

Comparação do efeito analgésico entre etoricoxib 90 mg e dipirona sódica na exérese de pterígio primário com transplante autólogo de conjuntiva

Comparison of the analgesic effect between 90 mg etoricoxib and dipyrone after exeresis of primary pterygium with conjunctival autograft

Kariza Aiko Frantz¹
Edney de Rezende Moura Filho²
Murilo Batista Abud³
Marcos Pereira de Ávila⁴
Leopoldo Magacho⁵

RESUMO

Objetivo: Comparar o efeito analgésico entre dipirona sódica e etoricoxib 90 mg após exérese de pterígio primário com transplante autólogo de conjuntiva. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-mascarado. Três grupos de 26 pacientes (1 olho por paciente) foram operados e receberam as medicações em estudo durante os cinco dias seguintes à cirurgia. Foi utilizada uma escala de dor, numerada de zero a dez, para avaliação pelo paciente no 1º, 3º e 5º dias pós-operatórios. A dor foi classificada em ausente (zero), leve (1 a 3), moderada (4 a 7) e intensa (8 a 10). A análise estatística foi realizada com o software SPSS, versão 11.5. **Resultados:** Foi observada diferença estatisticamente significativa entre etoricoxib e dipirona no 1º e 3º dia pós-operatório (PO) ($p=0,001$ e $p=0,01$; respectivamente). O etoricoxib foi superior ao placebo apenas no 1º PO ($p=0,04$). Não houve diferença de resultados entre dipirona e placebo. **Conclusões:** A analgesia do etoricoxib foi superior à do placebo no PO1 e à da dipirona no PO1 e PO3, na exérese de pterígio primário com transplante autólogo de conjuntiva. Não houve diferença significativa da analgesia pós-operatória entre dipirona e placebo no mesmo procedimento.

Descritores: Dor pós-operatória; Pterígio; Placebo; Piridinas/uso terapêutico; Dipirona/uso terapêutico; Analgesia; Conjuntiva/transplante

Trabalho realizado no Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás (CEROF-UFG) - Goiânia (GO) - Brasil.

¹ Médica residente em oftalmologia do Centro de Referência em Oftalmologia (CEROF) - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás - UFG - Goiânia (GO) - Brasil.

² Oftalmologista do CEROF - Hospital das Clínicas da UFG - Goiânia (GO) - Brasil.

³ Estagiário de Retina do CEROF - Hospital das Clínicas da UFG - Goiânia (GO) - Brasil.

⁴ Professor Titular e Chefe do CEROF - Hospital das Clínicas da UFG - Goiânia (GO) - Brasil.

⁵ Coordenador - Doutor do Departamento de Glaucoma do CEROF - Hospital das Clínicas da UFG - Goiânia (GO) - Brasil.

Endereço para correspondência: Kariza Aiko Frantz. Rua S-2, 462, Edifício Cancun - Apto. 701 - Setor Bela Vista - Goiânia (GO) CEP 74823-430
E-mail: karizaf@uol.com.br

Recebido para publicação em 03.05.2009

Aprovação em 20.09.2009

INTRODUÇÃO

O pterígio (do grego pterygion, asa) é uma proliferação fibrovascular que avança sobre a córnea, advinda de tecido conjuntival bulbar degenerativo. A sua etiologia é multifatorial e está relacionada com a exposição à radiação solar, microtraumatismos de repetição, inflamações crônicas, idade, hereditariedade e distúrbios imunológicos⁽¹⁾. Alguns autores encontraram maior prevalência nos indivíduos com maior exposição à radiação ultravioleta e também, por outro lado, menor incidência em pessoas menores de 15 anos⁽¹⁾. É uma entidade que causa irritação crônica, prejuízo estético e redução da acuidade visual quando atinge o eixo pupilar, ou ao induzir astigmatismo⁽²⁻⁴⁾.

Existem várias modalidades cirúrgicas para a abordagem terapêutica do pterígio, incluindo excisão simples (“esclera nua”), excisão com rotação de retalho, excisão com ceratoplastia lamelar, excisão associada ao transplante autólogo de conjuntiva (TAC) ou transplante de membrana amniótica⁽¹⁾.

