

**ADRIANA DE SOUZA RAMACCIOTTI**

**DIPIRONA NAS CRISES DE CEFALÉIAS PRIMÁRIAS**

Tese apresentada à  
Universidade Federal de São  
Paulo - Escola Paulista de  
Medicina para obtenção do título  
de Mestre em Ciências.

**São Paulo**

**2007**

**ADRIANA DE SOUZA RAMACCIOTTI**

**DIPIRONA NAS CRISES DE CEFALÉIAS PRIMÁRIAS**

Tese apresentada à  
Universidade Federal de São  
Paulo - Escola Paulista de  
Medicina para obtenção do título  
de Mestre em Ciências.

**ORIENTADOR:**

Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

**CO-ORIENTADOR:**

Prof. Bernardo Garcia de  
Oliveira Soares

**São Paulo**

**2007**

Ramacciotti, Adriana de Souza

**Dipirona nas Crises de Cefaléias Primárias** / Adriana de Souza  
Ramacciotti -- São Paulo, 2007.  
xvi, 73f.

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

Título em inglês: Dipyrrone for acute primary headaches – a systematic review.

1. Dipirona. 2. Cefaléia. 3. /tratamento 4. Revisão [Tipo de Publicação] 5. /sistemática

**Universidade Federal de São Paulo**  
**Escola Paulista de Medicina**  
**Departamento de Medicina**

Prof. Titular e Chefe da Disciplina de Urgência: Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

**ADRIANA DE SOUZA RAMACCIOTTI**

**DIPIRONA NAS CRISES DE CEFALÉIAS PRIMÁRIAS**

Banca Examinadora

Titulares:

Prof. Dr. Deusvenir de Souza Carvalho

Prof. Dr. Getúlio Daré Rabello

Prof. Dr. José Luiz Dias Gherpelli

Suplente:

Prof. Dra. Suzanmeire Negro Minatti

Aprovada em: 28/11/2007

## Dedicatória

*A meus pais, Caio e Thais Ramacciotti, companheiros incansáveis do dia-a-dia, exemplo de amor e proteção.*

*A Francisco Cândido Xavier, por sua amizade, dedicação e amor a meus pais.*

*A Rolando Mário Ramacciotti, avô muito amado e porto-seguro espiritual, sempre.*

*A Paulo de Tarso Ramacciotti, colega, tio e segundo pai.*

*A Fábio e César, irmãos queridíssimos, e Mirela, Érika, Danilo e Cassiano.*

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah, pela oportunidade.

Ao Bernardo Garcia de Oliveira Soares, pela dedicação e co-autoria na revisão sistemática da Cochrane.

Ao grupo de revisão The Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, em especial Rebecca N Gray e Douglas McCrory, pela dedicação e constância na elaboração desta revisão sistemática.

À equipe da pós-graduação do departamento de Medicina Interna e Terapêutica e do Centro Cochrane do Brasil, em especial Davi Leite da Silva, Mauro Ishioka e Anderson Anacleto.

Ao Prof. Dr. Deusvenir de Souza Carvalho pela grande ajuda.

Aos autores Marcelo Bigal, José G. Speciali, Pablo Martinez e Nelson Hamerschlak e à Boehringer Ingelheim (responsável pela publicação do estudo de Pablo Martinez) por responderem aos nossos *e-mails*.

## **Agradecimento**

À Campanha Nacional de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior (Capes), pelo apoio financeiro.



