

# DICLOFENACO INTRAMUSCULAR NO TRATAMENTO AGUDO DA MIGRÂNEA

## Um estudo duplo cego placebo controlado

Marcelo E. Bigal<sup>1</sup>, Carlos A. Bordini<sup>1</sup>, José Geraldo Speciali<sup>2</sup>

**RESUMO** - O objetivo do presente estudo é avaliar, com mascaramento duplo, o efeito do diclofenaco sobre a dor e sintomas associados em pacientes com crise de migrânea. Sessenta pacientes com migrânea com aura e sessenta pacientes com migrânea sem aura foram randomizados para receber diclofenaco intramuscular, na dose de 75 mg, associado com injeção intravenosa de solução salina, 10 ml, ou para receber solução salina isoladamente. Três parâmetros de avaliação analgésica e uma escala analógica para avaliar os sintomas associados foram usados. Aferimos ainda os percentuais de recorrência e de utilização de medicação de resgate. Pacientes que receberam diclofenaco apresentaram redução na intensidade da dor estatisticamente significativa, 60 minutos após a administração, em dois dos três parâmetros utilizados (migrânea sem aura) e nos três parâmetros utilizados (migrânea com aura). Não observamos diferença, comparado com o placebo, na intensidade dos sintomas associados. Houve redução da recorrência e da utilização de medicação de resgate. Apesar de ser uma opção no tratamento das migrâneas em unidades de emergência, o diclofenaco apresenta início de ação lento e nenhum efeito nos sintomas associados.

**PALAVRAS-CHAVE:** diclofenaco, migrânea com aura, migrânea sem aura, dor.

### **Intramuscular diclofenac in the acute treatment of migraine: a double-blind placebo controlled study**

**ABSTRACT** - The aim of this study is to assess, in a double blind fashion, the effect of diclofenac on the pain and associated symptoms in patients with acute migraine. 60 patients with migraine with aura and 60 patients with migraine without aura were assigned at random to receiving intramuscular diclofenac, 75 mg associated to intravenous physiological saline, 10 ml, or physiological saline alone. We used 3 parameters of analgesic evaluation and an analogical scale to assess associated symptoms. We also observed the recurrence and rescue medication percentiles. Patients receiving diclofenac showed a statistically significant improvement of pain 60 minutes after the administration in two of the three parameters (migraine without aura) and in all parameters (migraine with aura). They did not present difference, compared to placebo, on the intensity of associated symptoms. We observed a reduction on the recurrence and rescue medication utilization. Despite being an option to treat migraines attacks in the emergency room settings, diclofenac has a slow onset action and no effects on the associated symptoms.

**KEY WORDS:** diclofenac, migraine with aura, migraine without aura, pain.

Cefaléias primárias são causa comum de procura por auxílio médico, sendo responsáveis por cerca de 7% dos atendimentos não agendados em unidades básicas de saúde<sup>1</sup> e de 1% a 3% dos atendimentos em unidades de emergência<sup>2,3</sup>. Em ambos os níveis de atendimento, migrânea é o diagnóstico mais comum<sup>1-3</sup>. Em países como os Estados Unidos, o tratamento de emergência da migrânea é feito com compostos denominados triptanos, sendo utilizados

como opções a ergotamina em formulação parenteral e medicamentos opióides<sup>4</sup>. Esses esquemas são inexecutáveis em unidades públicas de saúde nacionais onde estudos mostram ser a dipirona, seguida do diclofenaco e de outros anti-inflamatórios, as drogas mais utilizadas<sup>5-7</sup>.

Recentemente foram publicados dois estudos demonstrando ser a dipirona medicamento altamente eficaz no tratamento agudo da dor e dos sinto-

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP), Ribeirão Preto SP, Brasil: <sup>1</sup>Doutor em Neurologia, <sup>2</sup>Professor Associado de Neurologia.

Recebido 25 Outubro 2001, recebido na forma final 7 Janeiro 2002. Aceito 23 Janeiro 2002.

