

EFICÁCIA DE TRÊS DROGAS SOBRE A AURA MIGRANOSA

Um estudo randomizado placebo controlado

Marcelo E. Bigal¹, Carlos A. Bordini¹, José Geraldo Speciali²

RESUMO - A despeito da enorme quantidade de pesquisas referentes à classificação, epidemiologia, diagnóstico, fisiopatologia e tratamento da migrânea, a aura migranosa permanece bem menos estudada. O objetivo do presente estudo é, portanto, verificar a evolução da aura em pacientes submetidos a placebo e a três diferentes drogas disponíveis em unidades públicas de saúde brasileiras. Foram estudados 86 pacientes em vigência de crise de migrânea com aura, apresentando aura no momento da randomização. Após a randomização os pacientes recebiam uma das seguintes substâncias, por via endovenosa: placebo, dipirona, clorpromazina, sulfato de magnésio. O sulfato de magnésio foi superior ao placebo ($p < 0,05$) 30 e 60 minutos após a administração. Dipirona e clorpromazina reduziram o número de pacientes com aura, em relação ao placebo, 60 minutos após a administração. Os achados acima possibilitam especulações sobre a fisiopatologia da migrânea e apresentam opções terapêuticas para o tratamento da aura.

PALAVRAS-CHAVE: migrânea com aura, aura, tratamento, placebo, dipirona, clorpromazina, sulfato de magnésio.

Efficacy of three drugs in the treatment of migrainous aura: a randomized, placebo-controlled study

ABSTRACT - In spite of the enormous amount of research regarding classification, epidemiology, diagnosis, pathophysiology and treatment of migraines, aura, one of its hallmarks, stays much less studied. The objective of this study is, therefore, to evaluate the evolution of aura in patients submitted to placebo and three different drugs available in Brazilian public health units. We studied 86 patients during an acute migrainous attack, with aura at the moment of the evaluation. Patients were randomized to receive one of the following substances, in a parenteral route: placebo, dipyrrone, chlorpromazine and magnesium sulphate. Magnesium sulphate was superior to placebo ($p < 0,05$) 30 and 60 minutes after its administration. Dipyrrone and chlorpromazine reduced the duration of the aura, when compared to placebo, 60 minutes following their administration. Our findings make possible some speculations about the pathophysiology of migraine, as well as about the therapeutic approach of patients presenting migrainous aura.

KEY WORDS: migraine with aura, aura, treatment, placebo, dipyrrone, chlorpromazine, magnesium sulphate.

A despeito da enorme quantidade de pesquisas referentes à classificação, epidemiologia, diagnóstico, fisiopatologia e tratamento da migrânea¹⁻³, a aura migranosa permanece bem menos estudada. Define-se aura como fenômeno neurológico focal que se relaciona ao ataque de migrânea, durando usualmente de 5 a 20 e não ultrapassando os 60 minutos⁴. Pode ser caracterizada por sintomas visuais, sensitivos ou motores e envolver ainda áreas relacionadas à linguagem ou ao tronco cerebral. Ocasio-

nalmente a aura é o único sintoma da crise migranosa, a cefaléia, nesses casos, não ocorrendo.

Presume-se, apesar da carência de estudos sobre o tema, que a aura possa contribuir para o impacto da migrânea na qualidade de vida, especialmente pelo desconforto que pode acarretar. Apesar disso são absolutamente incomuns os estudos que avaliam o efeito dos medicamentos anti-migranosos disponíveis sobre a aura. O objetivo do presente estudo é, portanto, verificar a evolução da aura em pacientes

¹Doutor em Neurologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto SP, Brasil (FMRP/USP);

²Professor Associado de Neurologia FMRP/USP.

Recebido 3 Setembro 2001, recebido na forma final 4 Dezembro 2001. Aceito 13 Dezembro 2001.

Dr. José Geraldo Speciali - Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica, FMRP/USP - Avenida Bandeirantes 3900 - 14049-900 Ribeirão Preto SP - Brasil.

submetidos a placebo e a três diferentes drogas, disponíveis em unidades públicas de saúde brasileiras.