## **Epígrafe**

*[o sol] parecia um tesouro de forças repartidas por Deus, sobre todas as criaturas, em partes iguais.*

*(...) O homem no lar, o pássaro no ninho, o coelho em sua luta, a árvore sobre as raízes e a flor no caule recebiam do céu a mesma parcela de luz e calor, evidenciando a justiça que governa todos os seres e todas as coisas.*

(Francisco Cândido Xavier/Inês de Castro, 2006)

## Sumário

Resumo.....	XV
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos.....	2
2 MÉTODOS.....	3
2.1 Critérios de inclusão.....	3
2.1.1 Tipos de estudo.....	3
2.1.2 Tipos de participantes.....	3
2.1.3 Tipos de intervenções.....	4
2.1.4 Tipos de desfechos.....	5
2.2 Critérios de exclusão.....	6
2.3 Estratégia de busca dos estudos.....	6
2.3.1 Busca eletrônica.....	6
2.3.2 Verificação das referências dos estudos avaliados.....	8
2.3.3 Contato com autores e com indústrias farmacêuticas.....	8
2.4 Seleção dos estudos.....	9
2.5 Avaliação da qualidade dos estudos.....	9
2.6 Extração dos dados.....	10
2.7 Análise dos dados.....	10
2.7.1 Dados dicotômicos.....	10
2.7.2 Dados contínuos.....	11
2.7.3 Estudos cruzados.....	12
2.7.4 Análise de subgrupo.....	13
2.7.5 Heterogeneidade.....	13
2.7.6 Viés de publicação.....	13
3 RESULTADOS DA BUSCA.....	14
3.1 Descrição dos estudos.....	14
3.1.1 Desenho do estudo.....	14
3.1.2 Local.....	14
3.1.3 Participantes.....	14
3.1.4 Intervenções.....	15

3.1.5 Desfechos.....	15
3.2 Qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	15
3.2.1 Randomização.....	15
3.2.2 Cegamento.....	16
3.2.3 Perdas.....	16
3.2.4 Pontuação de Jadad.....	16
4 RESULTADOS.....	17
4.1. Dipirona via oral na cefaléia do tipo tensional episódica (um estudo)....	17
4.1.1 Efetividade.....	17
4.1.1.1 Dipirona versus Placebo.....	17
4.1.1.2 Dipirona: 1 g versus 0,5 g.....	26
4.1.1.3 Dipirona versus ácido acetilsalicílico.....	32
4.1.2 Segurança.....	40
4.2 Dipirona via endovenosa na cefaléia do tipo tensional episódica (um estudo).....	44
4.2.1 Efetividade.....	44
4.2.1.1 Dipirona versus placebo.....	44
4.2.2 Segurança.....	49
4.3.3 Dipirona via endovenosa na migrânea (dois estudos).....	49
4.3.3.1 Efetividade. ....	50
4.3.3.1.1 Dipirona versus placebo.....	50
4.3.3.1.2 Dipirona versus clorpromazina/ sulfato de magnésio.....	59
4.3.3.2 Segurança.....	62
5 DISCUSSÃO.....	64
6 CONCLUSÃO .....	67
6.1. Implicações para a prática.....	67
6.2. Implicações para pesquisa.....	67
7 ANEXO.....	69
8 REFERÊNCIAS.....	70
Abstract	
Apêndice	
Bibliografia consultada	

## Lista de figuras

Figura 1. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo/Alívio da dor após 30 minutos.....	19
Figura 2. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo/Alívio da dor após 1 hora.....	20
Figura 3. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo/Alívio da dor após 2 horas.....	21
Figura 4. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo/Uso de outra medicação.....	23
Figura 5. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo/Não satisfação com o tratamento.....	25
Figura 6. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g/Alívio da dor após 30 minutos.....	27
Figura 7. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g/Alívio da dor após 1 hora.....	28
Figura 8. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g/Alívio da dor após 2 horas.....	29
Figura 9. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g/Uso de outra medicação.....	30
Figura 10. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g/Não satisfação com o tratamento.....	31
Figura 11. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g/Alívio da dor após 30 minutos.....	33
Figura 12. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g/Alívio da dor após 1 hora.....	34
Figura 13. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g/Alívio da dor após 2 horas.....	35
Figura 14. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g/Uso de outra medicação.....	37
Figura 15. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g/Não satisfação com o tratamento.....	39