Dr. José Geraldo Speciali - Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica, FMRP/USP - Avenida Bandeirantes 3900 - 14049-900 Ribeirão Preto SP - Brasil. E-mail: speciali@netsite.com.br

mas associados de pacientes com migrânea<sup>8</sup> e em pacientes com cefaléia do tipo tensional<sup>9</sup>. Carecemos, entretanto, de estudos nacionais que avaliem a eficácia do diclofenaco no tratamento das cefaléias.

O objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia do diclofenaco, administrado por via intramuscular, no tratamento agudo da migrânea sem aura e da migrânea com aura.

## MÉTODOS

Pacientes atendidos em duas unidades públicas de saúde do Estado de São Paulo, no período compreendido entre janeiro de 1998 e agosto de 1999, foram considerados elegíveis. Utilizamos dos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão: A - Idade mínima de 18 anos. B - Diagnósticos de migrânea sem aura e de migrânea com aura de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaléia<sup>10</sup>, em vigência de crise. C - Concordância em participar do estudo manifesta pela assinatura de termo de consentimento pós-informação aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Critérios de exclusão: A - Intolerância conhecida ao diclofenaco. B - Queixa de dispepsia nos últimos 15 dias. C - História de doença péptica ou gastrite nos últimos 6 meses. D - Utilização prévia de medicamentos para controle da crise que motivou a consulta. E - Gravidez comprovada ou presumida.

Os pacientes foram randomizados por sorteio para receberem placebo ou diclofenaco de acordo com o seguinte protocolo: 1 - Independente da substância para a qual haviam sido randomizados, os pacientes eram mantidos em repouso, em decúbito e tinham veia periférica cateterizada e mantida com solução salina a 0,9%, 0,5 ml por minuto. 2 - Os pacientes randomizados para o grupo placebo recebiam injeção endovenosa de 10 ml de solução salina. 3 - Os pacientes randomizados para o grupo diclofenaco recebiam injeção intramuscular de 75 mg de diclofenaco, associado à injeção endovenosa de 10 ml de solução salina. A randomização era realizada por um dos autores (MEB). A medicação era administrada por auxiliar de enfermagem, em mascaramento.

Parâmetros para avaliação da dor: 1 - Parâmetro primário: mensuração da dor de acordo com escala analógica verbal de 10 pontos. 2 - Parâmetros secundários: A - Eficácia analgésica: a intensidade da dor era mensurada como 0 - ausente; 1 - fraca; 2 - moderada; 3 - forte, consideraram-se como eficazes os casos em que a dor passou de '3' ou '2', para '1' ou '0'. B - Ausência de dor. C - Recorrência, definida como o reaparecimento da dor até 24 horas após a administração da droga após a mesma ter desapareci-

do; foi avaliada através de contato telefônico, feito por um dos autores (MEB) falando diretamente com o paciente. D - Medicação de resgate (medicações usualmente utilizadas pelo paciente para tratamento em casa da crise): os pacientes cujo controle clínico fosse insatisfatório em uma hora, ou posteriormente, poderiam utilizar-se de medicação de resgate e isso foi definido como parâmetro de avaliação (percentual de pacientes que se utilizaram de medicação de resgate).

Parâmetros para avaliação dos sintomas associados: os sintomas associados (náusea, fotofobia e fonofobia) foram quantificados de acordo com a seguinte escala: 0 - ausente; 1 - fraco; 2 - moderado; 3 - forte. A avaliação da dor e dos sintomas associados se deu imediatamente antes da administração da substância ( $T_0$ ), 30 minutos ( $T_{30}$ ), 60 minutos ( $T_{60}$ ) e 24 horas após a mesma.

Todas as variáveis estudadas foram submetidas a análise de estatística descritiva. A comparação do diclofenaco com o placebo se deu através do teste não paramétrico de Mann-Whitney. O estatístico trabalhou em mascaramento.

## RESULTADOS

Sessenta pacientes com migrânea com aura (MCA) e 60 pacientes com migrânea sem aura (MSA) foram randomizados para receber placebo ou diclofenaco (30 pacientes em cada subgrupo). As características

Tabela 1. Comparação dos parâmetros secundários - eficácia e ausência de dor - após a administração de placebo ou diclofenaco, nos grupos migrânea sem aura e migrânea com aura.

