

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, COMPARATIVO ENTRE A ASSOCIAÇÃO DE CAFEÍNA, CARISOPRODOL, DICLOFENACO SÓDICO E PARACETAMOL E A CICLOBENZAPRINA, PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LOMBALGIA E LOMBOCIATALGIA AGUDAS

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND CLINICAL TRIAL, COMPARING THE COMBINATION OF CAFFEINE, CARISOPRODOL, SODIUM DICLOFENAC AND PARACETAMOL VERSUS CYCLOBENZAPRINE, TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE LOW BACK PAIN AND LUMBOISCHIALGIA.

REYNALDO JESUS GARCIA FILHO¹, MARCOS KORUKIAN², FRANCISCO PRADO EUGÊNIO DOS SANTOS², DAN CARAI MAIA VIOLA², EDUARDO BARROS PUERTAS³

RESUMO:

Objetivo: Testar eficácia e segurança da associação de diclofenaco, paracetamol, carisoprodol e cafeína, no tratamento da lombalgia e lombociatalgia agudas, comparadas à eficácia e segurança da ciclobenzaprina. **Desenho do estudo:** Ensaio clínico unicêntrico, randomizado, duplo-cego, comparativo. **Método:** As medicações foram administradas 3 vezes ao dia por um período de 7 dias. **Grupo estudado:** 108 pacientes com diagnóstico de lombalgia e lombociatalgia agudas nos últimos 7 dias foram randomizados, sendo 54 em cada grupo. **Desfecho:** Os critérios de eficácia primários selecionados para o estudo foram escala visual analógica para dor e questionário de Roland Morris, cujos resultados de antes e depois do tratamento foram comparados. Os secundários foram avaliação global do tratamento pelo paciente e pelo investigador e uso da medicação analgésica de resgate. Os critérios de segurança foram análise de tolerabilidade, interrupção da medicação por evento adverso e exames laboratoriais. **Resultado:** Não houve diferença estatística entre os grupos, em relação à eficácia, em nenhum dos desfechos analisados. Ambas as medicações mostraram-se seguras e toleráveis no tratamento da lombalgia e da lombociatalgia agudas. A análise estatística rigorosa mostrou diferença nos dois grupos apenas no que se refere aos eventos adversos, sendo mais frequentes no grupo que foi tratado com a ciclobenzaprina.

Descritores: Diclofenaco; Carisoprodol; Cafeína; Acetaminofen; Ensaios clínicos; Ensaios controlados aleatórios; Método duplo-cego; Dor lombar.

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy and safety of the combination of diclofenac, paracetamol, carisoprodol, and caffeine in the treatment of acute low back pain and lumboischialgia, compared to the efficacy and safety of cyclobenzaprine. **Study design:** Single-center, comparative, randomized, double-blind clinical trial. **Method:** Drugs were administered t.i.d. for a period of 7 days. **Study population:** 108 patients with a diagnosis of acute low back pain and lumboischialgia in the last 7 days were randomized, being included 54 patients in each group. **Endpoints:** The primary efficacy endpoints selected for the study were the pain visual analog scale and the Roland-Morris questionnaire, the results of which were compared before and after treatment. The secondary endpoints were the patient's and the investigator's overall assessment of the treatment, as well as the use of the analgesic rescue medication. The safety criteria were the tolerability analysis, the medication discontinuation due to adverse events, and laboratory tests. **Results:** There were no statistically significant differences among the groups regarding efficacy in any of the endpoints examined. Both medications have been shown to be safe and tolerable in the treatment of acute low back pain and lumboischialgia. The thorough statistical analysis revealed a difference between the two groups only concerning adverse events, which were more frequent in the group treated with cyclobenzaprine.

Keywords: Diclofenac; Carisoprodol; Caffeine; Acetaminophen; Clinical trial; Randomized controlled trials; Double-blind method; Low back pain.

INTRODUÇÃO

Os termos lombalgia aguda e lombociatalgia aguda mecânico-postural, idiopática ou não específica, são frequentemente usados para descrever uma condição clínica para a qual, em pelo menos 85% das vezes, é impossível estabelecer um diagnóstico específico. O assunto ganhou importância há pelo menos 20 anos e, apesar disso, continua a ser um dos mais controversos temas em medicina. Um artigo recentemente publicado na Revista Archives of Internal Medicine põe em cheque a real existência dessa entidade (low back pain) e pergunta se há estudos bem

desenhados e qualificados que respondam a essa questão⁽¹⁾. As dificuldades do estudo da dor lombar e de sua abordagem decorrem de vários fatores, dentre os quais: a inexistência de uma fidedigna correlação entre os achados clínicos e os de imagem; ser o segmento lombar innervado por uma difusa e entrelaçada rede de nervos, tornando difícil determinar com precisão o local de origem da dor, exceto nos acometimentos radículo-medulares; pelo fato das contraturas musculares, frequentes e dolorosas, não se acompanharem de lesão histológica demonstrável; e, por serem raramente cirúrgicas, há escassas e inadequadas informações quanto aos achados anatômicos e

Trabalho Realizado no Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

Endereço para correspondência: Rua Borges Lagoa 783 – 5º andar – Vila Clementino – 04038-031 – São Paulo – SP – Brasil – E-mail: rjesusgarcia.dot@epm.br

1. Professor Associado, Livre Docente do Departamento de Ortopedia e Traumatologia. Chefe da Disciplina de Ortopedia e do Setor de Ortopedia Oncológica.
2. Médico Assistente da Disciplina de Ortopedia.
3. Professor Associado, Livre Docente do Departamento de Ortopedia e Traumatologia. Chefe da Disciplina de Traumatologia e do Setor de Coluna.