Figura 16. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo/Número de pacientes com efeitos colaterais relacionados à droga.....	41
Figura 17. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g/Número de pacientes com efeitos colaterais relacionados à droga.....	42
Figura 18. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g/Número de pacientes com efeitos colaterais relacionados à droga.....	43
Figura 19. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo/Não alívio completo da dor após 30 minutos...	45
Figura 20. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo/Não alívio completo da dor após 1 hora.....	46
Figura 21. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo/Não melhora da cefaléia após 30 minutos.....	47
Figura 22. Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo/Não melhora da cefaléia após 1 hora.....	48
Figura 23. Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo/Não alívio completo da dor após 30 minutos.....	51
Figura 24. Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo/Não alívio completo da dor após 1 hora.....	52
Figura 25. Migrânea - Dipirona 1g via endoven54osa versus placebo/Não melhora da cefaléia após 30 minutos.....	53
Figura 26. Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo/Não melhora da cefaléia após 1 hora.....	54
Figura 27. Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo/Persistência da aura após 30 minutos.....	56
Figura 28. Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo/Persistência da aura após 1 hora.....	58
Figura 29 Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus clorpromazina endovenosa 5 mL/kg/Persistência da aura após 30 minutos.....	60
Figura 30. Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus sulfato de magnésio 1g via endovenosa/Persistência da aura após 30 minutos.....	61
Figura 31. Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo/Número de pacientes com efeitos colaterais.....	63

## **Lista de quadros**

Quadro 1 – Características dos estudos incluídos.....	69
---	----

## Lista de abreviaturas e símbolos

<b>EMBASE</b>	Excerpta Medica Database
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-americano em Ciências da Saúde
<b>MEDLINE</b>	Medical Literature Retrieval System
<b>NNT</b>	Número necessário para tratar
<b>NNH</b>	Número necessário para causar dano
<b>N</b>	Número total de participantes
<b>n</b>	Número de participantes por grupo
<b>g</b>	Gramas

## RESUMO

**Introdução:** A dipirona é usada no tratamento de pessoas com cefaléia em muitos países, mas é proibida em outros (especialmente nos Estados Unidos e no Reino Unido) devido a sua associação com discrasias sangüíneas potencialmente fatais, como a agranulocitose. **Objetivos:** Determinar a efetividade e a segurança da dipirona no tratamento de adultos e crianças com crise de cefaléia primária. **Métodos:** Realizou-se busca abrangente nas principais bases de dados (The Cochrane Pain, Palliative & Supportive Care Trials Register; Cochrane Central Register of Controlled Trials; MEDLINE; entre outras) e nas referências bibliográficas dos estudos incluídos. Entramos em contato com autores dos estudos para a obtenção de mais informações sobre estudos. Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados duplo-cegos sobre dipirona para o alívio sintomático em adultos e crianças com crise de cefaléia primária. Os autores independentemente avaliaram os artigos, extraíram os dados, avaliaram a qualidade do estudo e analisaram os resultados. Calcularam-se, quando possível, riscos relativos, diferenças de risco, diferenças de media ponderada e números necessários para tratar. **Resultados:** Foram incluídos quatro estudos com um total de 636 adultos. A qualidade metodológica foi, no geral, alta. Um estudo avaliou dipirona oral e outro, dipirona endovenosa, ambos para indivíduos com cefaléia tensional episódica; dois avaliaram dipirona endovenosa para migrânea, mas apenas um descreveu desfechos de dor. Não foram encontrados estudos pediátricos. O estudo com maior amostra (356 pessoas) avaliou duas doses de dipirona oral (0,5 g e 1 g) para pacientes com cefaléia tensional episódica, sendo que a dipirona foi significativamente superior ao placebo para o alívio da dor. A dose de 1g foi, também significativamente, melhor do que o ácido acetilsalicílico 1g . Um estudo menor (60 pacientes) comparou dipirona 1g endovenosa com placebo para indivíduos com cefaléia tensional episódica. Os riscos relativos foram estatisticamente significantes e favoreceram a dipirona para os desfechos “não alívio completo da dor” e “não melhora da cefaléia”. Um outro estudo (134 pacientes) avaliou desfechos de dor para dipirona 1g endovenosa em pacientes com migrânea. Os riscos relativos foram estatisticamente significantes a favor da dipirona em relação ao placebo para os desfechos “não alívio



