placebo. Este resultado foi semelhante ao encontrado por Collins et al. (1997), com exceção da via oral de administração do tramadol e da medicação de resgate, o paracetamol. Em seu estudo, o grupo tramadol 100 mg consumiu, em média, dois comprimidos durante as primeiras 24 horas pós-operatórias, enquanto o grupo-controle consumiu o dobro da medicação analgésica de resgate no mesmo período. Snyder et al. (2005) concluíram que a escolha própria do paciente em consumir analgésicos é a informação comportamental mais sensível durante o processo

de recuperação de exodontia de terceiros molares inferiores. Portanto, este estudo possibilita concluir que a ação local do tramadol apresenta efeito analgésico semelhante ao conseguido pela via oral de administração, porém com menor efeito adverso.

O segundo dado do estudo que suporta a eficácia do tramadol usado por via local, após exodontia de terceiros molares inferiores, é o intervalo de tempo até o primeiro comprimido de analgésico de resgate. Quarenta e três pacientes (82,7%) consumiram dipirona após ambas as cirurgias. Aproximadamente cinco horas (303,72 min.) foi o intervalo de tempo para o primeiro analgésico no grupo T, enquanto no P, este intervalo foi aproximadamente de três horas (185,4 min.), uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,006$). Removendo-se o paciente do grupo T, que utilizou sua medicação analgésica no segundo dia (2880 min.) após o início da cirurgia, a média ficaria em quatro horas, tempo ainda superior em uma hora que o apresentado pelo grupo P. Deste modo, o uso local do tramadol foi superior ao placebo para analgesia pós-operatória, pois o fármaco prolongou o tempo necessário para o uso do primeiro comprimido de dipirona, o que reflete indiretamente menor dor no período avaliado pelo estudo. Ong et al. (2005) encontraram um intervalo médio de sete horas para a primeira medicação de resgate quando o tramadol foi utilizado de forma endovenosa após exodontia de terceiro molar e de cerca de três horas e meia quando o fármaco foi usado via oral; Mas, neste estudo, as cirurgias foram realizadas com o uso de midazolam, que pode influir na experiência dolorosa do paciente.

A quantidade de dipirona e o intervalo de tempo até o seu primeiro uso refletem indiretamente o poder analgésico do tramadol. Contudo, esta analgesia superior ao placebo tem ação limitada pelo desenvolvimento da reação inflamatória local, o que gera múltiplas substâncias capazes de perpetuar e amplificar a dor pós-operatória. Por certo, a dor alcança sua intensidade máxima durante as primeiras oito horas após a cirurgia, fenômeno atribuído ao aumento dos mediadores de inflamação, com concomitante declínio da ação dos anestésicos locais (Meechan; Seymour, 1993). Assim sendo, os fármacos consagrados para controle da dor em casos de exodontia

de terceiros molares são os AINE, que atuam inibindo a enzima Ciclooxigenase (COX). No entanto, este mecanismo de ação também é relacionado aos efeitos adversos, os quais limitam seu uso. São efeitos adversos mais comuns relacionados aos AINE, os eventos gastrointestinais, renais e hematológicos (Naclério-Homem et al., 2009). Como o tramadol não age totalmente na síntese de prostaglandinas, ele é um fármaco indicado para analgesia pós-operatória em pacientes com impossibilidade de uso de AINE, como indivíduos com história de úlcera péptica ou distúrbios de sangramento, pessoas em uso contínuo de anticoagulantes ou corticoides ou, ainda, pacientes com história de alergia ou intolerância a alguma medicação deste grupo de fármacos (Collins et al., 1997). Também é uma alternativa aos indivíduos em que a associação analgésica de codeína e acetaminofen não é bem tolerada ou contraindicada (Moore, 1999).

Todavia, para a grande maioria da população que não apresenta problemas sistêmicos que contraindiquem o uso de AINE após exodontia de terceiros molares, a utilização do tramadol localmente em detrimento de outros fármacos de uso sistêmico para controle da dor pode não encontrar embasamento científico suficiente. Deste modo, a ideia do seu uso local é proporcionar alternativas ao controle responsável da dor no pós-operatório, reduzindo o sofrimento do paciente e contribuindo para uma recuperação melhor do mesmo. Como visto, dados deste estudo e outros da literatura suportam o efetivo controle analgésico com o tramadol, tanto de uso parenteral como administrado localmente após o término da cirurgia, sendo mais uma ferramenta farmacológica para controle da dor pós-operatória de exodontia.

Ademais, Pozos-Guillen et al. (2007) compararam a eficácia do tramadol intramuscular administrado antes e depois de exodontias de terceiros molares impactados, sob anestesia local. Seus dados suportam que o uso preemptivo do tramadol é mais uma alternativa ao controle da dor aguda após cirurgia oral, pois o consumo de analgésicos foi significativamente menor no grupo que recebeu o fármaco antes da cirurgia. Em teoria, a estratégia da administração de analgésicos antes da cirurgia possibilita a presença do fármaco no sítio cirúrgico e estabelece uma concentração plasmática eficiente para o efeito

analgésico. Isto não apenas minimiza a dor durante o pós-operatório imediato, como também diminui a dor experimentada dias após a cirurgia. Esta diminuição da dor aguda leva a menos consumo de analgésicos e, conseqüentemente, menos efeitos adversos, conduzindo a uma recuperação melhor e retorno às atividades diárias mais céleres (Ong; Tan, 2004). Portanto, seja administrado sistemicamente, por quaisquer vias parenterais, ou localmente, via submucosa, tanto após o término da cirurgia oral, de maneira preemptiva, ou concomitante ao bloqueio anestésico, ou mesmo em substituição a este, o tramadol apresenta-se como alternativa efetiva ao controle da dor, com efeitos adversos restritos e de pequeno significado. Sua escolha não abole, de maneira alguma, as condutas padrão consagradas pelo uso e por uma miríade de pesquisas científicas; entretanto, soma-se ao cabedal de possibilidades terapêuticas disponíveis neste tópico.

