



## Tratamento da dor aguda : comparação da eficácia do lisinato de ibuprofeno com o ibuprofeno

Thomas Weiser, PhD

No tratamento da dor pretende-se um alívio rápido e eficaz. Um estudo clínico com dupla ocultação e controlado por placebo investigou a eficácia, segurança e tolerabilidade de lisinato de ibuprofeno, ácido de ibuprofeno e placebo na dor aguda após a extração do dente do siso. O lisinato de ibuprofeno e o ácido de ibuprofeno foram igualmente bem tolerados e igualmente eficazes no que se refere ao alívio da dor durante um período de seis horas. Mas contra as expectativas, o início da ação do lisinato de ibuprofeno não foi significativamente mais rápido do que o do ácido de ibuprofeno.

Uma das utilizações do ibuprofeno, um popular anti-inflamatório não-esteróide, é no tratamento da dor aguda – situação para a qual é essencial um rápido início de ação. A lenta dissolução de ibuprofeno no estômago levou ao desenvolvimento do lisinato de ibuprofeno, que é mais solúvel. Estudos farmacocinéticos demonstraram que o pico das concentrações plasmáticas é alcançado mais rapidamente, o que é um pré-requisito importante para um rápido início da ação [1]. Num ensaio clínico publicado recentemente foram comparados os efeitos analgésicos de ibuprofeno com os de lisinato de ibuprofeno. Os resultados desse ensaio lançam agora uma luz diferente sobre as vantagens farmacocinéticas do lisinato de ibuprofeno.

O ibuprofeno é um popular fármaco anti-inflamatório não-esteróide amplamente utilizado para o tratamento da dor aguda ligeira a moderada. Na sua qualidade de ácido, o ibuprofeno dissolve-se lentamente no ambiente ácido do estômago. Isso faz com que, por vezes, os níveis plasmáticos máximos sejam alcançados apenas 90 minutos após a ingestão. Considerando que um rápido início da ação é essencial para o tratamento da dor aguda, têm sido desenvolvidas novas formulações para se conseguir uma absorção mais rápida e, consequentemente, uma biodisponibilidade oral também mais rápida. Essas formulações incluem comprimidos efervescentes, preparações líquidas ou sais de lisina e arginina de ácido de ibuprofeno. É referido que, com estas formulações, foram conseguidos picos de concentrações plasmáticas logo passados 29 a 40 minutos depois da ingestão. Porém, estes valores referem-se geralmente a situações de ingestão com o estômago vazio, após um jejum superior a 10 horas.

### Até à data, existem poucos dados acerca da comparação direta entre ibuprofeno e lisinato de ibuprofeno

Uma meta-análise publicada em 2014 demonstrou que o ibuprofeno de dissolução rápida era mais eficaz do que o ibuprofeno habitual [2]. Porém, esta meta-análise foi baseada num reduzido número de ensaios efetuados com arginato de ibuprofeno, não tendo nenhum deles usado o lisinato de ibuprofeno como comparador. Por conseguinte, o ensaio atual investigou o efeito analgésico e o início da ação de ibuprofeno e de lisinato de ibuprofeno em doentes que tinham sido submetidos a uma cirurgia de extração de dentes do siso. A extração cirúrgica de dentes do siso é especialmente adequada como modelo de dor para a avaliação da eficácia de medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides, sendo aconselhada pelas autoridades reguladoras do medicamento na Europa para a investigação da ação dos analgésicos na dor somática aguda. Isto deve-se ao facto de a intervenção ser um procedimento cirúrgico normalizado, que apenas requer anestesia local e do qual resulta uma dor pós-operatória considerável que pode durar até 48 horas após a cirurgia.

### Um ensaio clínico comparou o ibuprofeno com lisinato de ibuprofeno em situações de dor aguda

Adultos com idades compreendidas entre 18 e 60 anos, submetidos à extração de um ou mais dentes do siso (terceiro molar), foram admitidos no ensaio multicêntrico, duplamente-cego, aleatorizado e controlado por placebo. Foram distribuídos de forma aleatória numa proporção de 2:2:1, entre lisinato de ibuprofeno (683 mg, equivalente a 400 mg de ibuprofen), ibuprofeno (400 mg) e placebo. Os doentes tomaram uma dose única do fármaco respetivo ou do placebo

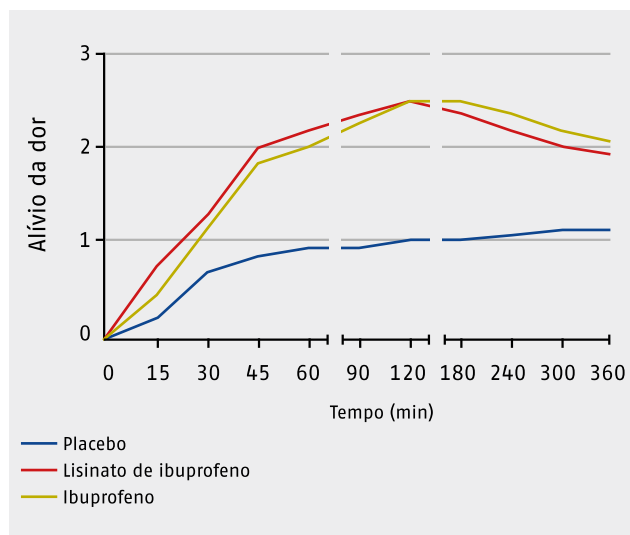


Fig. 1: Alívio da dor durante um período de 6 horas. Figura modificada a partir de [1]

após ter passado o efeito do anestésico local. Foi referida diminuição da dor (alívio da dor, PAR na forma abreviada) pelos doentes numa escala de 0 a 4 (0 = ausência de alívio da dor, 4 = alívio completo da dor). Foi registada a intensidade da dor numa escala análoga visual de 100 mm. Ambos os parâmetros foram registados sucessivamente durante um período de 15 minutos até 6 horas após a administração. O “endpoint” primário de eficácia foi a média das somas dos valores PAR ao fim de 6 horas (TOTPAR). Foi também feito o registo do início da ação e dos efeitos secundários.