Vantagens e desvantagens de cada tratamento têm sido reportadas⁽⁴⁻⁹⁾. A cirurgia ideal deveria atingir três objetivos principais: baixo índice de recorrência, ausência de complicações e aparência cosmética satisfatória⁽¹⁰⁾.

O pterígio apresenta um alto índice de recidiva (até 75%) com uma média de 30%, variando conforme o tratamento proposto⁽¹¹⁻¹²⁾. Na cirurgia com excisão simples e exposição escleral os índices chegam a 50%⁽¹⁰⁾.

O TAC alia baixos índices de complicações e menor incidência de recidiva se comparado com outras técnicas cirúrgicas⁽¹⁰⁾. Neste contexto, no seguimento pós-operatório, não devem ser avaliadas apenas as complicações e recidivas, mas também outros aspectos, como inflamação e dor. Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) podem efetivamente tratar ou prevenir a dor e inflamação, sem os efeitos adversos comuns associados ao uso de corticosteróides⁽¹³⁻¹⁸⁾. Os AINEs agem em um estágio posterior aos corticóides na cascata do ácido araquidônico (inibição da cicloxigenase - COX-2), resultando em um efeito anti-inflamatório mais específico e com menos reações adversas. Inibidores da COX-2 têm sido muito utilizados na prática clínica, mas até o momento não se tem, na literatura, ensaios que comprovem a eficácia dos anti-inflamatórios não-esteroidais orais na redução da inflamação e dor ocular após cirurgia de pterígio.

O presente estudo tem o objetivo de comparar o efeito analgésico do etoricoxib 90 mg e dipirona sódica na exérese de pterígio primário com transplante autólogo de conjuntiva.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-mascarado, no qual foram comparados os efeitos do etoricoxib 90 mg X dipirona no controle da dor após cirurgia de pterígio primário com autotransplante conjuntival.

A amostra selecionada constituiu-se de pacientes atendidos no Centro de Referência em Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, no período de setembro de 2007 a outubro de 2008, de ambos os sexos, idade entre 20 e 60 anos, com pterígio primário. Após aprovação pelo Comitê de Ética do HC-UFG, foram incluídos no trabalho todos os pacientes (um olho por paciente - quando ambos os olhos eram elegíveis, foi incluso olho direito) que apresentaram pterígio primário grau II ou III (abaixo), após assinarem termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos pacientes que apresentaram doenças oculares concomitantes, cirurgias oculares prévias ou alergia a qualquer medicação do estudo.

Os pacientes foram aleatoriamente subdivididos por sorteio prévio em três grupos: grupo I - submetido à exérese de pterígio e transplante autólogo de conjuntiva, em uso de etoricoxib 90 mg (um comprimido ao dia) no dia da cirurgia e nos 5 dias pós-operatórios; grupo II - submetido à mesma técnica cirúrgica, em uso de placebo (um comprimido ao dia), no mesmo período; grupo III - submetido à mesma técnica

cirúrgica, em uso de dipirona sódica 500 mg (um comprimido de 6 em 6 horas), no mesmo período. As medicações foram entregues aos pacientes em embalagem não identificada, acompanhados de receita médica orientando a posologia.

Os pacientes foram avaliados na semana da cirurgia quanto à acuidade visual com correção, presença de doenças coexistentes e classificação do pterígio. Conforme sua extensão em relação ao limbo corneano e pupila, o pterígio foi classificado em: grau (G) I (lesões que atingiam até 1 mm do limbo), G II (lesões que se estendiam além de 1 mm do limbo até antes da borda pupilar), G III (lesões que atingiam a borda pupilar) e G IV (lesões que atingiam a pupila).

A técnica operatória proposta foi a exérese do pterígio com transplante autólogo de conjuntiva, realizado por um único cirurgião: assepsia e antisepsia com polivinilpirrolidona iodado; anestesia peribulbar com lidocaína, bupivacaína e hialuronidase; delaminação da cabeça do pterígio com lâmina de bisturi número 15; dissecação e exérese do corpo; dissecação e exérese de Tenon; delimitação da área doadora na conjuntiva bulbar superior; dissecação e retirada do enxerto; mobilização do enxerto para a área receptora; fixação do enxerto com 5 pontos utilizando fio nylon 10-0; curativo oclusivo com pomada Regence1® (Latinofarma).