Novas pesquisas trazem mais entendimento acerca dos mecanismos de ação do tramadol, expandindo, assim, as benesses resultantes de sua escolha. Em estudo experimental da inflamação, Bianchi et al. (1999) concluíram que o tramadol apresenta ação anti-inflamatória após injeção de levedura na pata de ratos, reduzindo o edema, apesar de esta redução ter sido pequena. Dayer et al. (1997) chegaram a afirmar que o tramadol é mais um AINE do que um analgésico opioide. Em 2000, Buccellati e colaboradores descobriram que o tramadol diminui a quantidade de exudato inflamatório sem afetar as enzimas envolvidas na geração dos metabólitos do ácido aracdônico. Em pesquisa nacional, Sousa et al. (2008) também encontraram ação anti-inflamatória do tramadol local, após injeção de formalina em pata de ratos. Este estudo não demonstrou sustentabilidade da analgesia que conotasse algum efeito clínico discernível sobre a inflamação, pois a ação nociceptiva conseguida pela metodologia aplicada de dose única imediatamente após término da exodontia não ultrapassou cinco horas após o início da cirurgia, período inferior ao pico de dor inflamatória - ao redor de oito horas - neste tipo de procedimento.

A ação antiinflamatória do tramadol também é comprovada em estudos de associação com AINE para controle da dor. Assim, o uso combinado de tramadol e AINE parece ser melhor que o uso somente do tramadol no controle

de dor após exodontia, além de possibilitar a redução das doses usuais de cada fármaco em separado. De fato, El-Sharrawy et al. (2006) concluíram que a combinação do tramadol ao ibuprofeno parece produzir efeito supra-aditivo anti-inflamatório que pode promover vantagens clínicas na segurança e eficácia para o tratamento da dor pós-exodontia. Fricke Jr. et al. (2004) comprovaram que a associação de tramadol/acetaminofen (75 mg/650 mg) tem eficácia analgésica significativamente melhor, início de ação mais rápido, alívio da dor mais duradouro e melhor tolerabilidade, se comparado ao tramadol 100 mg no controle da dor moderada a severa após cirurgia oral. Mehlich (2002) justifica que a patofisiologia da dor é resultante de complexo processo entre o sistema nervoso central e o periférico e que o uso de combinações de analgésicos que agem em múltiplos sítios da dor podem incrementar o alívio em procedimentos odontológicos. O autor recomenda, para dores moderadas e severas, o tramadol ou a associação de tramadol e acetaminofen como escolhas apropriadas. Assim, a associação ao tramadol de fármacos sinérgicos para controle da dor e inflamação pós-operatória parece ser outra estratégia interessante no controle nociceptivo agudo para exodontias de terceiros molares impactados que merece pesquisas futuras.

A última variável determinante da efetividade do tramadol submucoso após exodontias foi a EVA, colhida em seis momentos diferentes do pós-operatório. Ao término dos efeitos anestésicos da mepivacaína, subjetivamente relatado pelos pacientes, houve diferença estatística da dor experimentada entre os grupos de estudo ($p < 0,001$). Contudo, após quatro horas do início das cirurgias, esta diferença não foi matematicamente significativa ($p = 0,053$), apesar de clinicamente representar uma vantagem pelo diminuto desvio. Vale lembrar que casos com exodontias mais complexas beneficiaram-se mais do que os casos mais simples. Uma possível explicação do padrão analgésico observado é que o decréscimo doloroso experimentado é mais significativo quanto maior for a dor inicial apresentada. Casos com dores leves não apresentam remissão completa com o uso do tramadol, mas casos com dor inicial moderada a severa têm melhor alívio e consequente significância estatística. Assim, pode-se aventar que a dose única de tramadol local produz

analgesia segura por até três horas e meia após a exodontia de terceiro molar inferior. Comparativamente, o seu uso oral (sistêmico) produz analgesia por cinco a seis horas após cirurgia oral, mas com mais efeitos colaterais (Moore et al., 1998). Apesar de ser um período menor de analgesia conseguido pela via local, este intervalo de tempo justapõe-se ao tempo até o pico de experiência dolorosa após exodontia, entre três e quatro horas (Shipton et al., 2003). Este benefício durante a fase inicial de incremento dos estímulos dolorosos traz grandes benefícios à experiência positiva do indivíduo no período pós-operatório e fundamenta melhores respostas futuras quanto ao limiar de dor e ansiedade atreladas à fase perioperativa.

O único estudo científico com metodologia próxima à aplicada nesta pesquisa foi o trabalho de Pozos-Guillén Aden et al. (2005), depois republicado como Pozos et al. (2007). Os autores utilizaram a EVA de dor seis e 24 horas após as exodontias de terceiros molares inferiores, sob anestesia com articaína, para aferir a eficácia das rotas de administração do tramadol (intramuscular ou local). Foi encontrado que a via local de administração do tramadol (50 mg), ou seja, diretamente no sítio cirúrgico e imediatamente antes do início da cirurgia, tem igual valor terapêutico que o seu uso intramuscular durante as primeiras 24 horas. Neste estudo, a infiltração local do analgésico não produziu efeitos atenuantes expressivos após oito horas da cirurgia, diferentemente do estudo acima citado, todavia a metodologia foi diversa, com a administração do tramadol após o término da exodontia. A comparação dos resultados aqui encontrados com os presentes na literatura comprova o benefício da infiltração local do tramadol imediatamente após o término da exodontia de terceiros molares inferiores impactados; no entanto, a janela analgésica é significativa somente entre a terceira e quarta hora após a cirurgia, se comparado ao placebo.