Trabalho recebido em: 24/05/05 aprovado em 12/12/05

histológicas das estruturas possivelmente comprometidas, o que torna difícil a interpretação do fenômeno doloroso⁽²⁾.

A dor lombar constitui uma causa freqüente de morbidade e incapacidade, sendo sobrepujada apenas pela cefaléia na escala dos distúrbios dolorosos que afetam o homem. Por todo o mundo, de 60 a 80% das pessoas terão dor lombar durante a vida, e 2 a 5% terão em qualquer tempo determinado. Nos Estados Unidos, a lombalgia é um dos problemas que mais levam as pessoas a procurarem um médico, e é a causa mais comum de incapacidade abaixo dos 45 anos. O custo anual total em assistência médica e a perda de produtividade naquele país são de aproximadamente 100 bilhões de dólares. Entretanto, somente 10% dos pacientes são responsáveis por 90% do custo, colocando o manejo dessa doença dentre as primeiras preocupações na área de saúde⁽³⁾. Não existem estatísticas brasileiras a esse respeito.

A definição de lombalgia e lombociatalgia aguda é intolerância à atividade causada pela dor lombar e, às vezes, com reflexos nas pernas, com duração de menos de 3 meses. As causas mecânicas da dor lombar aguda incluem disfunção musculoesquelética e de estruturas ligamentares. A dor pode se originar dos discos e articulações intervertebrais, ligamentos e músculos. Geralmente tem bom prognóstico, se não estiver relacionada a causas secundárias, que são muito menos freqüentes⁽⁴⁾.

A maioria dos pacientes melhora apenas com tratamento sintomático para dor. De fato, cerca de 60% dos pacientes com dor lombar referem melhora da dor em 7 dias apenas com tratamento conservador, e a maioria melhora em até 1 mês. O tratamento medicamentoso de primeira linha consiste de analgésicos comuns, como o paracetamol e a dipirona, e de antiinflamatórios não esteroidais (AINE), incluindo a aspirina e o diclofenaco. Os relaxantes musculares são uma opção, embora não tenham se mostrado superiores aos AINE em diversos ensaios clínicos⁽⁵⁾.

Não há estudos clínicos grandes, placebo-controlados e bem desenhados que atestem qual o melhor tratamento para a lombalgia e a lombociatalgia agudas. Mas existem muitos estudos menores e controlados com os mais variados tipos de tratamento, desde o tratamento mais conservador possível, ou seja, onde não há nenhuma intervenção medicamentosa e nem repouso, até tratamentos agressivos, como a cirurgia. Podemos encontrar ensaios clínicos com qualquer dessas intervenções⁽⁵⁾.

- Tratamento farmacológico com analgésicos comuns, AINE, relaxantes musculares, analgésicos opióides, colchicina e antidepressivos;

- Tratamentos físicos, como manipulação espinhal, aplicação de agentes físicos e suas modalidades, estimulação elétrica neural transcutânea, uso de palmilhas nos calçados, uso de coletes lombares de sustentação, trações, biofeedback, injeções intra-articulares, injeções epidurais com esteróides, lidocaína e opióides e acupuntura;

- Alteração de atividade, como recomendações para evitar alguns tipos de exercícios por um período de tempo, repouso na cama e prática de exercícios corretivos.

No entanto, nenhum desses tratamentos se consagrou como sendo o tratamento de eleição, tampouco nenhum deles fora adotado pela comunidade científica como sendo o de primeira escolha. Uma das razões para isso é que a apresentação dos casos clínicos nos serviços de emergência se dá de forma muito heterogênea: cada caso é um caso, e o médico deve atentar para a história do paciente, seus sinais e sintomas e seu exame físico, a procura de rastros suspeitos de doenças mais graves, especialmente o câncer.

Uma das questões mais marcantes no tópico do uso de tratamento farmacológico para o controle da dor nos quadros de lombalgia e lombociatalgia agudas, era se os relaxantes musculares eram realmente eficazes; e se eram, qual deles era

melhor. Em 1983, Glassman e Soyka⁽⁶⁾ tentaram responder a essa pergunta, num estudo duplo-cego que envolveu 78 pacientes: metade recebeu ciclobenzaprina 40 mg ao dia, e a outra metade recebeu carisoprodol 1400 mg ao dia. Os autores concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, estabelecendo que os dois relaxantes musculares eram igualmente eficazes.

Surge aí outra pergunta: é melhor associar o AINE ao relaxante muscular ou usá-lo sozinho? Borenstein e col.⁽⁷⁾ realizaram um ensaio clínico aberto e randomizado, comparativo entre o naproxeno sozinho e associado à ciclobenzaprina, em pacientes com diagnóstico de lombalgia aguda e espasmo muscular. Concluiu que a associação de naproxeno com ciclobenzaprina foi mais eficaz no alívio da dor, de maneira estatisticamente significativa, que o naproxeno isolado.

Mais recentemente, foi estudado o papel dos antiinflamatórios inibidores seletivos da enzima COX-2⁽⁸⁾ e dos opióides para casos moderados a graves, associados ou não a analgésicos comuns^(9,10) sempre comparando com o tratamento farmacológico mais consagrado: o AINE.