MÉTODO

Estudamos pacientes atendidos em duas unidades básicas de saúde (UBS) do Estado de São Paulo, a primeira localizada na cidade de São Carlos e a segunda em Ribeirão Preto, no período compreendido entre março de 1997 e novembro de 1999. O estudo se deu no contexto de outra pesquisa, mais ampla, que visava avaliar o efeito de 4 medicamentos na dor e sintomas associados da migrânea e na cefaléia do tipo tensional. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de migrânea com aura, de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaléia⁴, apresentando aura no momento da avaliação. Os pacientes apresentavam idade mínima de 18 anos e expressaram sua concordância pela assinatura de termo de consentimento pós-informação aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Excluímos aqueles com reconhecida ou relatada intolerância ou contra-indicação a alguma das drogas que foram testadas e aqueles que haviam ingerido qualquer medicamento antes de procurar a UBS.

O estudo foi randomizado, controlado por placebo e os pacientes permaneceram em mascaramento. Após a randomização, o paciente era medicado de acordo com o seguinte protocolo: 1 – Placebo: recebiam injeção de 10 ml de solução fisiológica (SF) 0,9% por via endovenosa; 2 – Dipirona: recebiam 1 grama (2 ml) de dipirona, diluída em 8 ml de SF 0,9%, por via endovenosa; 3 – Clorpromazina: administrava-se, endovenosamente, 5 ml/Kg de SF 0,9% a “pinça aberta”. A seguir, clorpromazina, 0,1 mg/Kg, diluído para 10 ml de SF 0,9%, “em bolus”, dose única, segundo protocolo seguido por nosso grupo⁵. 4 – Sulfato de magnésio: 1 grama, diluído para 10 ml de SF 0,9%, por via endovenosa.

Avaliamos o número de pacientes com aura imediatamente antes de receber a medicação para a qual haviam sido randomizados (T_0), 30 minutos (T_{30}) e 60 minutos (T_{60}) após a respectiva administração da mesma.

Análise Estatística: 1. Tratamento de estatística descritiva, para todas as variáveis estudadas. 2. Gênero da amo-

tra: teste Chi-Quadrado em tabelas de contingência. 3. Comparação entre as drogas: inicialmente aplicou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, que compara simultaneamente as médias dos grupos. Esse teste foi utilizado para verificar se alguma das médias obtidas nos grupos que receberam medicamentos diferia da média do placebo. Em havendo diferença, realizou-se o procedimento de Dunn, que determinou a diferença entre os grupos ativos. Considerou-se o nível de confiança de 95% ($p < 0,05$) como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram estudados 86 pacientes em vigência de crise de migrânea com aura, apresentando aura no momento da randomização. O número de pacientes randomizado para cada grupo testado e a distribuição por sexo e idade estão expostos na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre esses parâmetros. Trabalhamos, portanto, com grupos balanceados no T_0 .

Todos os pacientes, exceto um, apresentavam aura visual. Um paciente no grupo dipirona apresentava aura sensitiva. Não observamos outros tipos de aura.

A Tabela 2 apresenta o número de pacientes com aura, nos intervalos de tempo testados, após a administração de cada uma das substâncias.

Análise Estatística

i – T_0 : não houve diferença estatisticamente significativa entre as substâncias testadas.

ii – T_{30} : O sulfato de magnésio foi superior ao placebo. A clorpromazina e dipirona não diferiram do placebo.

iii – T_{60} : o sulfato de magnésio, a clorpromazina e a dipirona foram superiores ao placebo ($p < 0,05$).

A duração média da aura, para cada um dos grupos, está exposta na Figura 1. Observamos redução da duração da aura estatisticamente significativa nos grupos que receberam sulfato de magnésio, clorpromazina e dipirona.

Tabela 1. Distribuição segundo a substância randomizada dos pacientes com migrânea com aura.

Substância	n	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Feminino/Masculino	Média da idade (anos)
Placebo	21	5 (23,8)	16 (76,2)	3,2	28,2
Dipirona	21	6 (28,6)	15 (71,2)	2,5	35,5
Clorpromazina	23	6 (26,1)	17 (73,9)	4,0	28,3
Sulfato de Mg	21	11 (36,7)	19 (63,3)	1,7	27,1
Total	86	28 (32,5)	58 (67,5)	2,1	29,5

n, valor absoluto; %, valor relativo

Tabela 2. Número de pacientes com aura nos intervalos de tempo testados.

Substância	T n	T ₃₀ n (%)	T ₆₀ n (%)
Placebo	21	10 (47,6)	4 (19,0)
Dipirona	21	7 (33,3)	0
Clorpromazina	23	7 (30,4)	0
Sulfato de MG	21	5 (23,8)	0

N, valor absoluto; %, valor relativo.