Algumas ilações acerca do mecanismo de ação do tramadol podem ser apresentadas com base nos resultados aqui encontrados. A ação analgésica pós-operatória é determinada pelo mecanismo de ação local do tramadol, semelhante ao dos anestésicos locais, com o bloqueio nervoso reversível, em nível dos canais de sódio (Brau et al., 2000). Este efeito local não pode ser

revertido pela naloxona (Tsai et al., 2001), o que comprova a presença de um mecanismo local independente da ação nos receptores opioides da medula vertebral. Seguramente, a combinação da via sistêmica e local para administração de tramadol após exodontia de terceiros molares inferiores melhora a qualidade da analgesia pós-operatória (Pozos-Guillen et al., 2007), o que reforça a existência de mecanismo local independente de ação do tramadol. Além disso, Mert et al. (2006) descreveram um mecanismo de ligação não específico à membrana proteica ou efeitos não específicos na membrana nervosa, diferentemente dos anestésicos, mas com semelhante resultado. Yalcin e Aksu (2005) relataram que canais de potássio voltagem-dependentes não específicos e o sistema nitrérgico influenciam o efeito antinociceptivo do tramadol. Os resultados aqui encontrados não suportam um efeito adjunto do tramadol sobre a mepivacaína, com relação à duração da anestesia. Possivelmente, o tramadol não tenha como ter agido nos canais iônicos dos nervos aferentes por estarem estes já ligados ao anestésico, visto o tramadol ter sido utilizado ao fim do procedimento operatório. Indiretamente, os resultados aqui expostos reforçam a hipótese de ação em canais iônicos de sódio e/ou potássio dos neurônios aferentes como efeito antinociceptivo. Outrossim, ele apresentou propriedades anti-inflamatórias fracas, independente da via de degradação do ácido aracdônico (Dayer et al., 1997; Sousa et al., 2008), e efeito aditivo, quando do uso concomitante com o ibuprofeno administrados sistemicamente (El-Sharrawy et al., 2006), que podem também explicar a ação local do tramadol.

A ordem na qual o tramadol ou soro fisiológico foi administrado influenciou os resultados dolorosos obtidos. Houve diferença estatística entre os grupos T e P na primeira cirurgia (Tabela 5.10 e $p = 0,036$). Menos dor foi experimentada pelos pacientes que receberam tramadol após o término da primeira exodontia. Este fenômeno entre os grupos de estudo não foi verificado na segunda cirurgia ($p = 0,154$). Como se trata de uma análise não paramétrica, isto se deveu aos valores de mediana de dor pós-operatória no grupo P, que apresentaram valores elevados na primeira cirurgia (2,5) e mais tênues na segunda (2). Com a melhor experiência de pós-operatório, quando o

primeiro procedimento recebeu o tramadol localmente, o paciente submete-se à segunda exodontia com menos ansiedade e experimenta menor dor na segunda. Este efeito *carryover* foi encontrado por Kanto et al. (2005) em estudo cruzado de ação preemptiva do tramadol de uso oral em exodontia de terceiros molares, sob anestesia local. Os autores concluíram que a segunda cirurgia foi menos estressante que a primeira, quando o tramadol é administrado antes do início do procedimento operatório. Como a dor tem fundamentação na experiência pregressa do indivíduo, parece justo concluir que um controle mais rigoroso da dor na primeira exodontia de terceiros molares inferiores repercute positivamente na dor experimentada nos procedimentos subsequentes.

7 CONCLUSÕES

Com Base na metodologia empregada neste estudo e no grupo de pacientes estudados, é lícito concluir que:

- a. Não há efeito anestésico adjuvante do cloridrato de tramadol (100 mg; 2 ml) em relação à mepivacaína 2% com corbadrina 1:20 000, quando administrado localmente após o término da exodontia de terceiros molares inferiores. A duração do efeito anestésico relatado pelo paciente foi semelhante nos grupos placebo e tramadol.
- b. O cloridrato de tramadol (100 mg; 2 ml) foi superior ao placebo no controle doloroso pós-operatório de exodontias de terceiros molares inferiores. Seu uso local, após o término da cirurgia, propiciou menor dor nas quatro primeiras horas do pós-operatório, além de diminuir a quantidade de analgésico e estender o tempo até o primeiro comprimido de dipirona.

REFERÊNCIAS¹

Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Babuccu O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *Br J Anaesth*. 2003;90(3):320-2.

Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Ozkocak I, Hosnuter M, Demirel CB, Babuccu O. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth Analg*. 2004;99(5):1461-4.

Arantes ACLQ. Tratamento da dor e assistência ao sofrimento: resgate da humanização ao cuidar. *Rev Prática hospitalar*. 2005;7(41):80-4.

Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. 1998;5(3):155-82.

Beyzadeoglu T, Yilmaz C, Bekler H, Gokce A, Sayin MM. Intraarticular tramadol plus pericapsular incisional bupivacaine provides better analgesia than intraarticular plus pericapsular incisional bupivacaine after outpatient arthroscopic partial meniscectomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007;15(5):564-8.

Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE. Effects of tramadol on experimental inflammation. *Fundam Clin Pharmacol*. 1999;13(2):220-5.

Brau ME, Koch ED, Vogel W, Hempelmann G. Tonic blocking action of meperidine on Na⁺ and K⁺ channels in amphibian peripheral nerves. *Anesthesiology*. 2000;92(1):147-55.

Brasil. Ministério da Economia, Fazenda e Planejamento. Portaria N° 888, de 18 de setembro de 1991. Ficam alteradas para 0% (zero por cento), por até 1 (um) ano, as alíquotas "ad valorem" do imposto de importação. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília (DF)* 1991 set. 19; Sec.1:17.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria DIMED Nº 27, de 24 de outubro de 1986. Baixar instruções sobre a produção, comercialização, importação, exportação, prescrição e uso de drogas e especialidades capazes de produzir modificações nas funções nervosas superiores ou por exigirem efetiva orientação médica continuada devido à possibilidade de induzirem efeitos colaterais indesejáveis. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília (DF) 1986 out.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Departamento Técnico-Normativo. Portaria Nº 207, de 08 de maio de 1996. Conceder os registros de produtos similares, os registros de novas concentrações, os registros de novo prazo de validade, os registros de novas apresentações comerciais, os registros de formas farmacêuticas novas, as retificações de publicações de registros, as modificações de nomes, as alterações de registros por modificações de adjuvante e os cancelamentos parciais de registros dos produtos farmacêuticos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília (DF) 1996 maio 10; Sec.1:141-6.