No período pós-operatório os pacientes foram medicados com ciprofloxacino e dexamentasona tópicos (colírio em associação, 1 gota no olho operado de 4 em 4 horas por 10 dias). O seguimento constou de três avaliações incluindo exame biomicroscópico na lâmpada de fenda, tonometria de Goldmann e uma escala de avaliação de dor pontuada de 0 a 10 (Figura 1). As avaliações foram feitas no 1º, 3º e 5º dias pós-operatórios, em consulta médica, questionando-se ao paciente qual a nota representativa da dor, mediante visualização da escala de dor (Figura 1). No momento de análise dos dados, a avaliação da dor foi feita com base na classificação: nota 0 (zero) - dor ausente; nota 1 a 3 - dor leve; nota 4 a 7 - dor moderada; nota 8 a 10 - dor intensa. Os pontos conjuntivais foram removidos no 10º dia pós-operatório, na lâmpada de fenda, sob anestesia tópica.

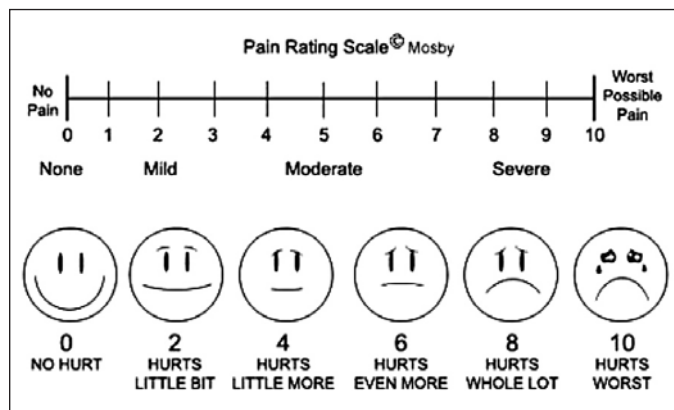


Figura 1 - Escala de dor

A análise estatística foi realizada com o software SPSS, versão 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). A normalidade dos dados, testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para dados pareados, foi utilizado o teste de Wilcoxon, com o teste U de Mann-Whitney para dados independentes. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significativos.

RESULTADOS

A idade média dos pacientes operados foi de $39,6 \pm 11,6$ anos. Quanto ao sexo, 42 eram homens e 36 eram mulheres, totalizando 78 pacientes (37 olhos direitos e 41 olhos esquerdos). Entre os homens, 15 fizeram uso de dipirona, 14 de placebo e 13 de etoricoxib. Entre as mulheres, 11 usaram dipirona, 12 usaram placebo e 13 usaram etoricoxib.

A tabela 1 ilustra a distribuição das notas atribuídas à dor pelos pacientes, estratificada segundo a medicação utilizada e tempo de pós-operatório.

Comparando dipirona e placebo, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa na analgesia pós-operatória no 1º, 3º e 5º dia pós-operatório ($p=0,2$; $p=0,4$ e $p=0,6$; respectivamente). O etoricoxib, quando comparado com dipirona, revelou maior efeito analgésico no 1º e 3º dia pós-operatório ($p=0,001$ e $p=0,01$; respectivamente). Não houve diferença na eficácia entre as drogas no 5º PO ($p=0,09$). Houve similaridade do efeito analgésico do etoricoxib e placebo nos 3º e 5º dias pós-operatórios ($p=0,1$ e $p=0,2$; respectivamente). O primeiro demonstrou maior analgesia no 1º pós-operatório ($p=0,04$).

DISCUSSÃO

A dipirona é um analgésico não-opióide empregado em âmbito mundial para tratamento da dor, tanto aguda quanto crônica⁽¹⁹⁾. Além da importante propriedade analgésica destacada ao longo do tempo, a droga ainda apresenta propriedades anti-inflamatórias que foram identificadas em alguns modelos farmacológicos, mas cuja relevância clínica é ainda questionável⁽¹⁹⁾. A eficácia clínica em diversos quadros álgicos tem sido relatada, destacando-se, entre outros, a utilidade no tratamento da dor pós-operatória⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Entretanto, não há estudos que comprovem sua eficácia em enfermidades oculares.