completo da dor” e “não melhora da cefaléia”. Dois dos quatro estudos apresentaram dados sobre efeitos colaterais. Não foram relatados efeitos colaterais graves, e não se detectou diferença estatisticamente significativa entre a dipirona e os controles placebo e ácido acetilsalicílico. **Conclusões:** Evidências de um pequeno número de estudos sugerem que a dipirona é efetiva na cefaléia tensional episódica e na migrânea. Não se registraram efeitos colaterais sérios nos estudos incluídos, mas a agranulocitose é rara e provavelmente não seria observada no tamanho da amostra encontrado. Um estudo em andamento está avaliando a incidência de anemia aplástica e agranulocitose na América Latina. Se ele não determinar o risco de agranulocitose relacionado à dipirona, deve-se realizar busca de estudos observacionais sobre os efeitos colaterais dessa droga.

## 1 INTRODUÇÃO

A cefaléia é uma queixa freqüente em pacientes internados e ambulatoriais. Por ano, a migrânea e a cefaléia tensional afetam 10-12% <sup>(1)</sup> e mais de 38% <sup>(2)</sup> da população respectivamente. A cefaléia em salvas é menos comum e ocorre em menos de 1% da população <sup>(3)</sup>. Embora a maioria das cefaléias seja benigna, elas podem interferir na produção das pessoas no trabalho e nos relacionamentos familiares e sociais, representando um problema extremamente relacionado à qualidade de vida e a muitas faltas no trabalho <sup>(2,4,5,6)</sup>.

Existem muitos tratamentos diferentes, medicamentosos ou não, para pessoas com cefaléia. As drogas mais usadas são, entre outras, o acetaminofeno (paracetamol), o ácido acetilsalicílico, a dipirona, os derivados do ergot, a clorpromazina, o almotriptano, o sumatriptano e os antiinflamatórios não hormonais. Os tratamentos não farmacológicos incluem técnicas de relaxamento, tratamento do ponto gatilho, exercícios físicos, acupuntura, manipulação ou mobilização da coluna, etc.

A dipirona (ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico) é um derivado da pirazolona lançado na Alemanha em 1922 <sup>(7)</sup>. É um analgésico não opióide cuja efetividade parece ser comparável à dos analgésicos opióides <sup>(8)</sup>. Suas vias mais freqüentes de administração são a oral e a endovenosa.

A dipirona é o analgésico não opióide mais popular em muitos países. Atualmente está disponível na América do Sul e nos países africanos, na Rússia e na Espanha. É vendida sem prescrição médica no Brasil e na Espanha. Entretanto, foi proibida nos Estados Unidos e no Reino Unido devido ao seu potencial para causar discrasias sangüíneas, como, por exemplo, a agranulocitose. Apesar de raro, esse efeito colateral pode rapidamente levar à depleção dos granulócitos e ser fatal <sup>(7,9)</sup>.

Como a dipirona é largamente usada em alguns países para tratar pacientes com tipos diferentes de dor (dor no pós-operatório, cólica, dor do câncer, cefaléia, migrânea, etc), é necessário conduzir revisões sistemáticas para avaliar seus benefícios e danos.

Esta revisão fornece uma avaliação da efetividade e da segurança da dipirona no tratamento de pessoas com crise de cefaléia primária.

## **1.1 Objetivos**

Determinar a efetividade e a segurança da dipirona no tratamento de pessoas com crise de cefaléia primária.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 Critérios de inclusão

#### 2.1.1 Tipos de estudos

Ensaio clínico controlado randomizado que avaliaram a dipirona no alívio sintomático de pessoas com crises de cefaléias primárias. Não houve restrição quanto ao idioma do estudo.