Broome IJ, Robb HM, Raj N, Girgis Y, Wardall GJ. The use of tramadol following day-case oral surgery. *Anaesthesia*.1999;54(3):289-92.

Buccellati C, Sala A, Ballerio R, Bianchib M. Tramadol anti-inflammatory activity is not related to a direct inhibitory action on prostaglandin endoperoxide synthases. *Eur J Pain*. 2000;4(4):413-5.

Capuzzi P, Montebugnoli L, Vacarro MA. Extraction of impacted third molar: a longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral Surg*. 1994;77(4):341-3.

Chakraborty S, Chakrabarti J, Bhattacharya D. Intrathecal tramadol added to bupivacaína as spinal anesthetic increases analgesic effect of the spinal blockade after major gynecological surgeries. *Indian J Pharmacol*. 2008;40(4):180-2.

Chandler LP, Laskin DM. Accuracy of radiographs in classification of impacted third molar teeth. *J Oral Maxillofac Surg*. 1988;46(8):656-60.

Collins M, Young I, Sweeney P, Fenn GC, Stratford ME, Wilson A, Harris M. The effect of tramadol on dento-alveolar surgical pain. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997;35(1):54-8.

Coulthard P, Pleuvry BJ, Dobson M, Price M. Behavioural measurement of postoperative pain after oral surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000;38(2):127-31.

Dalton J. Nurses' perception of their pain assessment skills, pain management practices and attitudes toward pain. *Oncol Nurs Forum.* 1989;16(2):225-31.

Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs.* 1997;53(suppl 2):18-24.

Demiraran Y, Ilce Z, Kocaman B, Bozkurt P. Does tramadol wound infiltration offer an advantage over bupivacaine for postoperative analgesia in children following herniotomy? *Pediatr Anesth.* 2006;16(10):1047-50.

Duarte DF. Uma breve história do ópio e dos opióides. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55(1):135-46.

El-Sharrawy EA, Hakim IE, Sameeh E. Attenuation of C-reactive protein increases after exodontia by tramadol and ibuprofen. *Anesth Prog.* 2006;53(3):78-82.

Enggaard TP, Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Ossig J, Sindrup SH. The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in health volunteers in relation to CYP2D6. *Anesth Analg.* 2006;102(1):146-50.

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.

Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, Wnendt S. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2000;362(2):116-21.

Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):879-923.

Hass DA. An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2002;68(9):546-51.

Hennies HH, Friderichs E, Wilsmann K, Floh L. Effect of the opioid analgesic tramadol on inactivation of norepinephrine and serotonin. *Biochem Pharmacol.* 1982;31(8):1654-5.

Kanto D, Salo M, Risto-Pekka H, Vahlberg T, Kanto J. Tramadol premedication in operative extraction of the mandibular third molar: a placebo-controlled crossover study. *Acta Odontol Scand.* 2005;63(1):43-9.

Kapral S, Gollmann G, Walzl B, Likar R, Sladen RN, Weinstabl C, Lehofer F. Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg.* 1999;88(4):853-6.

Kargi E, Babuccu O, Altunkaya H, Hosnuter M, Ozer Y, Babuccu B, Payasli C. Tramadol as a local anaesthetic in tendon repair surgery of the hand. *J Int Med Res.* 2008;36(5):971-8.

Kesimci E, Izdes S, Gozdemir M, Kanbak O. Tramadol does not prolong the effect of ropivacaine 7.5 mg/ml for axillary branchial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(6):736-41.

Lago-Méndez L, Diniz-Freitas M, Senra-Rivera C, Gude-Sampedro F, Rey JMG, García-García A. Relationships between surgical difficulty and postoperative pain in lower third molar extractions. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(5):979-83.

Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs.* 1993;46(2):313-40.

Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog.* 2001;48(3):79-81.

Meechan R, Seymour A. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1993;31(6):360-5.

Mehlis DR. Double-blind, single-dose comparison of bromfenac sodium, tramadol, and placebo after oral surgery. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(5):455-62.

Mehlis DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. J Am Dent Assoc. 2002;133(7):861-71.

Mert T, Gunes Y, Gunay I. Local analgesic efficacy of tramadol following intraplanar injection. Eur J Pharmacol. 2007;558(1-3):68-72.

Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. Blocking Action Of Tramadol On Nerve Conduction [Internet]. J Pharmacol. 2002b;1(2). [cited 2010 Jan 12]. Available from: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_pharmacology/volume_1_number_2_53/article/blocking_action_of_tramadol_on_nerve_conduction.html.

Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Ozcengiz D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and local anesthetic. Eur J Pharmacol. 2002a;439(1-3):77-81.

Mert T, Gunes Y, Ozcengiz D, Gunay I, Polat S. Comparative effects of lidocaine and tramadol on injured peripheral nerves. Eur J Pharmacol. 2006;543(1-3):54-62.

Mestek A, Chen Y, Yu L. Mu opioid receptors: cellular action and tolerance development. Nida Res Monogr. 1996;161:104-26. [cited 2009 Nov 25]. Available from: http://www.drugabuse.gov/pdf/monographs/Monograph161/104-126_Mestek.pdf.

Moore PA. Pain management in dental practice: tramadol vs. codeine combinations. JADA 1999;130(7):1075-9.