A cafeína é uma metilxantina estruturalmente relacionada à teofilina. Parece ser um eficiente analgésico adjuvante e é freqüentemente usada como estimulante. É um potente inibidor competitivo da fosfodiesterase, a enzima responsável pela inativação do AMPc. Níveis intracelulares aumentados de AMPc, in vitro, funcionam como mediador das atividades celulares, como relaxamento da camada muscular e inibição da liberação de histamina pelos mastócitos. Além disso, a cafeína aumenta a permeabilidade ao cálcio no retículo sarcoplasmático e bloqueia competitivamente os receptores de adenosina⁽¹¹⁾. A cafeína tem aprovação do FDA na indicação analgesia, pois restou provado que a cafeína reduz a necessidade de analgésicos em 40%⁽¹²⁾. O carisoprodol é um relaxante muscular esquelético quimicamente relacionado ao meprobamato. É um eficaz agente adjuvante no tratamento dos distúrbios musculoesqueléticos agudos. Seu mecanismo de ação permanece obscuro, assim como de outros relaxantes musculares, embora já se saiba que em altas doses haja depressão dos reflexos polissinápticos e até dos monossinápticos. O carisoprodol tem aprovação do FDA na indicação adjuvante nos processos dolorosos musculoesqueléticos agudos⁽¹³⁾.

O diclofenaco é um AINE, com atividade analgésica, antiinflamatória e antipirética. Quimicamente, é um derivado do ácido fenilacético. Na prática clínica, tem indicação em vários processos, inflamatórios ou não, como artrite reumatóide, osteoartrose, espondilite anquilosante, cólica renal, cirurgias menores, trauma e dismenorréia. Tem sido utilizado em 94 países, no tratamento de 115 milhões de pessoas por mês. Nos últimos 12 anos, foi testado em 18.000 sujeitos de pesquisa em ensaios clínicos controlados e em 85.000 em ensaios abertos, em 12 países. O diclofenaco é um potente inibidor da atividade da ciclooxigenase, o que vai causar intensa redução da formação de prostaglandina, prostaciclina e tromboxano, todos mediadores da resposta inflamatória⁽¹⁴⁾.

O paracetamol é um agente analgésico e antipirético. O mecanismo de ação não é bem descrito, mas parece estar ligado à inibição da enzima prostaglandina-sintetase, a nível central. O fato do paracetamol não inibir a agregação plaquetária e não provocar reações adversas no trato gastrointestinal, o torna uma ótima opção para o controle da dor e febre em pacientes com contra-indicações formais ao uso de antiinflamatórios, como o ácido acetil-salicílico⁽¹⁵⁾.

A ciclobenzaprina é um relaxante muscular esquelético, indicada para espasmos musculares de etiologia musculoesquelética, acompanhados de dor aguda, tais como lombalgias, torcicolos, fibrosite, periartrite escapulo-umeral, cervicobraquialgias. Tem eficácia comparável à do carisoprodol. É estruturalmente relacionada aos antidepressivos tricíclicos e apresenta efeitos farmacológicos semelhantes, atuando no sistema nervoso central, mais precisamente no tronco cerebral⁽¹⁶⁾.

A associação de cafeína 30mg, carisoprodol 125mg, diclofenaco sódico 50mg e paracetamol 300mg está registrada no Ministério da Saúde com o nome Tandrilax desde outubro de 1979.

Nesse ensaio clínico foram testadas eficácia e segurança da associação de cafeína 30mg, carisoprodol 125mg, diclofenaco sódico 50mg e paracetamol 300mg para indicação em lombalgia e lombociatalgia agudas, comparada à eficácia e à segurança da ciclobenzaprina.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este ensaio clínico randomizado e duplo-cego foi conduzido no Pronto Socorro da Ortopedia, no Hospital São Paulo - UNIFESP-EPM, de acordo com as Boas Práticas Clínicas definidas pelo International Conference on Harmonization (ICH) e com a Declaração de Helsinque. O protocolo clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP e todos os pacientes incluídos deram seu consentimento por escrito antes de serem triados para o estudo.

Foram avaliados pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 54 anos, com queixa de lombalgia ou lombociatalgia nos últimos 7 dias, com exames laboratoriais e radiografia da coluna lombar normais. Foram excluídos da avaliação, pacientes com qualquer artropatia concomitante, história de trauma de qualquer natureza, dor intensa aos mínimos esforços e história de câncer ou perda significativa de peso nos últimos 3 meses. Foram excluídos, ainda, pacientes com história de cirurgia na coluna, doenças crônico-degenerativas, transplantados, com alterações no exame neurológico, epigastralgia ou história de gastrite e úlcera péptica, alérgicos a qualquer dos componentes das medicações em estudo ou que estivessem em tratamento para a lombalgia.

A etapa clínica se constituiu de 3 visitas. Na primeira visita, o paciente foi submetido à investigação clínica e foram solicitados exames laboratoriais (hemograma, creatinina, glicemia, TGO, TGP e atividade de protrombina) e o RX de coluna lombossacra. Foram randomizados na segunda visita os pacientes que apresentaram os exames de triagem dentro dos parâmetros de normalidade. Foram realizados no Laboratório AFIP, do Instituto de Psicobiologia da UNIFESP, com os certificados laboratoriais checados. A randomização foi gerada com permuta de blocos de 6 pacientes (3 em cada tratamento). A duração do tratamento foi de 7 dias, após os quais o paciente foi novamente avaliado e submetido aos mesmos exames clínicos de segurança.

