

# CLONIXINATO DE LISINA INJETÁVEL INTRAVENOSO PARA O TRATAMENTO AGUDO DAS ENXAQUECAS

## UM ESTUDO PILOTO ABERTO

ABOUCHE V. KRYMCHANTOWSKI\*, JACKELINE BARBOSA\*\*

---

**RESUMO** - Alguns anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) orais são eficientes para o tratamento dos ataques de migrânea ou enxaqueca. Apesar de sua eficiência para o tratamento destas cefaléias e de outras dores, existem comercialmente poucos anti-inflamatórios não esteroidais disponíveis para administração parenteral. O clonixinato de lisina (CL) é um AINE derivado do ácido nicotínico que foi comprovadamente eficiente em vários tipos de síndromes algicas como cólica renal, dor de compressão nervosa, dores musculares e odontalgias. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do CL intravenoso (IV) no tratamento de um episódio severo de migrânea. Estudamos prospectivamente 19 pacientes, 17 mulheres e 2 homens, com idades de 18 a 57 anos e diagnóstico de migrânea de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaléias (SIC). Os pacientes foram orientados a dirigirem-se à clínica no momento que a dor se iniciasse e, uma vez atingida a intensidade severa, foi iniciada a infusão venosa de CL e salina, em uma veia superficial do antebraço. Avaliadas após 30, 60 e 90 minutos a intensidade da dor e a presença de efeitos colaterais, observamos que todos os 19 pacientes encontravam-se sem dor após 90 minutos. Alguns pacientes apresentaram efeitos adversos leves e não houve alterações significativas nos sinais vitais. Concluímos que o AINE clonixinato de lisina (2-(3-cloro-*o*-toluidino)piridino-3-carboxilato de lisina) IV, derivado do ácido nicotínico, com estrutura química semelhante à do ácido flufenâmico, foi eficiente em abolir um ataque de intensidade severa de migrânea em 90 minutos em 19 pacientes. Estudos controlados com metodologia duplo-cega e randomizada, assim como maior número de pacientes e ataques tratados, são necessários para confirmar estas observações iniciais.

**PALAVRAS-CHAVE:** clonixinato de lisina, tratamento agudo, migrêneas, enxaquecas.

### **Intravenous lysine clonixinate for the acute treatment of migraine: an open pilot study**

**ABSTRACT:** Several oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are effective to treat migraine attacks. Despite its efficacy to treat migraine and other pain, there are a few commercial NSAIDs available for intravenous (IV) administration. Lysine clonixinate (LC) is a NSAID derived from nicotinic acid that has been proven effective in various algic syndromes such as renal colic, nerve compression, muscular pain and odontalgias. The aim of this study was to evaluate the efficacy of the IV LC in the treatment of severe attacks of migraine. We studied prospectively 19 patients, 17 women and 2 men, ages from 18 to 57 years, with the diagnosis of migraine according to the International Headache Society criteria. The patients were oriented to proceed to the clinic once the headache has started, and were placed under an IV infusion of LC and saline in a superficial vein of the forearm, once the intensity reached severe. Evaluating the headache intensity after 30, 60 and 90 minutes, as well as the presence of side effects, we observed that all of the 19 patients were headache free after 90 minutes. Some patients presented mild adverse effects and the vital signs were not significantly affected. We then concluded that the IV infusion of the NSAID LC (2-(3-chloro-*o*-toluidin)piridin-3-lysine carboxilate), a derived from the nicotinic

---

\*Mestrando do Serviço de Neurologia da Universidade Federal Fluminense (UFF). Diretor do Centro de Avaliação e Tratamento da Dor de Cabeça do Rio de Janeiro (CATDC-RJ), Coordenador do Ambulatório de Cefaléias Crônicas do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ, Responsável pelo módulo de Cefaléias do Curso de Pós-Graduação em Neurologia da UNI-RIO; \*\*Neurologista do CATDC-RJ. Aceite: 11-maio-1999.

Dr. Abouch V. Krymchantowski - CATDC-RJ - Rua Siqueira Campos 43/1002 - 22031.070 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E mail: abouchkrym@openlink.com.br

acid with a chemical structure that resembles the flufenamic acid, was efficient abolishing a severe migraine attack after 90 minutes in 19 patients. Controlled studies with a double-blind and randomized design, and treating a greater number of patients and attacks are necessary to confirm these initial observations.