	Migrânea sem Aura		Migrânea com Aura	
	Placebo n (%)	Diclofenaco n (%)	Placebo n (%)	Diclofenaco n (%)
<b>Eficácia analgésica</b>				
$T_{30}$	3 (10,0%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	5 (16,7%)
$T_{60}$	5 (16,7%)	13 (43,3%)*	4 (13,3%)	15 (50,0%)*
24 horas#	19 (63,3%)	22 (73,3%)*	24 (80,0%)	27 (90,0%)
<b>Ausência de dor</b>				
$T_{30}$	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0	3 (10,0%)
$T_{60}$	3 (10,0%)	10 (33,3%)*	2 (6,7%)	11 (36,7%)*
24 horas#	14 (46,7%)	19 (63,3%)*	22 (73,3%)	25 (83,3%)

\*,  $p < 0,05$ ; \*\*,  $p < 0,01$ . #, era permitido que os pacientes usassem medicação de resgate entre  $T_{60}$  e 24 horas.

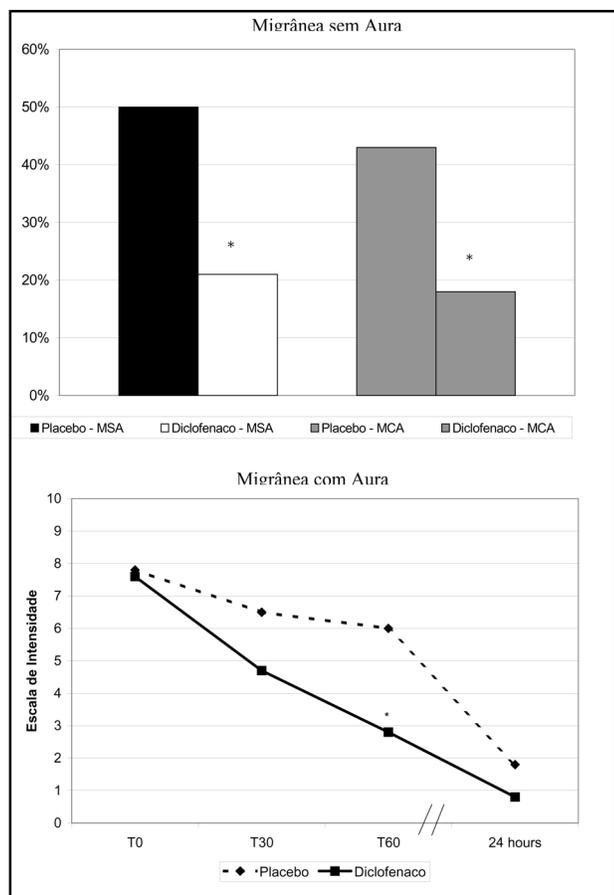


Fig 1. Comparação da intensidade da dor, após a administração de diclofenaco ou placebo, em pacientes dos grupos migrânea sem aura e migrânea com aura. \*,  $p < 0,05$ . #, era permitido que os pacientes usassem medicação de resgate entre  $T_{60}$  e 24 horas.

demográficas foram previamente descritas<sup>11</sup>. Os pacientes do grupo MSA randomizados para placebo ou receberam em média 4,4 horas após o início da sintomatologia, contra 3,8 horas dos que receberam diclofenaco. Analogamente, os pacientes do grupo MCA receberam tratamento respectivamente 3,7 e 3,1 horas após o início da sintomatologia. Não há significância estatística nessas diferenças.

A comparação da intensidade da dor segundo seu parâmetro principal (escala de 10 pontos) está apresentada na Figura 1. No grupo MSA só observamos diferença estatisticamente significativa 24 horas após a administração das substâncias. No grupo MCA notamos menor efeito placebo e diferença significativa no  $T_{60}$ .