Os critérios de eficácia primários selecionados para o estudo foram escala visual analógica para dor e o questionário de Roland Morris, cujos resultados de antes e depois do tratamento foram comparados. Os secundários foram avaliação global do tratamento pelo paciente e pelo investigador e o uso da medicação analgésica de resgate (paracetamol). Os critérios de segurança foram análise de tolerabilidade, a interrupção da medicação por evento adverso e os exames laboratoriais citados. Dados sobre reações adversas foram colhidos na visita 3 e no diário do paciente, que continha informações também a respeito do uso da medicação analgésica de resgate.

Uma primeira análise estatística foi realizada com base nos princípios da intenção de tratar (*Intention to Treat*), incluindo os pacientes que descontinuaram o tratamento. Esta análise foi utilizada para classificar o paciente como respondedor ou não respondedor. O teste do qui-quadrado foi aplicado para buscar diferenças entre os tratamentos estudados.

A segunda análise ficou restrita aos pacientes que completaram o tratamento ou aqueles que interromperam o tratamento por ineficácia, doença concomitante ou devido aos eventos adversos apresentados.

Os resultados foram analisados pelo programa Statistica versão 5.0 (StatSoft, Inc - Tulsa - USA) adotando-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha = 5\%$) e fazendo-se o devido ajuste quando necessário. A avaliação compreendeu uma descrição da população do estudo, análises clínicas subjetivas e objeti-

vas. Os dados biodemográficos e clínicos foram investigados e foram verificados quanto à elegibilidade de todos os pacientes. Desvios da normalidade e homogeneidade foram anotados e modificações apropriadas para comparações estatísticas foram realizadas. As variáveis qualitativas (nominais) estão representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%). As quantitativas (ordinais) estão representadas por média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo.

A aplicação do questionário de qualidade de vida Roland-Morris gera 24 domínios – capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. A análise da evolução nestes 24 aspectos foi realizada por meio da Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas em um fator, quando da confirmação da normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors) e da homogeneidade dos dados (teste de Levene). Testes não-paramétricos de Wilcoxon e Mann-Whitney foram aplicados, após ajuste no nível de significância (α), caso as condições para o uso da ANOVA não tenham sido satisfeitos, mesmo após a técnica da transformação dos dados.

Para a avaliação da dor pela Escala Visual Analógica (EVA) foi utilizada ANOVA para medidas repetidas em um fator, após ser verificada a normalidade e a homogeneidade das variâncias. Caso a homogeneidade das variâncias não tenha sido observada, os testes não-paramétricos de Wilcoxon e Mann-Whitney foram aplicados e o nível de significância (α) ajustado. A alteração efetiva entre a primeira e a última visita foi comparada utilizando testes não-paramétricos nas seguintes variáveis: severidade da doença (avaliação do investigador), melhora global – eficácia (avaliação do investigador) e avaliação global pelo paciente – melhora global, trabalho, vidas social e doméstica.

A ANOVA foi utilizada para definir se houve ou não diferenças entre os tratamentos quanto à avaliação global na opinião do investigador e do paciente, medida pela Escala Visual Analógica.

Definida a frequência de pacientes que necessitaram de paracetamol como medicação de resgate, o teste do qui-quadrado/Fisher foi aplicado. As variáveis do exame físico, incluindo os sinais vitais, foram analisadas pela ANOVA.

Todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose das medicações previstas no protocolo serão incluídos na análise de tolerabilidade. A tolerabilidade foi estudada pela frequência dos eventos adversos e sua relação com a medicação. Todos os eventos adversos reportados foram analisados quanto a sua frequência, intensidade e relação causal.

RESULTADOS

Cento e oito pacientes com lombalgia ou lombociatalgia agudas foram randomizados para o ensaio, sendo 54 no grupo da associação (T) e 54 no grupo da ciclobenzaprina (C). Dos 108 pacientes incluídos, 98 foram incluídos na análise de eficácia. As causas de drop out foram eventos adversos (6), perda de acompanhamento (5), decisão do paciente pela saída do estudo (2), violação do protocolo (2), falta de eficácia (1) e um paciente foi desconsiderado por razões administrativas. Todos os pacientes mencionados acima receberam pelo menos uma dose das medicações em estudo e por este motivo foram incluídos na análise de tolerabilidade (108 pacientes).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento em relação às características biodemográficas (Tabela 1). Os sinais vitais e o exame físico basal também não mostraram diferenças significativas entre os grupos.

ANÁLISE DE EFICÁCIA

A avaliação da dor observada pela EVA mostrou uma evolução estatisticamente significativa para os dois tratamentos ($F = 220,52 - p < 0,000001$), mas sem diferença entre eles ($F = 1,17 - ns$) (Tabela 2 – Figura 1).

A dor também foi avaliada pelo Questionário de Roland-Morris. No grupo da associação, os pacientes passaram de 15,5 para 6,1 em média no resultado do questionário, e no grupo da ciclobenzaprina observamos a redução de 15,4 para 7,3. A evolução foi significativa para os dois tratamentos ($F = 171,57 - p < 0,000001$), sem no entanto estabelecer diferença entre eles ($F = 0,36 - ns$) (Tabela 3- Figura 2).

A avaliação global dos tratamentos na opinião do médico e do paciente não diferiu entre os dois tratamentos (Médico: $U = 1066,5 - ns$ / Paciente: $U = 1127,5 - ns$) (Figura 3). Poucos pacientes referiram estar tomando a medicação de resgate no dia anterior à visita final (Tabela 4).

A evolução dos sinais vitais e do exame físico final não mostrou alterações e diferenças entre os tratamentos. A única exceção se fez quanto à frequência cardíaca que sofreu um aumento significativo ($F = 4,85 - p < 0,05$), principalmente no grupo que recebeu ciclobenzaprina ($F = 4,93 - p < 0,05$) (Tabela 5).