KEY-WORDS: lysine clonixinate, acute treatment, migraine.

---

As migrêneas ou enxaquecas são cefaléias primárias de alta prevalência que acometem mais mulheres do que homens e podem se iniciar na infância ou adolescência<sup>1,2</sup>. Com prevalência estimada em 12% da população, sendo 18 a 20% em mulheres, 4 a 6% em homens e 4 a 8% em crianças, provoca impacto significativo na economia e no bem estar social de inúmeras pessoas e nações em todo o mundo<sup>1-3</sup>. Pertencente ao grupo 1 da classificação internacional de cefaléias utilizada atualmente<sup>4</sup>, a migrânea não tem ainda a sua fisiopatologia inteiramente conhecida. Caracteriza-se por alterações neurológicas, autonômicas e gastrointestinais<sup>5</sup>, que podem se apresentar com ataques de cefaléia intensa ou moderada a intensa, sintomas associados e características peculiares<sup>1</sup>. As migrêneas seriam verdadeiros distúrbios bio-eletrouímicos cerebrais possivelmente de causa genética, que se manifestariam de forma intermitente, quando algum (ou alguns) fatores exógenos ou endógenos, atuassem e interferissem com a normalidade eletrofisiológica cortical e/ou hipotalâmica e/ou do tronco cerebral. Isto deflagraria uma cascata de eventos químicos envolvendo o próprio córtex, o hipotálamo, o tronco cerebral com os seus núcleos serotoninérgicos (como o dorsal da raphe) e noradrenérgicos (como o locus ceruleus), e o chamado sistema trigêmeino-vascular que inclui o nervo trigêmeo, o seu núcleo caudal e as terminações nervosas perivasculares em circulação arterial meníngea e extracraniana<sup>6-8</sup>. A dilatação das artérias extracranianas (ramos da carótida externa), a sua inflamação neurogênica, causada pela liberação em suas paredes de substâncias vasoativas como o peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (CGRP), a substância P e as neurokininas, e a desinibição ou facilitação da transmissão dolorosa ao cérebro no núcleo caudal do trigêmeo<sup>9</sup>, seriam os fatores fisiopatológicos presentes no momento da crise. Os ataques de migrânea manifestam-se clinicamente por dor de cabeça moderada a severa ou severa, de localização frequente fronto-temporal unilateral ou bilateral, em caráter pulsátil e/ou em pressão, geralmente associada a náuseas (podendo estar associada a vômitos), e fobias ou intolerância a luzes fortes e/ou a ruídos intensos e/ou a odores marcantes. A dor pode durar de 4 a 72 horas quando não tratada ou tratada de forma ineficaz. A frequência é bastante variável havendo pacientes com ataques de cefaléia em caráter semanal e outros com episódios de dor menos de 1 vez por mês.

Existem várias opções de drogas para o tratamento agudo das migrêneas. A escolha de uma ou outra depende da intensidade da dor, sua frequência, sintomas associados, comorbidade, perfil de evolução, idiossincrasias do paciente e infelizmente, preço da medicação<sup>10</sup>. Muitos pacientes obtêm alívio com analgésicos comuns como o ácido acetil salicílico, acetaminofen, dipirona, ácido mefenâmico ou alguns destes associados. De fato, um estudo multicêntrico recente, revelou que a associação de aspirina, acetaminofen e cafeína foi eficaz no tratamento agudo da maioria dos ataques de migrânea observados<sup>11</sup>. Antinflamatórios não esteroidais (AINE) como o diclofenaco, o naproxeno e o ketoprofeno também têm revelado eficácia clínica no tratamento agudo das enxaquecas. Não obstante serem eficazes para o tratamento de várias síndromes álgicas como dores musculares, de compressão nervosa, cólicas renais e cefaléias do tipo migrânea ou tensionais, há poucos analgésicos ou antinflamatórios para administração parenteral disponíveis comercialmente. Além disso, especificamente no caso das crises de migrânea, em que a gastroparesia concomitante a cefaléia muitas vezes impede e/ou atrasa a absorção de substâncias orais, é importante a utilização de outras formas de administração farmacológica que evitem o trato gastrointestinal, e permitam velocidade de ação mais rápida. O clonixinato de lisina (CL) é um AINE pertencente à família dos não salicílicos e ao subgrupo dos derivados antranílicos, que tem uma estrutura química similar à do ácido flufenâmico embora seja um derivado do ácido nicotínico. Sua fórmula estrutural 2-(3-cloro-*o*-toluidino)piridino-3-carboxilato de lisina, permite rápida absorção e o seu efeito de inibição da

enzima ciclooxigenase, importante na formação das prostaglandinas, é reversível. Liga-se as proteínas plasmáticas em até 96-98% e a sua metabolização é hepática com a formação de 4 metabolitos inativos diferentes. 74% de sua excreção é urinária e 25% fecal.