### O lisinato de ibuprofeno não é superior

Dos 351 doentes admitidos no ensaio, 141 tomaram lisinato de ibuprofeno, 139 ibuprofeno e 71 placebo. Em comparação com o placebo, ambos os fármacos reduziram significativamente a dor 15 minutos após a ingestão e ao longo de todo o período de 6 horas. O TOTPAR no grupo do lisinato de ibuprofeno foi de 19,57 em comparação com

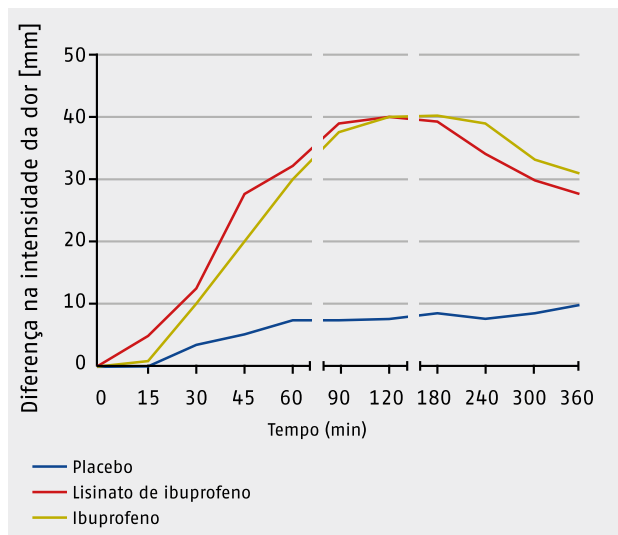


Fig. 2: Diferença na intensidade da dor durante um período de 6 horas. Figura modificada a partir de [1]

19,96 no grupo do ibuprofeno e 8,27 no grupo do placebo. O lisinato de ibuprofeno foi, sem dúvida, muito mais eficaz do que o placebo, mas o seu efeito mostra valores equiparáveis aos do ibuprofeno (ver Figuras). Também não se verificou uma diferença mensurável significativa entre o ibuprofeno e o lisinato de ibuprofeno no que se refere ao início da ação (Quadro). Ambos os fármacos foram bem tolerados. Todos os efeitos secundários (eventos adversos) foram de ligeiros a moderados. Por conseguinte, o estudo demonstrou que o lisinato de ibuprofeno não é superior ao ibuprofeno em termos de efeito analgésico, início da ação ou tolerabilidade em doentes com dor dentária pós-operatória.

### Alternativas para um início mais rápido da ação de ibuprofeno

Conforme já referido, as preparações modernas de ibuprofeno, como comprimidos efervescentes, cápsulas líquidas ou lisinato de ibuprofeno evidenciam certamente

Quadro: Tempos médios para o início da ação

	Tempo médio em minutos (intervalo de confiança 95%)			valor-p
	Lisinato de ibuprofeno	Ibuprofeno	Placebo	Comparação entre lisinato de ibuprofeno e ibuprofeno
Primeiro alívio sentido da dor*	30 (25,0; 30,0)	30 (30,0; 40,0)	120 (50,0; 325,0)	0,6618
Alívio significativo da dor*	60 (55,0; 75,0)	65 (60,0; 90,0)	n/a (280,0; n/a)	0,8630
Redução da dor para metade	65,6 (53,1; 95,0)	71,3 (57,2; 96,7)	n/a (n/a; n/a)	0,9133

n/a: não pôde ser calculado porque um número demasiadamente pequeno de doentes alcançou o “endpoint”

\*Foi pedido aos doentes para anotarem a altura em que o alívio da dor começou a ser perceptível e a altura em que o alívio se tornou significativamente perceptível.

Quadro modificado a partir de Kyselovič J et al. 2020<sup>1</sup>

uma mais rápida biodisponibilidade, mas isso, de uma maneira geral, requer a ingestão num estômago em jejum após cerca de 10 horas sem alimentos. Então, como pode ser conseguido um efeito mais rápido e mais acentuado do ibuprofeno? Uma possibilidade é combiná-lo com outro analgésico, como o paracetamol. Os diferentes mecanismos de ação possibilitam um efeito analgésico superior com uma combinação das duas substâncias ativas do que com os fármacos individuais. Outra possibilidade é a combinação com cafeína. A cafeína, na qualidade de co-analgésico, pode contribuir para um alívio mais eficaz da dor. Num ensaio clínico, a combinação de 400 mg de ibuprofeno com 100 mg de cafeína evidenciou um efeito mais acentuado e mais rápido do que apenas o ibuprofeno [3]. Portanto, a combinação de ibuprofeno com paracetamol ou cafeína pode ser um modo mais eficaz de melhorar a analgesia do que uma formulação de lisinato de ibuprofeno.

## Bibliografia

1. Kyselovič J et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ibuprofen Lysinate in Comparison to Ibuprofen Acid for Acute Postoperative Dental Pain. *Pain Ther* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-00148-1>.
2. Moore RA et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain* 2014;155:14–21.
3. Weiser T et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of ibuprofen and caffeine in the management of moderate to severe dental pain after third molar extraction. *Eur J Pain* 2018;22:28–38.

Conflito de interesses: T. Weiser é funcionário da Sanofi.

Divulgação: Texto e publicação médica financiados por Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

## Informações sobre o manuscrito

Data de entrega: 22.10.2020

Data de aprovação: 21.12.2020

Data de publicação: 16.08.2021