Análise de Tolerabilidade
A análise de tolerabilidade foi realizada em todos os pacientes (108). O investigador considerou que 77,7% dos pacientes que receberam

	Associação de cafeína, carisoprodo, diclofenaco sódico e paracetamol	CICLOBENZAPRINA	Teste
IDADE (anos)	N = 50	N = 48	t' não pareado de Student
• Média ± Desvio padrão	37,5 ± 9,3	36,5 ± 9,4	
• Mediana	38,5	35,0	
• Mínimo - Máximo	19 - 54	18 - 54	t = 0,52 - ns
SEXO	N = 50	N = 48	$\chi^2_1 = 0,03 - ns$
• Masculino	22 (44,0)	21 (43,8)	
• Feminino	28 (56,0)	27 (56,2)	
RAÇA	N = 50	N = 48	brancos vs outros
• Branco	35 (70,0)	36 (75,0)	
• Oriental	2 (4,0)	-	
• Negro	6 (12,0)	2 (4,2)	$\chi^2_1 = 1,46 - ns$
• Pardo	7 (14,0)	10 (20,8)	

Tabela 1 - Dados Biodemográficos

	Associação de cafeína, carisoprodo, diclofenaco sódico e paracetamol		CICLOBENZAPRINA	
	DIA 0	DIA 7	DIA 0	DIA 7
AVALIAÇÃO DA DOR	N = 50	N = 50	N = 48	N = 48
• Média ± Desvio padrão	7,9 ± 1,9	2,9 ± 3,0	8,1 ± 1,6	3,6 ± 3,2
• Mediana	8,0	2,0	8,0	4,0
• Mínimo - Máximo	0 - 10	0 - 10	5 - 10	0 - 10

ANOVA: Efeito Medicamento: $F = 1,17 - ns$

Efeito Tempo de Tratamento: $F = 220,52 - p < 0,000001$

Tabela 2 - Avaliação da dor - EVA

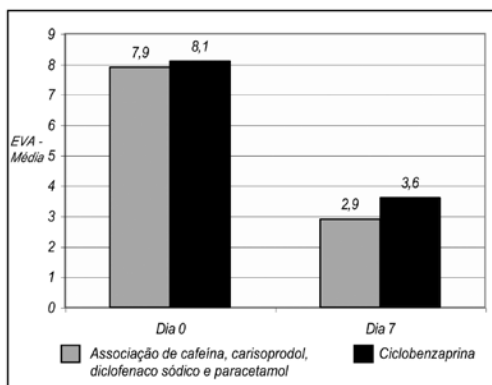


Figura 1 - Avaliação da dor - EVA

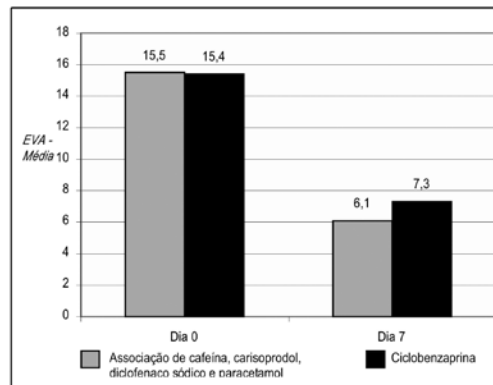


Figura 2 - Avaliação da dor - Questionário de Roland Morris

	Associação de cafeína, carisoprodo, diclofenaco sódico e paracetamol		CICLOBENZAPRINA	
	DIA 0	DIA 7	DIA 0	DIA 7
AVALIAÇÃO DA DOR	N = 50	N = 50	N = 48	N = 48
• Média ± Desvio padrão	15,5 ± 4,8	6,1 ± 5,7	15,4 ± 4,9	7,3 ± 6,9
• Mediana	16,5	4,5	16,5	5,0
• Mínimo - Máximo	5 - 23	0 - 18	4 - 22	0 - 23