O objetivo deste estudo foi o de avaliar a eficácia do clonixinato de lisina injetável intravenosa (IV) no tratamento de um ataque severo de migrânea.

## MÉTODO

Dezenove pacientes, 17 mulheres e 2 homens, com idades variando de 18 a 65 anos foram estudados prospectivamente. Todos apresentavam o diagnóstico de migrânea de acordo com os critérios diagnósticos da Sociedade Internacional de Cefaléias<sup>4</sup>, e forneceram o seu consentimento verbalmente, tendo sido o estudo executado dentro das normas determinadas na convenção de Helsinki. Os critérios de inclusão foram a capacidade de cooperar com a orientação e as restrições quanto ao uso de medicamentos de resgate, a não existência de insuficiência cardíaca congestiva, doença péptica, púrpuras ou outras doenças hematológicas, a ausência de hipersensibilidade a AINEs e estar em tratamento preventivo para migrânea com drogas variadas e que não pertenciam ao grupo dos AINE. Todos foram orientados a procurar imediatamente o serviço onde realizamos o estudo não excedendo o tempo de 40 minutos, quando a dor de cabeça se iniciasse, sem no entanto fazer uso de qualquer medicação para a cefaléia.

Ao chegar ao serviço médico, o paciente era colocado na posição sentada e orientado para que reportasse o momento em que a dor teria atingido a intensidade severa. Quando isto ocorria, o paciente era colocado em decúbito dorsal e iniciada infusão de 4ml (200mg) de CL e 20 ml de salina a 0,9%, com gotejamento de 96 gotas ou 40mg por minuto, em uma veia do antebraço esquerdo.

Foram avaliados a intensidade da dor após 30, 60 e 90 minutos após o início da infusão (que durava 5 minutos), bem como os sinais vitais e a incidência de efeitos colaterais aos 5, 15, 30 e 60 minutos. As avaliações de intensidade da dor e de efeitos colaterais eram feitas após a assunção lenta da posição sentada.

## RESULTADOS

Foram tratados 21 ataques de intensidade severa, sendo que 2 pacientes trataram 2 ataques (um homem e uma mulher). Sete pacientes apresentaram vômitos antes do início da infusão. Todos os pacientes apresentaram-se ao local do estudo no máximo após 40 minutos do início da dor, sem fazer uso de qualquer medicação sintomática, o que foi possível devido ao tamanho da localidade onde o estudo foi realizado. Após 30 minutos, 12 pacientes encontravam-se sem dor e os demais com dor leve. Após 60 minutos 13 pacientes encontravam-se sem dor e 6 (5 mulheres e 1 homem) com dor leve. Após 90 minutos todos os 19 pacientes encontravam-se sem dor. Não foram usadas outras drogas para os pacientes que ainda referiam dor leve após a utilização da droga.

Nenhum paciente apresentou vômitos após a administração da substância estudada. Não houve alterações nos sinais vitais e 3 pacientes relataram síndrome vertiginosa não rotatória imediatamente após a infusão. Um paciente apresentou dor epigástrica e não relatava história de doença péptica.

Os dois pacientes que trataram 2 ataques cada, apresentavam-se sem dor após 60 minutos.

## DISCUSSÃO

Assim como outros AINE, o CL demonstrou eficácia na forma oral para o tratamento das crises de enxaqueca em estudo prévio<sup>12</sup>. Com a forma injetável, não havia sido estudado o seu efeito em crises severas de migrânea até hoje.

Apesar de sua eficácia e rapidez de ação em vários tipos de dor, principalmente nas dores superficiais, já foi demonstrado que o CL desempenha ação farmacológica também a nível central, mais especificamente a nível talâmico e medular<sup>13,14</sup>. Em estudo de 82, Sierralta ainda demonstrou uma interação do CL com o sistema serotoninérgico central<sup>15</sup>. Quais destes efeitos e sítios de ação são importantes para o resultado observado nas crises de migrânea é incerto, possivelmente uma associação de todos eles poderia justificar a remissão da dor em tão curto espaço de tempo.