#### 2.1.2 Tipos de participantes

Foram considerados estudos que incluíssem crianças ou adultos com crise de cefaléia primária. Planejamos analisar separadamente crianças ou adultos, mas não foram encontrados estudos pediátricos. Previmos que os estudos incluídos poderiam ter usado critérios diagnósticos diferentes (o Headache Classification Committee of the International Headache Society <sup>(10)</sup>, o Ad Hoc Committee on the Classification of Headache <sup>(11)</sup> ou outro critério) e que alguns não especificariam ou descreveriam o critério diagnóstico usado. Planejamos, se necessário, alocar os pacientes descritos nas categorias diagnósticas de cefaléia primária determinadas pela International Headache Society (migrânea, cefaléia do tipo tensional ou cefaléia em salvas). Os estudos com informação inadequada seriam discutidos separadamente no tópico “cefaléias primárias não classificadas”. No entanto, não foi preciso realizar essas medidas, já que todos os estudos incluídos usaram os critérios da International Headache Society.

Também previmos que alguns estudos envolveriam pacientes com associação de migrânea e cefaléia do tipo tensional. Nesses casos, consideraríamos o tipo de cefaléia tratado e estudado no ensaio clínico. Os dados dos estudos que não descrevessem o tipo de cefaléia seriam analisados no tópico “cefaléias primárias não classificadas”. Porém, os estudos incluídos também não tinham essas características.

Os critérios de inclusão relacionados à cefaléia usados em cada estudo estão registrados no quadro “Características dos estudos incluídos” (anexo 1).

### 2.1.3 Tipos de intervenções

Todos os estudos deviam ter um grupo de pacientes que recebesse dipirona sódica isolada, em qualquer dose ou via de administração. Doses diferentes foram analisadas separadamente. As vias de administração consideradas foram a oral e a endovenosa.

A dipirona podia ser comparada com:

- analgésicos (exemplo: acetaminofeno);
- antiinflamatórios não hormonais (ex: naproxeno, diclofenaco, ácido acetilsalicílico);
- opióides (exemplo: codeína);
- derivados do ergot (ex: mesilato de diidroergotamina);
- triptanos (exemplo: sumatriptano, almotriptano);
- outras drogas (ex: clorpromazina);
- combinação de drogas (exemplo: combinação de ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e cafeína);
- intervenções não farmacológicas (ex: técnicas de relaxamento, tratamento do ponto de gatilho, exercícios físicos, acupuntura, manipulação ou mobilização da coluna vertebral);
- placebo; ou
- ausência de intervenção.

Previmos que alguns estudos teriam incluído pacientes em uso de medicação preventiva para cefaléia, enquanto outros teriam excluído esses pacientes ou exigido que o uso de medicação preventiva fosse suspenso em determinado momento antes do início do estudo. Planejamos registrar as descrições das normas relacionadas ao uso de medicação preventiva no quadro “Características dos estudos incluídos” (anexo 1) e comparar os estudos que permitiram e os que proibiram o uso dessa medicação em uma análise de subgrupo. Entretanto, nenhum estudo incluído permitiu o uso de medicação preventiva.

### 2.1.4 Tipos de desfechos

Foram analisados os seguintes desfechos:

#### Primários

Desfechos de efetividade:

- resolução completa da dor
- melhora da dor (alívio da dor ou diminuição da intensidade da dor)

Efeitos colaterais/tolerância:

- proporção de pacientes que relataram efeito colateral grave (qualquer efeito colateral que resultou em morte ou doença grave ou saída do paciente do estudo);
- proporção de pacientes que relataram efeito colateral não grave (qualquer efeito colateral não exemplificado no item anterior).

#### Secundários

Desfechos de efetividade:

- uso de outra medicação
- para os estudos que avaliaram migrânea, alívio de outros sintomas associados à cefaléia, em particular náuseas, vômitos, aura, fotofobia, fonofobia.