Moore PA, Crout RJ, Jackson DL, Schneider LG, Graves RW, Bakos L. Tramadol hydrochloride: analgesic efficacy compared with codeine, aspirin with codeine, and placebo after dental extraction. J Clin Pharmacol. 1998;38(6):554-60.

Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. Pain. 1997;69(3):287-94.

Naclério-Homem MG, Deboni MCZ, Rapoport A, Chin VKL. Effects of ketoprofen and diclofenac potassium on blood coagulation tests after removal of third molars. *Quintessence Int.* 2009;40(4):321-5.

Ogunleye DS. Investigation of racial variations in the metabolism of tramadol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2001;26(1-2):95-8.

Oikarinen K. Postoperative pain after mandibular third-molar surgery. *Acta Odontol Scand.* 1991;49(1):7-13.

Oliveira ER. Mepi-levo: Cloridrato de Mepivacaína e Corbadrina [bula de remédio]. Rio de Janeiro: DFL; 2007.

Ong CKS, Lirk P, Tan JMH, Sow BWY. The analgesic efficacy of intravenous versus oral tramadol for preventing postoperative pain after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(8):1162-8.

Ong KS, Tan JML. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(3):274-8.

Pang WW, Huang PY, Chang DP, Huang MH. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med.* 1999;24(3):246-9.

Pang WW, Mok MS, Chang DP, Huang MH. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23(6):580-3.

Pell GJ, Gregory GT. Impacted third molars: classification and modified technique for removal. *Dent DIG.* 1933;39:330-8.

Pimenta CAM, Santos EMM, Chaves LD, Martins LM, Gutierrez BAO. Controle da dor no pós-operatório. *Rev Esc Enf USP.* 2001;35(2):180-3.

Porto GG, Vasconcelos BC, Gomes AC, Albert D. Evaluation of lidocaine and mepivacaine for inferior third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(1):E60-4.

Pozos AJ, Martinez R, Aguirre P, Perez J. The effects of tramadol added to articaine on anesthesia duration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(5):614-7.

Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Aguirre-Banuelos P, Perez-Urizar J. Pre-emptive analgesic effect of tramadol after mandibular third molar extraction: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(7):1315-20.

Pozos-Guillén Ade J, Martínez-Rider R, Aguirre-Bañuelos P, Arellano-Guerrero A, Hoyo-Vadillo C, Pérez-Urizar J. Analgesic efficacy of tramadol by route of administration in a clinical model of pain. *Proc West Pharmacol Soc.* 2005;48:61-4.

Pyati S, Gan TJ. Perioperative Pain Management. *CNS Drugs.* 2007;21(3):185-211.

Raffa RB, Friderichs E, Reimann W. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanisms of action of tramadol: an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260(1):275-85.

Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther.* 2001 Aug;26(4):257-64.

Ribeiro S, Schmidt AP, Schmidt SRG. Opioids for treating non malignant chronic pain: the role of methadone. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002;52(5):644-51.

Richardson J, Bresland K. The management of postsurgical pain in the elderly population. *Drugs Aging.* 1998;13(1):17-31.

Robaux S, Blunt C, Viel E, Cuvillon P, Nouguier P, Dautel G, Boileau S, Girard F, Bouaziz H. Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus block improves postoperative analgesia dose-dependently. *Anesth Analg.* 2004;98(4):1172-7.

Roelofse JA, Payne KA. Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(7):441-7.

Roux PJ, Coetzee JF. Tramadol today. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000;13(4):457-61.

Sawynok J. Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacol Rev*. 2003;55(1):1-20.

Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000;60(1):139-76.

Seymour RA, Blair GS, Wyatt FAR. Post-operative dental pain and analgesic efficacy. Part I. *Br J Oral Surg*. 1983;21(4):290-7.

Shipton EA. Tramadol. Present and future. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28(4):363-74.

Shipton EA, Roelofse JA, Blignaut RJ. An evaluation of analgesic efficacy and clinical acceptability of intravenous tramadol as an adjunct to propofol sedation for third molar surgery. *Anesth Prog*. 2003;50(3):121-8.

Shrestha BR, Bista B. Tramadol along with local anaesthetics in the penile block for the children undergoing circumcision. *Kathmandu Univ Med J*. 2005;3(1):26-9.

Siqueira JTT. *Dores mudas. As conseqüências das dores orofaciais na saúde*. 1a. ed. Curitiba: Editora Maio; 2004.

Siqueira JTT. As dores orofaciais na prática hospitalar – experiência brasileira. *Rev Prática hospitalar*. 2006;8(48):85-9.

Siqueira JTT, Teixeira MJ. *Dor orofacial, diagnóstico, terapêutica e qualidade de vida*. 1a. ed. Curitiba: Editora Maio; 2001.

Snyder M, Shugars DA, White RP, Phillips C. Pain medication as an indicator of interference with lifestyle and oral function during recovery after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(8):1130-7.

Soltanimohammadi S, Seyedi M. Comparison of postoperative analgesic effect of tramadol with lidocaine when used as subcutaneous local anesthetic. *Int J Pharmacol.* 2007;3(2):207-9.

Sousa AM, Franco PAB, Ashmawi HA, Posso IP. Efeito analgésico local do tramadol em modelo de dor provocada por formalina em ratos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008;58(4):371-9.

Spiegel P. Farmacoterapia com analgésicos opiáceos. In: Andrade Filho ACC. *Dor: diagnóstico e tratamento.* 1a. ed. São Paulo: Editora Roca; 2001. cap. 17, p.247-54.

Stein C, Doz P. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg.* 1993;76(1):182-91.

Stein C, Schafer M. Peripheral opioid analgesia: basic and clinical aspects. *Semin Anesth.* 1997;16(2):112-6.

Strumper D, Durieux ME. Antidepressants as long-acting local anesthetics. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29(3):277-85.