Independentemente do tipo de dor a ser tratada, a analgesia da dipirona é dose-dependente, ou seja, maior eficácia

analgésica é obtida com o emprego de maiores doses, em geral da ordem de 25-30 mg/kg. Em nossa pesquisa foram ministrados 2.000 mg/dia a todos os pacientes. No entanto, seus efeitos não foram superiores aos observados com o uso de placebo. Logo, pode-se suspeitar: 1) a dipirona não tem ação em enfermidades oculares; 2) a dor após exérese do pterígio é mais importante que o efeito analgésico da dipirona; 3) a inflamação decorrente da cirurgia de pterígio não é total ou parcialmente combatida pela dipirona, podendo ser a responsável pela dor pós-operatória. Respalhando esta última hipótese, o etoricoxib apresentou analgesia superior à do placebo. Pode-se ainda sugerir que o efeito sugestivo do placebo ocasione analgesia eficaz, conforme demonstrado em outros estudos⁽²¹⁻²³⁾, ou ainda, que a dor resultante do procedimento não tenha intensidade suficiente para causar desconforto, sendo este apenas gerado pelo processo inflamatório.

O etoricoxib é um potente analgésico e anti-inflamatório, inibidor seletivo da cicloxigenase-2 (COX-2). Seu uso, assim como o uso da dipirona, não é isento de riscos, especialmente aqueles decorrentes de sua interferência nos níveis de pressão arterial e aumento na incidência de doenças cardiovasculares. Recentemente, devido a efeitos colaterais, o etoricoxib teve suspensão pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (outubro de 2008) sua apresentação de 120 mg, mas manteve as apresentações de 60 e 90 mg.

Os presentes resultados revelaram ser o etoricoxib uma droga eficaz no controle da dor após exérese de pterígio, especialmente no pós-operatório imediato. Foi superior à dipirona no PO1 e PO3 e ao placebo no PO1. Com esses dados, pode-se levantar as seguintes hipóteses: 1) o etoricoxib tem melhor ação anti-inflamatória, sugerindo ser esta a via mais importante da dor, nos pacientes operados de pterígio; 2) o incômodo (dor) é significativo apenas no início do período pós-operatório; 3) o efeito sugestivo do placebo se equipara à analgesia proporcionada pelo etoricoxib e 4) não foi feita avaliação de massa corporal/peso dos pacientes, e sim dada dose constante de etoricoxib. Antes da suspensão do uso do etoricoxib 120 mg, esta apresentação era sugerida nos episódios de dor aguda. É possível que diferentes resultados fossem encontrados com utilização de doses maiores da droga⁽²⁴⁾.

CONCLUSÕES

1) A analgesia do etoricoxib foi superior à do placebo no PO1 e à da dipirona no PO1 e PO3, na exérese de pterígio.

Tabela 1. Distribuição da escala de dor subjetiva de acordo com a medicação e tempo pós-operatório

| | PO1 | | | | PO3 | | | | PO5 | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | Aus. | Lev. | Mod. | Int. | Aus. | Lev. | Mod. | Int. | Aus. | Lev. | Mod. | Int. |
| Dipirona | 2 | 5 | 17 | 2 | 2 | 10 | 12 | 2 | 4 | 15 | 3 | 4 |
| Placebo | 8 | 6 | 10 | 2 | 6 | 11 | 9 | 0 | 6 | 14 | 6 | 0 |
| Etoricoxib | 14 | 6 | 5 | 1 | 12 | 8 | 4 | 2 | 13 | 8 | 4 | 1 |

Aus.= ausente; Lev.= leve; Mod.= moderada; Int.= intensa

2) Não houve diferença significativa da analgesia pós-operatória entre dipirona e placebo na exérese de pterígio.

ABSTRACT

Purpose: To compare the analgesic effect between dipyrone, 90 mg etoricoxib, and placebo after excision of primary pterygium with conjunctival autograft. **Methods:** Prospective, randomized, double-masked clinical trial. Three groups of 26 patients (one eye per patient) were submitted to surgery and received the study drugs for five days after surgery. A scale of pain was used, graduated from zero to ten, for patient evaluation in the first, third and fifth postoperative days. The pain was classified as absent (zero), mild (1 to 3), moderate (4 to 7) and severe (8 to 10). Statistical analysis was performed with the SPSS, version 11.5. **Results:** A statistically significant difference was found between etoricoxib and dipyrone in the first and third postoperative days ($p=0.001$ and $p=0.01$; respectively). Etoricoxib was superior to placebo only in the first postoperative day ($p=0.04$). There was no significance in the comparison between dipyrone and placebo. **Conclusions:** Analgesia of etoricoxib was superior to placebo in the first postoperative day and to dipyrone in the third and fifth days after excision of primary pterygium with conjunctival autograft. There was no significant difference between dipyrone and placebo in all time points.