Efeitos colaterais/tolerância:

- número de saídas do estudo devido a efeitos colaterais;
- número de saídas do estudo por qualquer motivo;
- identidade e taxas de efeitos colaterais individuais

Outros desfechos: satisfação do paciente, falta no trabalho, qualidade de vida, produtividade no trabalho, dificuldade para realizar tarefas diárias, custos.

Para os desfechos relativos à intensidade da dor, nós preferimos os que medem o alívio da dor ou alteração na intensidade da dor, já que esses desfechos são mais comparáveis entre os pacientes com pontuações de dor de intensidades diferentes no início do estudo <sup>(12)</sup>. Se nenhum desses desfechos estivesse disponível, analisaríamos os dados sobre a intensidade da dor após o tratamento.

Registramos desfechos após 30 minutos, 1 hora, 90 minutos e 2 horas da intervenção, já que esses dados não se confundiram com o uso de outra medicação. Os dados de diferentes pontos no tempo foram analisados separadamente.

A análise considerou apenas os dados de desfechos informados pelo paciente, e não os fornecidos por médicos responsáveis pelo tratamento ou pela equipe do estudo. Preferimos os dados de efetividade baseados em registros no momento do estudo, sendo que as avaliações retrospectivas dos sintomas de cefaléia seriam comparadas em análise de subgrupo. Essa análise de subgrupo não foi necessária, já que não se registrou esse tipo de dado nos estudos incluídos.

## **2.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos estudos que envolveram indivíduos com cefaléias secundárias, como cefaléia no pós-operatório, cefaléia após punção de dura-máter e cefaléia relacionada a câncer. Ensaios clínicos que avaliaram outros tipos de dipirona, como a magnésica, ou que testaram intervenções que consistiam na combinação de dipirona com outra droga também não foram incluídos na revisão.

Os critérios de exclusão relacionados à cefaléia usados em cada estudo estão registrados no quadro “Características dos estudos incluídos”.

## **2.3 Estratégia de busca dos estudos**

### **2.3.1 Busca eletrônica**

As bases de dados que seguem foram pesquisadas para a identificação de ensaios clínicos controlados randomizados destinados ao uso de dipirona no tratamento de pessoas com crise de cefaléia primária: Cochrane Pain, Palliative &

Supportive Care Trials Register; Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, Issue 1, 2004); MEDLINE (1966-2004), EMBASE (1980-2004) e LILACS (1982-2004).

Cada base de dados desenvolveu estratégias de busca a partir da estratégia de busca da MEDLINE. A Medline combinou três braços de busca para identificação dos estudos: um para estudos randomizados e quase-randomizados, um para dipirona e outro para cefaléia. Achemos importante usar sintaxe de busca para estudos quase-randomizados — mesmo sabendo que eles não seriam incluídos — para aumentar a sensibilidade da busca.

As estratégias detalhadas são apresentadas a seguir:

1. Estratégia de busca para ensaios clínicos controlados randomizados e quase-randomizados:

randomised controlled trial [Publication Type] OR controlled clinical trial [Publication Type] OR randomised controlled trials [MeSH Terms] OR random allocation [MeSH Terms] OR double blind method [MeSH Terms] OR single blind method [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR clinical trials [MeSH Terms] OR (clinical\* AND trial\*) OR single\* OR double\* OR treble\* OR triple\* OR placebos [MeSH Terms] OR placebo\* OR random\* OR research design [MeSH Terms] OR comparative study [MeSH Terms] OR evaluation studies [MeSH Terms] OR follow-up studies [MeSH Terms] OR prospective studies [MeSH Terms] OR control\* OR prospectiv\* OR volunteer\*