Os parâmetros secundários de eficácia estão apresentados na Tabela 1. A despeito de não termos detectado diferença entre o diclofenaco e o placebo de acordo com o parâmetro principal no grupo MSA, observamos diferença estatisticamente significativa em ambos os parâmetros secundários, no  $T_{60}$  e 24

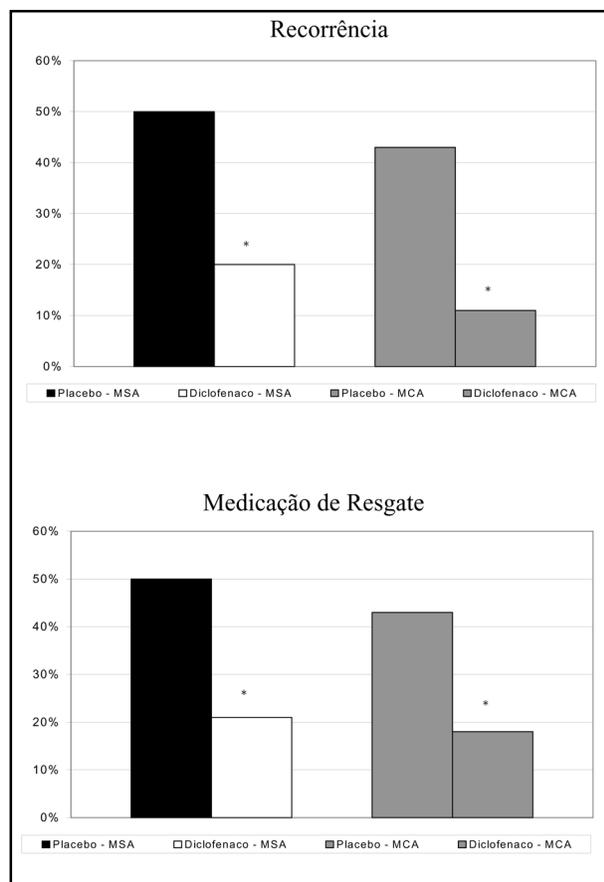


Fig 2. Índices de recorrência e de utilização de medicação de resgate, 24 horas após a administração intramuscular de diclofenaco, em pacientes com migrânea sem aura e migrânea com aura. \*,  $p < 0,05$ .

horas após a administração. Observamos ainda diferença estatisticamente significativa nos dois parâmetros, no  $T_{60}$ , para o grupo MCA.

A recorrência e a utilização de medicação de resgate estão apresentadas na Figura 2.

Não houve diferença estatisticamente significativa no número de pacientes que receberam diclofenaco ou solução salina no que diz respeito a presença de sintomas associados. Esses valores foram, para o grupo MSA: náusea - 76,7% no grupo placebo e 70,1% no grupo diclofenaco; fotofobia - 90,0% e 86,7% - e fonofobia - 93,3% e 90,0%. Para o grupo MCA esses valores foram, respectivamente: náusea - 90,0% e 93,3%; fotofobia - 83,3% e 93,3%; fonofobia - 80,0% e 86,7%.

A evolução das intensidades dos sintomas associados após a administração das substâncias randomizadas estão apresentados nas figuras 3 e 4. Observa-se que, nos tempos estudados, a evolução do diclofenaco é praticamente a mesma da observada no placebo.