Keywords: Pain, postoperative; Pterygium; Placebo; Pyridines/therapeutic use; Dipyrone/therapeutic use; Analgesia; Conjunctiva/transplantation

REFERÊNCIAS

1. Adamis AP, Starck T, Kenyon DR. The management of pterygium. *Ophthalmol Clin North Am.* 1990;3(4):611-23.
2. Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol.* 1988;106(6):715-8.
3. Chen PP, Ariyasu RG, Kaza V, LaBree LD, McDonnell PJ. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(2):151-60. Comment in: *Am J Ophthalmol.* 1996;121(3):333-4.
4. Jaros PA, DeLuise VP. Pingueculae and pterygia. *Surv Ophthalmol.* 1988; 33(1):41-9.
5. Kenyon KR, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology.* 1985;92(11): 1461-70.
6. Frucht-Pery J, Ilisar M, Hemo I. Single dosage of mitomycin C for prevention of recurrent pterygium: preliminary report. *Cornea.* 1994;13(5):411-3.
7. Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology.* 1988;95(6):813-21.
8. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Lobefalo L, Gallenga PE. Effectiveness of intraoperative mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmologica.* 1994;208(5):247-9.
9. Kenyon KR, Tseng SC. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology.* 1989;96(5):709-22; discussion 722-3.
10. Cunha M, Allemann N. Transplante autólogo de conjuntiva no tratamento de pterígio primário e recidivado. *Arq Bras Oftalmol.* 1993;56(1):78-81.
11. Alves MR, Caldeira JAF. Poliose e despigmentação da pele palpebral e regiões periorbitárias após uso local de tiotepa: relato de um caso. *Arq Bras Oftalmol.* 1991;54(1):27-9.
12. Cardillo JÁ, Kara José N, Alves MR, Potério MB, Coelho RP, Ambrósio LE. Instilação do colírio de mitomicina-C no pós-operatório do pterígio primário. *Arq Bras Oftalmol.* 1995;58(2):138-40.
13. Waterbury L, Kunysz EA, Beuerman R. Effects of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents on corneal wound healing. *J Ocul Pharmacol.* 1987;3(1):43-54.
14. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol.* 1993; (38 Suppl):115-32.
15. Syed NA, Hyndiuk RA. Infectious conjunctivitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1992;6(4):789-805.
16. Friedlaender MH. Corticosteroid therapy of ocular inflammation. *Int Ophthalmol Clin.* 1983;23(1):175- 82.
17. Gieser DK, Hodapp E, Goldberg I, Kass MA, Becker B. Flurbiprofen and intraocular pressure. *Ann Ophthalmol.* 1981;13(7):831-3.
18. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. The effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol.* 1963; 70:482-91.
19. Lal A, Pandey K, Chandra P, Pande SB. Dipyrone for treatment of post-operative pain. *Anaesthesia.* 1973;28(1):43-7.
20. Stankov G, Schmieder G, Lechner FJ, Schinzel S. Observer-blind multicentre study with dipyrone versus tramadol in postoperative pain. *Eur J Pain.* 1995; 16:56-63.
21. Miller FG; Rosenstein DL. The nature and power of the placebo effect. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(4):331-5. Comment in: *J Clin Epidemiol.* 2006;59(4):336-8; discussion 339-41.
22. Nau JY. [On wine tasting and the placebo effect]. *Rev Med Suisse.* 2005; 1(37):2426. French.
23. Oberpichler-Schwenk H. [The placebo effect in therapeutics]. *Med Monatsschr Pharm.* 2008;31(6):197. German.
24. Etoricoxib [bula de remédio]. São Paulo: Merck Sharp & Dohme. [citado 2008 Jul 27]. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/640/arcocoxia.htm>