Tamanai-Shacoori Z, Shacoori V, Jolivet-Gougeon A, Van JMV, Repère M, Donnio PY, Bonnaure-Mallet M. The antibacterial activity of tramadol against bacteria associated with infectious complications after local or regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2007;105(2):524-7.

Teixeira MJ, Okada M, Teixeira WGJ. Eficácia analgésica e tolerabilidade do tramadol. *Rev Bras Med.* 1999;56(4):282-94.

Tramal®: cloridrato de tramadol. Responsável técnico: Marisa K. Sedo. São Paulo: Pharmacia Brasil; [2002]. Bula de remédio.

Tsai YC, Chang PJ, Jou IM. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg.* 2001;92(6):1547-51.

Tuzuner AM, Uçok C, Kucukyavuz Z, Alkis N, Alanoglu Z. Preoperative diclofenac sodium and tramadol for pain relief after bimaxillary osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(12):2453-8.

Van den Berg AA, Montoya-Pelaez LF, Halliday EM, Hassan I, Baloch MS. Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(3):186–94.

Vasconcelos BCE, Porto GG, Nogueira RVB. Controle da dor após exodontias com a utilização de bupivacaína ou lidocaína: estudo piloto. *Cienc Odontol Bras.* 2005;8(1):28-38.

Warfield CAMD, Kahn CHMD. Acute pain management: programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology.* 1995; 83(5):1090-4.

Wiebalck A, Zenz M, Tryba M, Kindler D, Donner B, Czekalla U. Are tramadol enantiomers for postoperative pain therapy better suited than the racemate: a randomized, placebo- and morphine-controlled double blind study [in German]. *Anaesthesist.* 1998;47(5): 387-94.

Wilder-Smith CH, Bettiga A. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;43(1):71-5.

Wilder-Smith CH, Wilder-Smith OHG, Farschtschian M, Naji P. Preoperative adjuvant epidural tramadol: the effect of different doses on postoperative analgesia and pain processing. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(3):299-305.

Winter GB. Principles of exodontia as applied to the impacted third molars: a complete treatise on the which clinical diagnosis and radiographics interpretation. St Louis: American medical books; 1926. p. 835.

Yalcin I, Aksu F. Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;80(1):69-75.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO**

Caixa Postal, 8091 – São Paulo - Brasil.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA DE NASCIMENTO:/...../..... CPF.....
ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE:.....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

**Analgesia pós-operatória e ação anestésica do cloridrato de tramadol
utilizado localmente após cirurgia bucal.**

PESQUISADOR (RESPONSÁVEL): Marcelo Minharro Ceccheti

CARGO/FUNÇÃO: Assistente do serviço de Cirurgia e Traumatologia
Bucomaxilofacial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP;
Doutorando em Clínicas Odontológicas da Faculdade de Odontologia da USP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE ODONTOLOGIA Nº 57952

2º PESQUISADOR OU CO-PESQUISADOR: Giovana Vigário Negrato

CARGO/FUNÇÃO: Aprimoranda em odontologia hospitalar área de concentração Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE ODONTOLOGIA N°85140

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO X

RISCO MAIOR

3.DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO

A. JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA:

O objetivo deste trabalho é testar, na forma de injeção, um medicamento que já é bastante utilizado na forma de comprimidos. Este remédio serve para controlar a dor e será utilizado nesta pesquisa para controle da dor após extração de terceiros molares (dente do siso). A injeção será aplicada após a extração no tecido gengival circunjacente enquanto a região ainda estiver anestesiada, ou seja, o paciente não sentirá dor com este procedimento. Cada paciente será submetido à extração dos dentes do siso inferior bilateralmente e em tempos distintos. Em um dos lados operados será injetado cloridrato de tramadol, que é um medicamento utilizado para controle da dor e do outro lado será injetado soro fisiológico 0,9% que apresentará efeito placebo e não ocasionará nenhum transtorno ao paciente. A intenção desta pesquisa é de diminuir a quantidade necessária de medicamento (via oral) para controle da dor pós-operatória.

Previamente às cirurgias serão realizados exame radiográfico (radiografia panorâmica) e exames hematológicos (hemograma completo, coagulograma e contagem de plaquetas), os quais serão realizados no hospital das clínicas, sem qualquer custo financeiro ao paciente.

B. OS DESCONFORTOS E RISCOS POSSÍVEIS E OS BENEFÍCIOS ESPERADOS

A falta de espaço para uma acomodação correta dos sisos nas arcadas dentárias ocorre com frequência. Eles podem estar parcialmente erupcionados, recobertos por gengiva ou mal posicionados e retidos, dentro do tecido ósseo. Se permanecerem parcialmente recobertos por gengiva, a deposição de placa bacteriana pode ser constante nessa região e a escovação dental torna-se ineficiente. Com isso, essa região passa a ter uma inflamação constante (pericoronarite), podendo causar mal hálito, cárie, dor e infecção. Ao permanecerem inclusos no tecido ósseo, pode-se causar cárie, reabsorção de raiz (devido a sua proximidade com o dente adjacente), infecção e formação de cistos. Os sisos mal posicionados devem ser extraídos, antes de causar danos às pessoas.

As cirurgias para extrações de terceiros molares são realizadas sob anestesia local aplicada próxima ao dente, que provoca a sensação de dormência na região onde se localiza o dente removido, assim como na língua, lábio inferior, queixo e bochecha do mesmo lado da extração. Esta sensação dura em torno de três a 5 horas. Durante a extração do dente, o paciente não sente dor, porém a sensação de pressão não é eliminada com a anestesia.