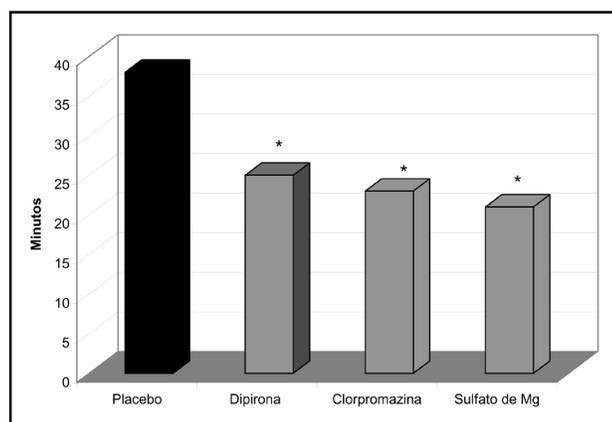


Fig 1. Duração média da aura. *: $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

O presente estudo surgiu no contexto de pesquisa desenhada para avaliar a eficácia, sobre a dor e sintomas associados da migrânea e sobre a cefaléia do tipo tensional, das drogas disponíveis em unidades públicas de saúde brasileiras, onde não se dispõem de compostos anti-migranosos específicos (ergotamínicos ou triptanos). Na maioria dessas unidades, o médico dispõe das drogas que avaliamos^{6,7}. Todas as drogas testadas tiveram ação sobre a aura, diminuindo sua duração e conseqüentemente diminuindo o número de pessoas com esse sintoma (Tabela 2). Até onde pudemos verificar, esses achados são inéditos.

Cabe ressaltar que a avaliação da aura é conceitualmente problemática. Usualmente a aura é descrita apenas em termos de estar clinicamente presente (migrânea com aura) ou não (migrânea sem aura). É, portanto, uma manifestação clínica não quantificável. Não há sentido aparente, assim, em graduá-la. Optamos por não fazê-lo. Tal metodologia apresenta limitações. Por exemplo, um pequeno escotoma pode ser mais incomodativo que uma sensação parestésica bastante intensa. Há ainda uma

segunda limitação importante. Por definição, a aura da migrânea deve durar menos de 1 hora, o que dificulta a comparação do efeito das drogas sobre a mesma, já que há tendência espontânea ao desaparecimento desse sintoma. É indiscutível, entretanto, que a comparação com o placebo nos permitiu visualizar que há, se não diminuição da intensidade da aura no senso estrito, ao menos diminuição da duração da mesma, comparando as medicações acima citadas contra placebo e, ao menos no que diz respeito ao sulfato de magnésio, diminuição do número de pacientes com aura após a administração dessa substância. Ressalte-se ainda que 4 (19%) pacientes que receberam placebo mantinham aura após 1 hora, configurando o diagnóstico de migrânea com aura prolongada. Não é possível inferir, da análise de nossos dados, se esse resultado é decorrente de viés ou se, na evolução natural da aura migranosa não tratada, um certo número de pacientes, eventualmente um número significativo deles, apresentam-na com duração maior do que 1 hora. Estudos que avaliassem a exata duração da aura através de calendários seriam fundamentais para elucidar esse aspecto.

Experimentos iniciais sobre a fisiopatologia da aura implicavam a redução do fluxo sanguíneo cerebral como o evento desencadeador desse processo^{8,9}. Lashley⁸, que sofria de migrânea, descreveu sua própria aura e calculou que o aumento do tamanho de sua aura visual se correlacionaria com um evento cortical que se espraiasse a uma velocidade de 2-3 mm/minuto. Leão¹⁰ demonstrou que um estímulo nocivo deflagrado no córtex cerebral de coelho desencadeava depressão da atividade neuronal que se alastraria a uma velocidade semelhante à predita por Lashley⁸. Assim, o evento inicial seria neuroquímico e, pela autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, cursaria também com oligoemia.

A aura migranosa pode estar associada a estado de hiperexcitabilidade cortical que envolva alguns aminoácidos, como o glutamato e o aspartato¹¹. Baixo nível de magnésio cerebral pode também estar envolvido, acentuando a responsividade de receptores de NMDA, que parecem se relacionar com o evento deflagrador da depressão alastrante, esse sim, o evento fisiopatológico correlacionado com a aura¹². Há, ainda, experimentos que correlacionam disfunções em canais de cálcio voltagem-dependentes, que regulam a liberação de serotonina, com o desencadeamento da aura. Funcionamento inadequado desses canais com diminuição da transmissão serotoninérgica poderia ser um dos eventos importantes¹³.