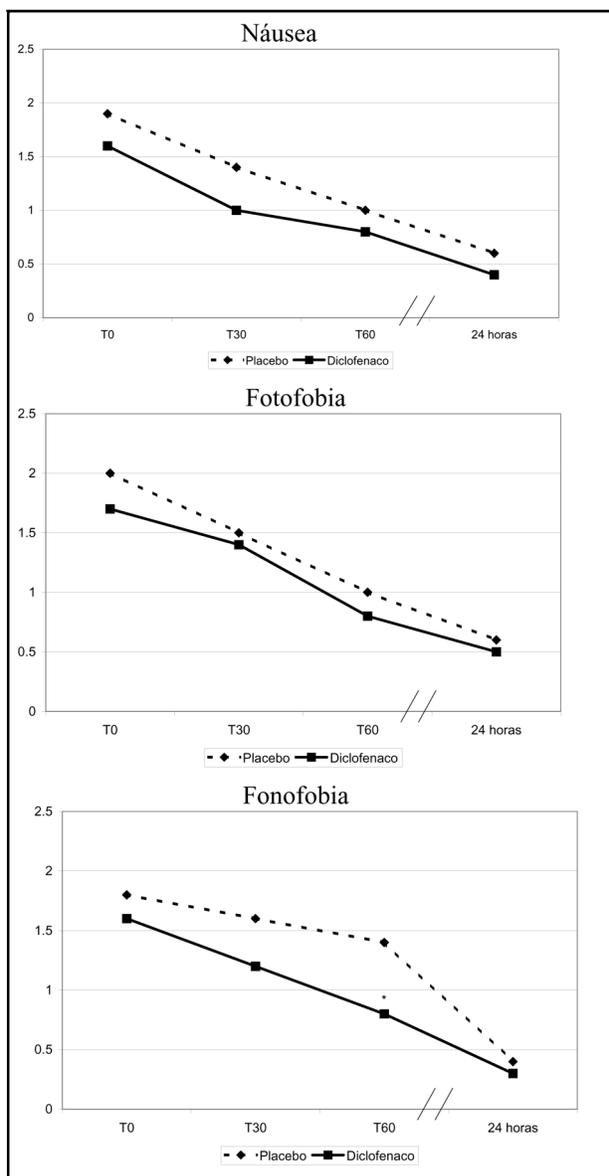


Fig 3. Evolução das intensidades dos sintomas associados, em pacientes do grupo migrânea sem aura, após a administração de placebo ou diclofenaco. \*,  $p < 0,05$ .

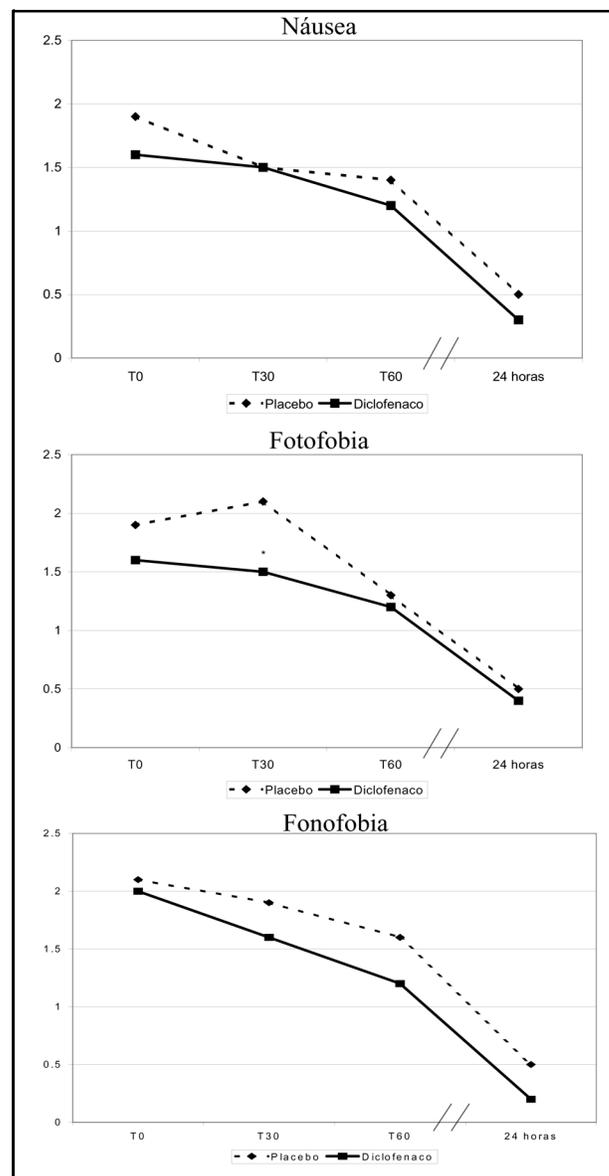


Fig 4. Evolução das intensidades dos sintomas associados, em pacientes do grupo migrânea com aura, após a administração de placebo ou diclofenaco. \*,  $p < 0,05$ .