Este procedimento pode levar ao inchaço no rosto do lado operado, diminuição da amplitude de abertura bucal e sensação de anestesia por um tempo mais prolongado que o normal no lábio inferior e língua. Esta sensação de dormência por um período além do esperado no lábio se deve a íntima relação que existe, em alguns casos, entre as raízes dos terceiros molares e o nervo alveolar inferior e, assim, no momento da extração do dente, pode haver

lesão deste nervo, causando a dormência. Quando constatada a dormência na língua, esta se deve a lesão do nervo lingual, que passa muito próximo dos terceiros molares inferiores e pode ser lesado no momento da remoção deste dente. Nos casos em que ocorre lesão destes nervos, a sensação de dormência pode ser reversível ou irreversível, dependendo da severidade do dano nervoso. Principalmente em se tratando de lesão do nervo alveolar inferior, que causa dormência da região do lábio inferior e queixo, a sensação de anestesia costuma ser reversível na maioria dos casos. No entanto a lesão a estes nervos é pouco frequente. Há ainda o risco de ocorrer sangramentos ou menos comumente hemorragias, porém estes riscos são bastante pequenos se todas as orientações passadas pelo cirurgião dentista forem seguidas à risca. Estas orientações se referem aos cuidados que o paciente deve tomar no período pós-operatório e incluem: realização de compressas frias em face no primeiro dia pós-operatório, dieta fria durante dois dias e líquida por uma semana, repouso físico, não realização de bochechos durante uma semana, dormir com travesseiro alto, evitar exposição a fontes de calor, tais como permanecer próximo a fornos ou tomar banhos de sol, evitar o tabagismo por no mínimo uma semana.

Previamente às cirurgias, todos os pacientes realizarão exame radiográfico para a localização e estudo do posicionamento do dente incluso e/ou impactado. Dependendo do posicionamento do dente no osso mandibular, pode haver risco de fratura de mandíbula no ato da extração. Quando este risco existir, este será informado ao paciente e a exodontia somente será realizada se esta for imprescindível e o paciente estiver de acordo e ciente dos seus riscos.

C. MÉTODOS ALTERNATIVOS EXISTENTES

Os métodos alternativos à realização da cirurgia consistem em tratar as infecções recorrentes quando presentes através de curetagem local e uso de

antibióticos. Nos casos em que há chances de formação de cistos deve-se acompanhar o paciente através de radiografias periódicas. Nos casos em que o siso esteja causando reabsorção radicular do dente vizinho não há alternativa senão a extração do siso.

D. FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA, ASSIM COMO OS SEUS RESPONSÁVEIS

Todos os pacientes serão acompanhados no período pós-operatório, tendo retorno ambulatorial agendado após uma semana para remoção da sutura e demais cuidados necessários. Os pacientes serão orientados para, em caso quaisquer complicações advindas da cirurgia, procurar o ambulatório de cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial (de segunda a sexta-feira em horário comercial) ou então o pronto socorro central do hospital das clínicas (sábados e domingos ou qualquer dia fora do horário comercial) e pedir para acionar o serviço de bucomaxilofacial. Tanto o pesquisador responsável, quanto o segundo pesquisador deste protocolo são responsáveis pelo acompanhamento pós-operatório de todos os pacientes envolvidos neste estudo. Caso alguma intercorrência ocorra, os pesquisadores deste protocolo se responsabilizam pela execução de tratamentos adicionais quando necessários.

E. GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS, ANTES E DURANTE O CURSO DA PESQUISA SOBRE A METODOLOGIA, INFORMANDO A POSSIBILIDADE DE INCLUSÃO EM GRUPO CONTROLE OU PLACEBO

O paciente que participar da pesquisa poderá ser esclarecido a qualquer momento que desejar sobre o experimento. Os pacientes terão os dois dentes

do siso inferiores, direito e esquerdo extraídos em tempos distintos, sendo que em um dos lados será injetada a medicação testada e do outro a substância placebo que não possui potencial de causar nenhum transtorno ao paciente. Em experimentos anteriores, o medicamento em questão também demonstrou não causar nenhum prejuízo ao paciente. Este estudo será randomizado e duplo cego, ou seja, os pacientes serão escolhidos ao acaso e o cirurgião não saberá em qual lado injetará o medicamento (cloridrato de tramadol) e qual lado injetará o placebo (soro fisiológico).

F. A LIBERDADE DO SUJEITO SE RECUSAR A PARTICIPAR OU RETIRAR SEU CONSENTIMENTO EM QUALQUER FASE DA PESQUISA, SEM PENALIZAÇÃO ALGUMA E SEM PREJUÍZO AO SEU CUIDADO

O paciente tem seu direito resguardado de se recusar a participar ou retirar o seu consentimento a qualquer momento da pesquisa, sem que haja penalizações ou prejuízos ao seu tratamento.

G. GARANTIA DO SIGILO QUE ASSEGURE A PRIVACIDADE DOS SUJEITOS QUANTO AOS DADOS CONFIDENCIAIS ENVOLVIDOS NA PESQUISA

Os dados obtidos nesta pesquisa são sigilosos, mantendo assim a privacidade do paciente.

H. FORMAS DE RESSARCIMENTO DAS DESPESAS DECORENTES DA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

Não há ressarcimento das despesas decorrentes da participação nesta pesquisa

I. FORMAS DE INDENIZAÇÃO DIANTE DE EVENTUAIS DANOS DECORRENTES DA PESQUISA

Não há forma de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O (A) senhor (a) poderá a qualquer momento perguntar aos profissionais envolvidos sobre o que esta sendo realizados, seus riscos e benefícios. Também terá acesso sempre que quiser dos resultados dos exames para esclarecer dúvidas.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O (A) senhor (a) poderá a qualquer momento desistir de participar do estudo sem acarretar na interrupção do seu tratamento medico e ou odontológico de rotina na Instituição

3. Salvaguarda sigilo e privacidade.

Os resultados de exames e o tratamento feito são sigilosos, mantendo assim a privacidade do paciente.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP (EM OUTROS DEPARTAMENTOS), por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa:

Qualquer complicação pós-operatória que ocorra em consequência do tratamento realizado será tratada em caráter de urgência ou dentro da rotina já existente no serviço de Bucomaxilofacial do HCFMUSP.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Não existe.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Marcelo Minharro Ceccheti: Rua Martinico Prado, 26 – conj. 42 – Higienópolis – SP - Tel: (0xx11) 3337-2964 / Celular: 9764-6162