Embora possa ser aventado que apenas o repouso poderia promover alívio de um ataque de migrânea após 90 minutos, deve ser ressaltado que todos os pacientes foram submetidos à medicação somente quando a intensidade severa havia sido atingida. Todos conseguiram apresentar-se ao local de realização do tratamento no tempo máximo exigido de 40 minutos, tendo sido o maior período de permanência com dor antes da administração da droga de 1:20h em dois pacientes (tempo médio de 56 minutos), o que enfatiza a duração máxima total do ataque em 2:50h. Os ataques severos de migrânea não apresentam comumente remissões após repouso isolado em tão curto espaço de tempo<sup>3,6</sup>.

A partir de conclusões da farmacocinética dos chamados triptans, drogas modernas utilizadas eficazmente no tratamento agudo das enxaquecas, observa-se que a penetração hematoencefálica é importante para um efeito mais rápido e duradouro, o que não ocorre com várias drogas empregadas com esta finalidade terapêutica, mas que é notado com o CL.

A recorrência da dor, comumente observada antes de 24 horas após a administração de vários medicamentos diferentes, ainda é uma incógnita com este AINE, e a possibilidade de usá-lo em cardiopatas e hipertensos, assim como em pacientes com história de doença péptica também deve ser avaliada.

Embora efeitos colaterais como náusea, vômitos, reações alérgicas, hipotensão postural, vertigem e sonolência tenham sido relatados com a utilização do CL<sup>16</sup>, só observamos a ocorrência de síndrome vertiginosa em 3 pacientes. Dor no local da injeção também não foi observada embora os relatos sejam mais frequentes em administrações não diluídas.

O clonixinato de lisina, na forma de solução diluída em salina a 0,9%, na dose de 40mg por minuto, foi eficaz na redução da dor severa de um ataque de migrânea em 19 pacientes, sem promover efeitos colaterais importantes e alterações significativas dos sinais vitais. Estudos controlados, com metodologia duplo-cega, randomizada e cruzada, tratando um número maior de ataques e pacientes, bem como a observação de efeitos colaterais e recorrência da dor nas 24 horas seguintes, são necessários para confirmar estas observações iniciais e já foram iniciados.

## REFERÊNCIAS

1. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity, disability, pain intensity, and attack frequency and duration. *Neurology* 1994;44(Suppl 4):S24-S39
2. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalgia* 1995;15:45-68.
3. Stewart WF, Lipton RB, Simon D. Work-related disability: results from the American migraine study. *Cephalgia* 1996;16:231-238.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988;8(Suppl.7):1-96.
5. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalgia* 1997;17: 67-72.
6. Goadsby PJ, Edvinson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183-187.
7. Olesen J, Friberg L, Skyhoj-Olsen T. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28:791-798.
8. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligoemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-352.
9. Saxena PR. Cranial arteriovenous shunting: an in vivo animal model for migraine. In Olesen J, Moskowitz MA (eds.) *Experimental headache models*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995:119-122.
10. Tfelt-Hansen P, Lipton RB. Prioritizing treatment. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds.) *The headaches*. New York: Raven Press, 1993:359-362.
11. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating headache pain of an acute migraine attack: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998;55:210-217.
12. Mesquita CT. Clonixinato de lisina no tratamento de enxaquecas. *Rev Bras Med* 1996;53:1128-1131.
13. Pereyra Quintana JR, Levy DE Brocato N. Comparacion del efecto analgesico del clonixinato de lisina con un hipno-analgesico. *El Día Médico* 1978;50:6-23.
14. Taber RI, Latranyi MB. Antagonism of the analgesic effect of opioid and non-opioid agents by p-chloro-phenylalanine (PCPA). *Eur J Pharmacol* 1981;75:215.
15. Sierralta, F. Clonixinato de lisina: interacciones con el sistema serotoninérgico y naloxona. *Proc 9<sup>th</sup> Latinoamer Congr Pharmacol Therap*, Santiago, 1982:64.
16. Paredes H. The use of intravenous lysine clonixinate for rapid pain relief: an open clinical study. *Curr Therap Res* 1996;40:86-91.