## DISCUSSÃO

O diclofenaco é droga classificada como anti-inflamatório não esteroidal (AINE) e, como os demais medicamentos desse grupo, possui propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas<sup>12</sup>. A despeito de serem drogas com estrutura química heterogênea, os AINEs compartilham a capacidade de inibir a enzima ciclooxigenase, importante na biossíntese das prostaglandinas. Essas substâncias, além de atuarem como moduladoras da inflamação, participam da fisiologia plaquetária e modulam respostas celulares a estímulos diversos<sup>13</sup>. A analgesia induzida pelos AINEs é tradicionalmente explicada pela prevenção da formação de prostaglandinas a nível

local, o que impediria a hipersensibilização dos receptores algógenos, ou pelo antagonismo direto desses receptores hipersensibilizados<sup>14,15</sup>. Existem, entretanto, evidências de que, à parte sua atividade sobre a enzima ciclooxigenase, o diclofenaco possui mecanismo adicional de ação analgésica. Esse mecanismo poderia ser explicado pelo aumento da concentração de endorfinas no plasma<sup>16</sup>. Tonussi e Ferreira<sup>17</sup> consideram que a principal ação analgésica do diclofenaco não está associada à prevenção da sensibilização dos receptores dolorosos, mas é secundária a uma dessensibilização desses receptores, já sensibilizados. Essa auto-regulação funcional seria o resultado da estimulação periférica do cGMP,

através da ativação da via arginina-óxido nítrico, mecanismo proposto pelo mesmo grupo para a atuação de outros analgésicos, dentre os quais a dipirona<sup>18</sup>.

O diclofenaco é tradicionalmente aceito como um analgésico eficaz, inclusive no tratamento das crises agudas de cefaléia. A eficácia da administração, em dose única, de 50 e 100 mg de diclofenaco, por via oral, foi investigada em um estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado, multicêntrico. Ambas as doses reduziram a dor, em pacientes com migrânea com e sem aura, sem diferença entre as doses<sup>19</sup>. Alguns autores, revendo a literatura, concluem que o diclofenaco é semelhante ao sumatriptano e tão ou mais efetivo que os derivados ergotamínicos no alívio das crises de migrânea<sup>20</sup>. Estudo multicêntrico recente demonstrou que essa droga, em administração oral, é eficaz, bem tolerada e de rápido início de ação, apresentando vantagens se comparada ao placebo e ao sumatriptano<sup>21</sup>.

Nossos dados apenas parcialmente corroboram esses achados, podendo ser resumidos como se segue: 1 – O diclofenaco apresentou-se superior ao placebo, 60 minutos após sua administração, em dois dos três parâmetros avaliados (parâmetros secundários), no grupo MSA. Houve diferença estatisticamente significativa nos três parâmetros, no grupo MCA. Não houve qualquer diferença com o placebo em 30 minutos. 2 – Houve menor recorrência e utilização de medicação de resgate em pacientes que receberam diclofenaco, em ambos os grupos. 3 – A ação do diclofenaco sobre os sintomas associados em nada diferiu da ação do placebo.

Certamente o desenho do estudo, optando por avaliar a ação das substâncias precocemente (30 e 60 minutos) acarretou desvio (*viés*) na análise dos dados. O diclofenaco pode ter sido efetivo em tempo superior a 60 minutos (fato sugerido pela menor recorrência e uso de medicação de resgate) e nossos parâmetros de eficácia foram pouco sensíveis em discriminar essa informação. A escolha pela metodologia que utilizamos basicamente baseia-se em: 1 – No tratamento de emergência é característica essencial que a droga tenha rápida ação, em especial em se tratando de droga de administração parenteral. 2 – O estudo foi realizado em unidades públicas de atendimento agudo. Em nosso meio essas unidades convivem com os problemas inerentes aos de um país em desenvolvimento: superlotação, demanda reprimida, número de funcionários reduzidos. Consideramos, assim, que a despeito da perda científica, estaríamos justificados em proceden-

do à análise precoce. A contrapartida para a perda de dados é podermos garantir que o estudo foi realizado em condições praticamente reais da utilização dessa droga em nosso meio.

Um segundo ponto do desenho do estudo que merece comentários diz respeito ao mascaramento: o grupo que recebeu placebo recebeu apenas injeção endovenosa (consideramos inadequado injetar placebo por via intramuscular), enquanto que o grupo que recebeu diclofenaco, recebeu injeção endovenosa e intramuscular. Esta nossa opção certamente pode ser criticada, especialmente pelo potencial *viés* decorrente. O efeito placebo certamente é mais pronunciado com administração endovenosa, o que pode ter diminuído o ganho terapêutico do diclofenaco. A despeito disso, preferimos não aplicar placebo por via intramuscular, por ser doloroso e potencialmente associado a maiores riscos, o que caracterizaria tal procedimento como anti-ético.