Giovana Vigário Negrato: Rua Paula Rodrigues, 259- bl. 33- apto 63- Jd. Piratininga – Osasco - Tel: (0xx11) 9592-0438

APÊNDICE B – Escalas analógicas visuais de dor pós-operatória

Paciente	Lado direito	Lado esquerdo
1	A	B
2	B	A
3	B	A
4	A	B
5	B	A
6	A	B
7	A	B
8	A	B
9	B	A
10	B	A
11	B	A
12	B	A
13	A	B
14	A	B
15	B	A
16	A	B
17	B	A
18	A	B
19	A	B
20	A	B
21	A	B
22	B	A
23	B	A
24	B	A
25	A	B
26	B	A
27	B	A
28	A	B
29	B	A
30	B	A
31	B	A
32	A	B
33	A	B
34	B	A
35	A	B
36	B	A
37	B	A
38	A	B
39	B	A
40	B	A
41	A	B
42	A	B
43	A	B
44	B	A
45	B	A
46	A	B
47	B	A
48	A	B
49	B	A
50	B	A
51	A	B
52	A	B
53	B	A
54	B	A
55	B	A
56	A	B
57	A	B
58	B	A
59	B	A
60	A	B
61	B	A
62	B	A
63	A	B
64	A	B
65	B	A

Tratamento A: TRAMADOLTratamento B: PLACEBO

APÊNDICE C – Ficha cirúrgica

DESCRIÇÃO CIRÚRGICA PROTOCOLO DE PESQUISA**Analgesia pós-operatória e ação anestésica do cloridrato de tramadol
utilizado localmente após cirurgia bucal**

Nome:

Número de identificação do paciente:

Cirurgião:

Data cirurgia:

Horário início da cirurgia:

Horário do término cirurgia:

Número do dente:

Classificação de Pell e Gregory (1933):

Tipo de incisão utilizada:

Realizou-se Odontosecção?	Sim	Não
---------------------------	-----	-----

Realizou-se Osteotomia?	Sim	Não
-------------------------	-----	-----

Quantidade de anestésico utilizado: _____ tubetes

Anestésico local utilizado: Mepivacaína 2% com corbadrina 1:20 000

Intercorrências no transoperatório:	Sim	Não
-------------------------------------	-----	-----

Descrição da intercorrências:

Tempo de duração da cirurgia:

Complicações pós-operatórias:	Sim	Não
-------------------------------	-----	-----

Descrição:

APÊNDICE D – Escalas analógicas visuais de dor pós-operatória

QUESTIONÁRIO PROTOCOLO DE PESQUISA**Analgesia pós-operatória e ação anestésica do Cloridrato de Tramadol
utilizado localmente após cirurgia bucal**

Nome:

Idade:

Sexo:

Peso:

1ª Cirurgia

2ª Cirurgia

Data cirurgia:

Horário início cirurgia:

Horário de termino da cirurgia:

Horário em que passou a anestesia:

Quantifique a dor que você sente no momento, em uma escala de 0 a 10, na qual a nota zero corresponde a nenhuma dor e a nota 10 corresponde à máxima dor que você já sentiu.

1. No momento em que passou a anestesia:

2. Quatro horas após o término da cirurgia:

3. Oito horas após o término da cirurgia:

4. Vinte e quatro horas após o término da cirurgia:

5. Quarenta e oito horas após o término da cirurgia:

6. Setenta e duas horas após o término da cirurgia:

Caso tenha precisado tomar medicação analgésica (Dipirona sódica 500 mg) para controle de dor após a cirurgia, anote abaixo todas as vezes que tomou o dia e o horário:

Medicação	Dia	Horário

Você fez uso de alguma outra medicação analgésica além daquela prescrita pelo cirurgião dentista que realizou sua cirurgia?

Qual foi esta medicação e quando foi tomada?

Houve sangramento após a cirurgia?

Houve algum episódio de náusea ou vômito?

Na sua avaliação, qual lado operado apresentou o pior pós-operatório?

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 01/08/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0573/07**, intitulado: **"ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA E AÇÃO ANESTÉSICA DO CLORIDRATO DE TRAMADOL UTILIZADO LOCALMENTE APÓS CIRURGIA BUCAL"** apresentado pela **DIVISÃO DE ODONTOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Marcelo Minharro Ceccheli**

Pesquisador (a) Executante: **Giovana Vigário Negrato**

CAPPesq, 07 de Agosto de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br – fe

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia
Comitê de Ética em Pesquisa

São Paulo, 19 de maio de 2008.

CEP/FOUSP/OF.95/08

Senhor(a) Pesquisador(a):

Informamos a Vossa Senhoria, que diante de Parecer da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, aprovado em sessão de 01/08/2007, sob o Protocolo de Pesquisa no. 0573/07, estamos cientes da aprovação do projeto de pesquisa intitulado **"ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA E AÇÃO ANESTÉSICA DO CLORIDRATO DE TRAMADOL UTILIZADO LOCALMENTE APÓS CIRURGIA BUCAL"** de responsabilidade dos Pesquisadores Marcelo Minharro Ceccheti e Giovana Vigário Negrato, sob orientação da Profa. Dra. Maria da Graça Naclério Homem, não havendo nenhuma oposição por parte deste CEP, com relação a sua realização.

Sendo o que se nos apresentava, valemo-nos da oportunidade para reiterar-lhe os nossos protestos de elevada estima e distinta consideração.

Cordialmente.

PROF. DR. JOÃO GUALBERTO DE CERQUEIRA LUZ
COORDENADOR DO CEP-FOUSP

Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 - Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira".
São Paulo - SP - CEP 05508-900 - Telef./FAX (0XX11) 3091-7887