ANOVA: Efeito Medicamento: $F = 0,36 - ns$

Efeito Tempo de Tratamento: $F = 171,57 - p < 0,000001$

Tabela 3 - Avaliação da dor - Questionário de Roland Morris

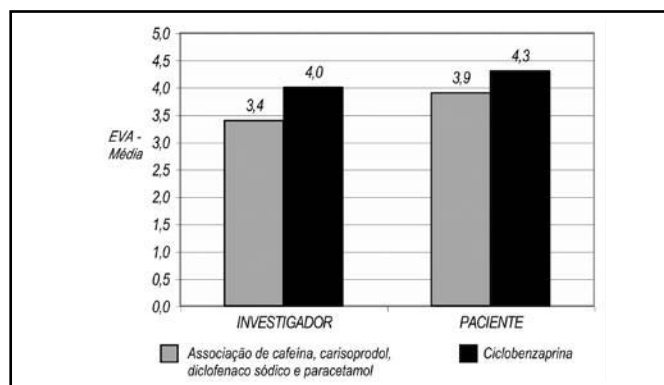


Figura 3 - Avaliação Global do Tratamento

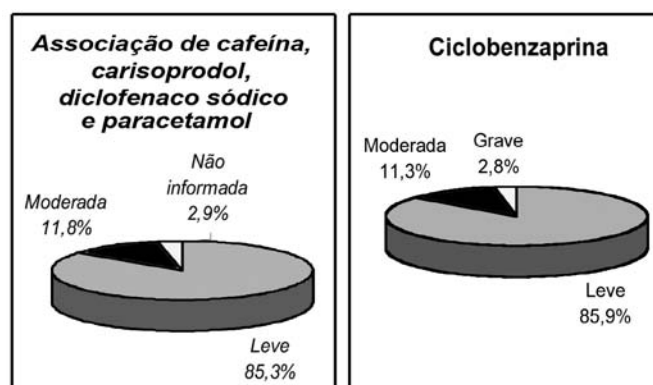


Figura 4 - Intensidade dos eventos adversos

*Associação de cafeína, carisoprodo, diclofenaco sódico e paracetamol apresentaram tolerabilidade excelente ou boa. No grupo que recebeu ciclobenzaprina, o índice foi de 75,8% - sem diferença entre os tratamentos (Tabela 6). Apesar desta avaliação do médico, verificamos que um número superior e significativo de pacientes do grupo da ciclobenzaprina, referiu pelo menos um evento adverso ($p < 0,05$).

Considerando apenas os eventos adversos relacionados à medicação, este fator também é observado, com 57,7% dos pacientes do grupo da ciclobenzaprina referindo evento adverso contra 33,3% dos pacientes do grupo da associação ($p < 0,05$) (Tabelas 7 e 8). Embora

tenham sido referidos 34 eventos com a associação e 71 com ciclobenzaprina, a maioria deles foi de intensidade leve (Tabela 9 - Figura 4). Observou-se um número estatisticamente superior de pacientes referindo boca seca ($P = 0,0018$), sonolência ($P = 0,0002$) e tonturas ($P = 0,0014$) no grupo da ciclobenzaprina. Os exames de hemograma e bioquímica não evidenciaram alterações significativas em seus resultados.

DISCUSSÃO

A lombalgia e a lombocia- talgia continuam sendo um problema de saúde pública e um problema do consultório dos clínicos, reumatologistas e ortopedistas. Vários medicamentos são indicados para seu tratamento, mas ainda não há consenso.

Na tentativa de analisar a eficácia de um antiinflamatório associado a um relaxante muscular e um analgésico, desenhamos um estudo comparativo estudando os efeitos produzidos por cada um dos medicamentos nos sintomas dos pacientes, além de avaliar a tolerabilidade aos medicamentos.

No desenho do estudo, procuramos minimizar as variáveis que estão envolvidas na lombalgia e analisar apenas os sinais e sintomas que pudessem ser comparados estatisticamente objetivando a comparação entre os dois medicamentos.

A ausência de causas anatômicas identificáveis pelos exames de imagem, que possam ser consideradas como causadoras das lombalgias é também um fator que dificulta os estudos. Hoje em dia com a ressonância magnética temos encontrado com maior frequência, alterações anatômicas que poderiam explicar alguns casos de lombalgia. No entanto, a ressonância magnética não é exame indicado nos pacientes que apresentam um quadro de lombalgia aguda, principalmente quando estamos frente a uma queixa esporádica, sem causa aparente e geralmente um episódio isolado.

O paciente com lombalgia aguda apresenta como característica importante a melhora em poucos dias, desde que adequadamente medicado. Nosso objetivo é encontrar o tratamento clínico que mais rapidamente e de maneira mais eficiente diminua os sintomas e permita ao paciente, retornar a suas atividades diárias.

Nos últimos anos o tratamento mais utilizado é associação de um analgésico com um antiinflamatório não hormonal e com um relaxante muscular. No entanto, a dúvida entre a associação do relaxante muscular com o antiinflamatório ou a utilização do antiinflamatório isoladamente

	Associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol	CICLOBENZAPRINA	Teste de Fisher
O paciente fez uso de paracetamol nas últimas 24h antes da visita final ?	N = 50	N = 48	P = 0,22 - ns
• Sim	3 (6,0)	6 (12,5)	
• Não	47 (94,0)	42 (87,5)	

Tabela 4 - Uso da Medicação de resgate

	Associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol		CICLOBENZAPRINA	
	DIA 0	DIA 7	DIA 0	DIA 7
PA SISTÓLICA (mmHg)	N = 50	N = 50	N = 47	N = 48
• Média ± Desvio padrão	123,3 ± 10,3	124,7 ± 13,4	123,9 ± 10,9	121,1 ± 12,2
• Mediana	120,0	125,0	125,0	120,0
• Mínimo - Máximo	100 - 143	100 - 160	97 - 145	92 - 147
PA DIASTÓLICA (mmHg)	N = 50	N = 50	N = 47	N = 48
• Média ± Desvio padrão	81,9 ± 9,3	81,5 ± 10,7	81,6 ± 10,4	78,7 ± 9,9
• Mediana	80,0	80,0	80,0	80,0
• Mínimo - Máximo	50 - 100	60 - 116	59 - 100	60 - 100
FREQUÊNCIA CARDÍACA (bat/min)	N = 50	N = 50	N = 47	N = 48
• Média ± Desvio padrão	75,9 ± 12,4	78,0 ± 15,3	78,8 ± 10,4	85,9 ± 14,6
• Mediana	74,5	73,0	76,0	82,5
• Mínimo - Máximo	55 - 120	56 - 147	62 - 109	68 - 128
FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (resp/min)	N = 50	N = 50	N = 47	N = 48
• Média ± Desvio padrão	18,6 ± 3,3	19,0 ± 2,9	19,0 ± 3,2	18,5 ± 3,2
• Mediana	20,0	20,0	20,0	20,0
• Mínimo - Máximo	10 - 24	12 - 24	11 - 24	12 - 24
TEMPERATURA (°C)	N = 50	N = 50	N = 47	N = 48
• Média ± Desvio padrão	36,4 ± 0,5	36,4 ± 0,4	36,3 ± 0,5	36,5 ± 0,5
• Mediana	36,4	36,4	36,4	36,5
• Mínimo - Máximo	35 - 37,2	35 - 37,4	34,9 - 37,2	35,4 - 37,2
PESO (kg)	BASAL - N = 50	N = 50	BASAL - N = 48	N = 48
• Média ± Desvio padrão	68,2 ± 14,0	68,7 ± 13,7	70,5 ± 13,5	70,9 ± 13,0
• Mediana	67,0	67,5	68,5	69,5
• Mínimo - Máximo	40 - 98	44 - 98	49 - 114	49 - 114