A medicação era preparada por enfermeira que não participou do estudo. O médico (MEB) que acompanhou o procedimento, não estava em mascaramento quanto as drogas administradas. A administração da mesma era feita por auxiliar de enfermagem em mascaramento, o paciente encontrava-se em mascaramento e a análise dos dados foi realizada por estatístico em mascaramento. Consideramos que o mascaramento duplo foi adequadamente atingido.

A despeito dessas ressalvas, consideramos que o desenho do estudo não influenciou os principais resultados obtidos, quais sejam, o lento início de ação e a ausência de ação sobre os efeitos associados. Estudos recentes realizados pelo nosso grupo, utilizando exatamente a mesma metodologia, mostraram que a dipirona e a clorpromazina em formulações parenteral<sup>8,22</sup>, também disponíveis em unidades públicas de saúde no Brasil, possuem rápido início de ação (30 minutos), elevado padrão de eficácia, bem como ação pronunciada nos sintomas associados, mostrando-se opções bastante viáveis como tratamento de emergência da migrânea.

Concluimos que o diclofenaco apresenta ação analgésica no tratamento agudo da migrânea sem aura e da migrânea com aura perceptível uma hora após a sua administração. É droga menos associada à recorrência e ao uso de medicação de resgate que o placebo, porém praticamente desprovida de ação sobre os sintomas associados. Muito embora seja uma opção a ser cogitada em serviços de emergência, em especial nos casos em que se deseje evitar a via de acesso endovenosa, outras drogas disponíveis nesses níveis de atendimento apresentam perfis de ação

mais adequados. Diclofenaco poderia ser administrado associado com outros medicamentos, com o objetivo de reduzir preferentemente a recorrência da crise.

## REFERÊNCIAS

1. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache* 2000;40:241-247.
2. Ward TN. Management of an acute primary headache. *Clin Neurosci* 1998; 5: 50-54.
3. Olenick JS, Taylor RB. Emergency evaluation and treatment of headache. *Prim Care* 1986;13:97-107.
4. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754-762.
5. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache treatment in an emergency unit of the city of Ribeirao Preto, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57: 813-819.
6. Fragoso YD, Fonseca PL, Fortinguerra MB, et al. Management of primary headache in emergency services of Santos and surrounding towns. *Rev Paul Med* 1998;116:1650-1653.
7. Zukerman E, Lima JG, Hannuch SN, et al. A unit for the care of acute headache attacks: a new experience in our milieu. *Rev Assoc Med Bras* 1989; 35:107-110.
8. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001;21:90-95.
9. Martinez-Martin P, Raffaelli E, Titus F, et al. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia* 2001;21:604-610.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (suppl 7): 1-96.
11. Bigal ME, Bigal JO, Bordini CA, et al. Evaluation of placebo use in migraine without aura, migraine with aura and episodic tension-type headache acute attacks. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 552-558.
12. Pfaffernrath V, Scherzer S. Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 1995;15:14-19.
13. Simon LS, Mills JA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1980; 302:1179-1185.
14. Ferreira SH, Nakamura M. Prostaglandin hyperalgesia, a camp Ca dependent process. *Prostaglandins* 1979; 18: 179-186.
15. Ferreira SH. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature New Biol* 1972; 240: 200-208.
16. Martini A, Bondiolotti GP, Sacerdote P, et al. Diclofenac increases beta-endorphin plasma concentrations. *J Int Med Res* 1984; 12: 92-96.
17. Tonussi CR, Ferreira SH. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur J Pharmacol* 1994; 251: 173-179.
18. Duarte IDG, Santos IR, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Analgesia by direct antagonism of nociceptors sensitization involves the arginine-nitric oxide - cGMP pathway. *Eur J Pharmacol* 1992; 217: 225-227.
19. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 118-123.
20. McNeely W, Goa KL. Diclofenac-potassium in migraine: a review. *Drugs* 1999; 59: 991-1003.
21. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999; 19: 232-240.
22. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a double blind study. *J Emerg Med* (in press).