Pela fisiopatologia presumida da aura, que implica baixos níveis de magnésio como importante deflagrador do processo, a eficácia do sulfato de magnésio é um achado coerente¹⁴.

A clorpromazina, também eficaz nesse sintoma, é uma droga de conhecida ação antidopaminérgica. Estudos com tomografia por emissão de pósitrons demonstraram que, em doses terapêuticas, a clorpromazina ocupa entre 60% e 70% dos receptores D₂ no sistema nervoso central. Seu uso prolongado causa aumento desses sítios. Parece que o maior bloqueio dopaminérgico ocasionado pela clorpromazina se dá em vias meso-límbicas. Há particular efeito na substância reticular diretamente relacionada com quimiorreceptores, daí sua poderosa ação antiemética¹⁵. A neurotransmissão serotoninérgica exerce efeito modulatório sobre a transmissão dopaminérgica. A clorpromazina age, embora de maneira menos intensa, também nos receptores serotoninérgicos, além de atuar em receptores muscarínicos, histaminérgicos e noradrenérgicos¹⁶. Existem interações funcionais entre os sistema serotoninérgico e o dopaminérgico na região mesolímbica, pré-frontal e substância negra¹⁶. Baixo *turnover* de serotonina em migranosos parece reduzir a atividade da dopamina¹⁵.

A dipirona também foi estatisticamente superior ao placebo em sua ação sobre a aura. Essa ação possibilita algumas especulações, já que é achado não descrito na literatura. Pela eficácia dessa droga sobre os demais sintomas associados da migrânea (fotofobia, fonofobia e náuseas), achado que recentemente descrevemos¹⁷, nos parece certo que, a despeito de sua ação analgésica se dar principalmente a nível periférico, conforme demonstrado por diversos estudos¹⁸⁻²⁰, a dipirona possui ação central igualmente pronunciada. Assim, atuando sobre a permeabilidade de membrana e canais iônicos, atuando em aminoácidos excitatórios ou mesmo em receptores de NMDA, essa droga poderia exercer seu efeito sobre a cascata desencadeadora da aura, justificando seu efeito.

A despeito das dificuldades metodológicas em se avaliar clinicamente a aura, consideramos que nosso estudo claramente demonstra que algumas drogas disponíveis em nosso meio, além de sua ação

analgésica já conhecida, possuem atuação central, atuando também sobre um fenômeno inequivocamente neurológico e focal. Isso certamente possibilita especulações e teorias que podem contribuir para o melhor entendimento fisiopatológico da migrânea e, paralelamente, contribuir para um tratamento medicamentoso mais eficiente de seus portadores traduzindo-se, portanto, em benefícios teóricos e clínicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995;15:45-68.
2. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine: diagnosis and treatment. In Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in clinical practice*. Oxford: Isis Medical Media, 1998: 61-90.
3. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267:64-69.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders cranial neuralgia and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (Suppl 7):1-96.
5. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache in an emergency room. *São Paulo Medical Journal* 2000;118:58-62.
6. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Tratamento da cefaléia em uma unidade de emergência da cidade de Ribeirão Preto. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57:813-819.
7. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache* 2000; 40: 241-247.
8. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psych* 1941;46:331-339.
9. Wolff HG. Muscles of the head and neck as sources of headache and other pain. In Wolff HG. *Headache and other head pain*. New York: Oxford Univ Press, 1963:582-616.
10. Leão AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:359-390.
11. Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990;8:817-828.
12. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neuro Sci* 1995; 134: 9-14.
13. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28:791-798.
14. Welch KM, Barkley GL, Tepley N, et al. Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology* 1993; 43(suppl 3):21-25.
15. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Carney MW, Price JS. Mechanism of the -antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet* 1978; 22: 848-851.
16. Graef FG, Guimarães FS, Zuardi AW. Medicamentos antipsicóticos. In: Graef FG, Guimarães FS. *Fundamentos de psicofarmacologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000:69-92.
17. 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.
18. Ferreira SH. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nat New Biol* 1972;240:200-203.
19. Ferreira SH. A classification of peripheral analgesics based upon their mode of action. In Sandler M, Collins GM. *Migraine: spectrum of ideas*. Oxford: Oxford Univ Press, 1989:59-69.
20. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Correa FMA. Central and peripheral antialgesic action of aspirin-like drugs. *Eur J Pharmacol* 1978;53:39-48.