Tabela 5 - Sinais Vitais

	Associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol	CICLOBENZAPRINA	Teste
• Excelente	26 (48,1)	26 (48,1)	Excelente vs Boa vs Regular + Má $\chi^2_2 = 0,02 - ns$
• Boa	16 (29,6)	15 (27,8)	
• Regular	7 (13,0)	6 (11,1)	
• Má	3 (5,6)	4 (7,4)	
• Não avaliado	2 (3,7)	3 (5,6)	
TOTAL	54	54	

Tabela 6 - Avaliação Global de Tolerabilidade - Opinião do Investigador

	Associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol	CICLOBENZAPRINA	Teste
• Não	31 (57,4)	17 (31,5)	Sim vs Não $\chi^2_1 = 6,13$ p<0,05
• Sim	21 (38,9)	34 (63,0)	
• Desconhecido	2 (3,7)	3 (5,6)	
TOTAL	54	54	

Tabela 7 - Número de pacientes com pelo menos um evento adverso

segue sem ser respondida. Realizamos o estudo comparativo duplo cego, entre dois produtos, a associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol com a ciclobenzaprina. Estudamos neste ensaio clínico a eficácia dos medicamentos, assim como a segurança de ambos os produtos. Realizamos ainda o estudo comparativo entre os grupos na tentativa de comparar um com outro grupo de medicamentos. Iniciamos o estudo com 108 pacientes, mas foram excluídos seis (5,5%) devido a efeitos adversos e dez (9,2%) por causas administrativas diversas. Os seis pacientes que apresentaram efeitos adversos receberam apenas uma dose do medicamento e foram analisados apenas no que se refere à tolerabilidade. Os sintomas desapareceram com a suspensão da medicação, sem necessidade de tratamentos adicionais. Os dois grupos estudados não mostraram diferenças quanto aos dados biodemográficos o que era esperado em um estudo duplo cego, realizado no pronto socorro de um hospital geral. Os dois grupos foram homogêneos e permitem uma comparação adequada.

No exame físico avaliamos a aparência geral, a pele, o sistema respiratório, o coração, as extremidades e outros sinais e sintomas gerais. Não houve diferença entre o pré e pós-tratamento e não houve diferenças entre os dois grupos de tratamento. Quando avaliamos os sinais vitais, encontramos os dois grupos com o mesmo comportamento no que se refere à pressão arterial, à frequência respiratória, à temperatura e ao peso corporal. No entanto ao analisarmos a frequência cardíaca, notamos que houve um aumento significativo nos dois grupos. No grupo que utilizou ciclobenzaprina, este aumento foi maior, mas com diferença não significativa se comparado ao aumento da

frequência cardíaca em relação ao grupo com a Associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol. Ao analisarmos a tolerabilidade dos grupos, incluímos todos os pacientes, mesmo aqueles que não terminaram o estudo,

mas que haviam recebido pelo menos uma dose da medicação. Consideramos a tolerabilidade ao medicamento excelente ou boa em 77.7% dos pacientes que receberam Associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol e em 75.8% dos pacientes que receberam a ciclobenzaprina. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Se analisarmos o número de pacientes que apresentou pelo menos um evento adverso, encontramos o grupo que recebeu a ciclobenzaprina com um número significativamente maior de eventos adversos do que o grupo que recebeu Associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol. Houve também diferença significativa quando comparamos os dois grupos no que se refere aos eventos adversos relacionados à medicação. Salientamos, no entanto, que esses efeitos foram de intensidade leve, mas foram observados pelos pacientes e por nós analisados. Entre esses eventos, relatados no grupo que fez uso da ciclobenzaprina encontramos a queixa de boca seca, sonolência e tonturas como sendo os relatados com maior frequência.

Exames laboratoriais não mostraram alterações dignas de nota com a utilização do tratamen-

	Associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol	CICLOBENZAPRINA	Teste
• Não	33 (61,1)	20 (37,0)	Sim vs Não $\chi^2_1 = 5,66$ $p < 0,05$
• Sim	18 (33,3)	31 (57,4)	
• Desconhecido	3 (5,6)	3 (5,6)	
TOTAL	54	54	

Tabela 8 - Número de pacientes com pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento recebido