2. Estratégia de busca para dipirona:

(aminopyrine sulphonate) OR analginum OR metamizol\* OR methampyrone OR methylmelubrin OR novaminsulfonicum OR noramidazophenum OR noraminophenazonum OR novamidazofen OR (NSC-73205) OR noramidopyrine OR methanesulphonate OR sulpyrine OR acodon OR adolkin OR afebrin OR algi OR algirona OR alnex OR anador OR analgesil OR analgex OR analgin OR analgina OR analginum OR analgit OR analverin OR anaprol OR apixol OR apiron OR ascorfebrina OR avafontan OR avaldrian OR ayoral OR baralgin OR berlosin OR cedil OR cefaldina OR conmel OR dalmasin OR dalsin OR debela OR dimetirol OR (DIP IMA) OR dipimax OR dipiran OR dipiraxil OR dipirona OR dipironax OR dipirosil OR dipirosim OR



dipirona OR dipydol OR dofisan OR dolemicin OR dolgan OR dorilan OR dornal OR dorona OR dorostil OR dorpinon OR (DS-500) OR buscopan OR dolocalma OR dolofur OR domenal OR doran OR evergin OR exalgin OR exodalina OR fandall OR fardolpin OR farlin OR febralgin OR findor OR genergin OR hynalgin OR huberdor OR inalgon OR indigon OR invoigin OR lasain OR (mach-2) OR macodin OR magnil OR magnol OR magnopyrol OR magsons OR mayopirina OR maxiliv OR mecoten OR medalgin OR medipirol OR mermid OR metapirona OR metilon OR midelin OR minalgin OR minoral OR mizoltec OR melubrina OR (neo-melubrina) OR meubrina OR nalginin OR neomelin OR nesol OR novalgin OR novalgine OR (Neuro-Brachont) OR (neuro-formatin) OR (Neuro Fortamin) OR nevalgina OR nivagin OR nolotil OR nominfone OR noramidopyrine OR noramidaophenum OR noraminophenazonum OR norgesic OR novalgin\* OR novamidazofen OR novaminsulfon OR (Odon-Pyr) OR (Olan-Gin) OR optalgin OR paleodina OR phanalgin OR pifrol OR piramagno OR pirandall OR piratex OR pirawil OR pirenil OR pirinovag OR pirogina OR piromebrina OR pironal OR pirongil OR poloren OR precidona OR prodolina OR profelina OR propiral OR pyranol OR pyrethane OR pyril OR pyron OR sesalgin OR (Spasmo Inalgon) OR sulpyrin OR sulpyrine OR suprim OR termonil OR termonal OR (Therma Ayoral) OR toloxin OR tredol OR trisalgin OR Utidol OR (V-Talgin) OR vegal OR zolidin OR pirazol\*

### 3. Estratégia de busca para cefaléia:

headache OR cephalalgia OR cervicogenic OR tension\* OR migraine OR cluster

#### **2.3.2 Verificação das referências dos estudos avaliados**

Verificaram-se as referências dos estudos identificados para a obtenção de ensaios clínicos adicionais.

#### **2.3.3 Contato com autores e com indústrias farmacêuticas**

Os laboratórios farmacêuticos, os autores dos estudos e especialistas no assunto foram contatados para a obtenção de estudos não publicados. Dois autores responderam e esclareceram informações importantes sobre seus estudos: Marcelo

Bigal esclareceu que o estudo em questão <sup>(13)</sup> era duplo-cego e Pablo Martinez nos colocou em contato com Javier Cámara, que nos informou sobre os quatro pacientes excluídos da análise <sup>(14)</sup>.

## 2.4 Seleção dos estudos

Verificou-se o título e os resumos das publicações identificadas com a estratégia de busca, sendo selecionados os estudos que satisfizeram os critérios de inclusão.