Eventos adversos	Associação de cafeína, carisoprodol, diclofenaco sódico e paracetamol				CICLOBENZAPRINA			
	L	M	G	N	L	M	G	N
Alergia	-	1 (2,9)	-	-	-	-	-	-
Alteração sensibilidade	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Azia	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Barriga inchada	1 (2,9)	-	-	-	-	-	-	-
Boca amarga	-	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-
Boca seca	2 (5,9)	1 (2,9)	-	-	14 (19,7)	1 (1,4)	-	-
Cefaléia	-	-	-	1 (2,9)	3 (4,2)	1 (1,4)	-	-
Cólica	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Constipação	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Diarréia	1 (2,9)	-	-	-	-	-	-	-
Dor de barriga	1 (2,9)	-	-	-	-	-	-	-
Dor de estomago	3 (8,8)	-	-	-	2 (2,8)	-	-	-
Epigastria	4 (11,8)	1 (2,9)	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
Epistaxe	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Equimose	1 (2,9)	-	-	-	-	-	-	-
Gastralgia	2 (5,9)	-	-	-	-	-	-	-
Insônia	1 (2,9)	-	-	-	-	-	-	-
Mialgia	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Moleza	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Náusea	3 (8,8)	-	-	-	4 (5,6)	-	-	-
Obstipação intestinal	1 (2,9)	-	-	-	-	-	-	-
Queimadura	3 (8,8)	1 (2,9)	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Sede	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Sonolência	4 (11,8)	-	-	-	16 (22,5)	3 (4,2)	1 (1,4)	-
Taquicardia	-	-	-	-	1 (1,4)	1 (1,4)	-	-
Tontura	-	-	-	-	7 (9,9)	1 (1,4)	1 (1,4)	-
Tremor	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Vertigem	-	-	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Vômitos	2 (5,9)	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	29 (85,3)	4 (11,8)	-	1 (2,9)	61 (85,9)	8 (11,3)	2 (2,8)	-

L: Leve M: Moderada G: Grave N: Não informada

Tabela 9 - Intensidade dos Eventos Adversos (% total de eventos)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham I, Killackey-Jones B. Lack of evidence-based research for idiopathic low back pain. Arch Intern Med. 2002; 162:1442-4.
- Brazil AV, Ximenes AC, Radu AS, et al. Diagnóstico e tratamento das lombalgias e lombociatalgias. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes, 2001 [online]. Available from: http://www.amb.org.br/projeto_diretrizes/100_diretrizes/LOMBALGI.PDF [Accessed 2005 Feb 21].
- Rosenthal M. Lombalgia aguda. 2000. Quackwatch database [online]. Available from: <http://www.geocities.com/quackwatch/lbp.html> [Accessed 2005 Feb 21].
- New Zealand Acute Low Back Pain Guide, incorporating the Guide to Assessing Psychosocial Yellow Flags in Acute Low Back Pain. © Accident Compensation Corporation 2004. New Zealand Guidelines Group. Available from: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?guidelineCatID=32&guidelineID=72 [Accessed 2005 Feb 21].
- Guideline from National Guideline Clearinghouse. Available from: http://www.neuroland.com/spine/lbp_guideline.htm. [Accessed 2005 Feb 21].
- Rollings JM, Glassman JM, Soyka JP. Management of acute musculoskeletal conditions - thoracolumbar strain or sprain: A double-blind evaluation comparing the efficacy and safety of carisoprodol with cyclobenzaprine hydrochloride. Curr Ther Res. 1983; 34: 917-28.
- Borenstein DG, Lacks S, Wiesel SW. Cyclobenzaprine and naproxen versus naproxen alone in the treatment of acute low back pain and muscle spasm. Clin Ther. 1990; 12:125-31.
- Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2 selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine. 2000;25: 1579-85.
- Innes GD, Croskerry P, Worthington J, Beveridge R, Jones D. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. J Emerg Med. 1998; 16:549-56.
- Palangio M, Morris E, Doyle RT Jr, Dornseif BE, Valente TJ. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination oxycodone and acetaminophen in the treatment of moderate or severe acute low back pain. Clin Ther. 2002; 24:87-99.
- Drugdex editorial staff. Caffeine (Drug Evaluation). In: Hutchison TA, Shahan DR, Anderson ML, editors. DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (edition expires 2003)
- Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. JAMA 1984; 251:1711-8.
- Drugdex editorial staff: Carisoprodol (Drug Evaluation). In: Hutchison TA, Shahan DR, Anderson ML, editors. DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (edition expires 2003)
- Drugdex editorial staff: Diclofenac (Drug Evaluation). In: Hutchison TA, Shahan DR, Anderson ML, editors. DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (edition expires 2003)
- Drugdex editorial staff: Acetaminophen (Drug Evaluation). In: Hutchison TA, Shahan DR, Anderson ML, editors. DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (edition expires 2003)
- Drugdex editorial staff: Cyclobenzaprine (Drug Evaluation). In: Hutchison TA, Shahan DR, Anderson ML, editors. DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (edition expires 2003)

to em nenhum dos grupos. Concluímos, portanto, que a análise estatística rigorosa mostrou diferença nos dois grupos apenas no que se refere aos eventos adversos, sendo mais frequentes no grupo que foi tratado com a ciclobenzaprina. Ambos os medicamentos foram eficientes no controle da

queixa do paciente e foram bem tolerados, sem alterações significativas no exame físico ou nos exames laboratoriais.

CONCLUSÃO

Observamos que os dois medicamentos promoveram uma redução significativa da dor lombálgica, provocando alguns eventos adversos, mas, na grande maioria, totalmente toleráveis.

Os medicamentos envolvidos na pesquisa mostraram-se seguros pois provocaram poucas alterações clinicamente significativas nos exames laboratoriais.

Agradecimentos

Os autores agradecem à equipe do Laboratório AFIP e ao Pronto Socorro de Ortopedia do Hospital São Paulo pelo suporte na condução deste estudo e ao Aché Laboratórios Farmacêuticos pelo patrocínio.