## 2.5 Avaliação da qualidade dos estudos

A validade interna de cada estudo foi avaliada por meio da escala de Jadad <sup>(15)</sup>, descrita a seguir:

- (1) O estudo foi descrito como randomizado? (1 = sim; 0 = não)
- (2) O método de randomização foi descrito detalhadamente? Ele foi adequado? (0 = não descrito; 1 = descrito e adequado; -1 = descrito, não adequado)
- (3) O estudo foi descrito como duplo-cego? (1 = sim; 0 = não)
- (4) O método do mascaramento duplo-cego foi descrito detalhadamente? Foi adequado? (0 = não descrito; 1 = descrito e adequado; -1 = descrito, não adequado)
- (5) A descrição das perdas foi suficiente para determinar o número de pacientes, em cada grupo de tratamento, que entrou no estudo e o completou? (1 = sim; 0 = não).

Cada estudo recebeu uma pontuação de 0 a 5 de acordo com a escala descrita. Pontuações mais altas indicam melhor qualidade na condução e descrição dos estudos. Relatamos as pontuações de cada estudo no quadro “Características dos estudos incluídos” (anexo 1).

No mesmo quadro, a qualidade metodológica também foi avaliada conforme o método de ocultação da alocação usado em cada estudo: adequado (A), não claro (B), ou inadequado (C) <sup>(16)</sup>.

## **2.6 Extração dos dados**

Os dados relativos às características dos participantes, aos detalhes das intervenções e aos desfechos foram extraídos com um formulário padronizado de extração.

## **2.7 Análise dos dados**

Os parágrafos seguintes descrevem os métodos usados para a análise de dados dicotômicos e contínuos. Em todos os estudos incluídos, os cálculos foram realizados com base na intenção de tratar, o que significa que os participantes do estudo foram analisados nos grupos para os quais tinham sido randomizados independente do tratamento, da quantidade de medicação realmente recebidos e de irregularidades do protocolo <sup>(17)</sup>.

### **2.7.1 Dados dicotômicos**

Quando os desfechos de efetividade foram relatados na forma de dados dicotômicos (sucesso/falha), exigimos uma distinção entre sucesso e falha no tratamento clinicamente significante, como, por exemplo, diminuição na intensidade da dor em 50% ou mais ou redução na intensidade da dor de moderada a grave para leve ou ausência de dor (duas das definições mais freqüentes de melhora da cefaléia). A redução na intensidade de dor leve para ausência de dor não preenche esse critério.

Estimamos riscos relativos com intervalos de confiança de 95% para os desfechos de efetividade e diferenças de risco com intervalo de confiança de 95% para os desfechos de efeitos colaterais. Para o cálculo de riscos relativos, transformamos resultados positivos em negativos para as análises. Logo, por exemplo, “alívio completo da dor” tornou-se “não alívio completo da dor”.

Os resultados foram combinados, quando apropriado, usando-se um modelo de efeitos fixos (ou um modelo de efeitos randômicos quando havia heterogeneidade estatística, mas não clínica). Para todos os resultados de efetividade e de efeitos colaterais estatisticamente significantes, também calcularíamos números necessários

para tratar e números necessários para causar danos respectivamente. Os números necessários para tratar foram calculados como a recíproca da redução de risco absoluto <sup>(18)</sup>.

Para efeitos colaterais, os números necessários para tratar passam a se chamar números necessários para causar danos e são calculados da mesma forma. No entanto, não fizemos esse cálculo por não haver, nos estudos incluídos, resultados estatisticamente significativos relativos a efeitos colaterais.

Previmos que, em muitos estudos, cada paciente trataria mais de um episódio de cefaléia por intervenção. Esperamos que os dados do desfecho desses estudos fossem relatados preferencialmente de acordo com o número global de episódios de cefaléia tratados e não em relação ao número de pacientes tratados. Nesses casos, calcularíamos a proporção de pacientes que haviam preenchido o critério de melhora em vez da proporção de todos os episódios de cefaléia para os quais foi notada melhora. Isso significa que restringiríamos a análise aos dados do primeiro episódio de cefaléia tratado. Essa abordagem provavelmente subestimaria a efetividade de algumas drogas. Se a proporção de pacientes que relataram melhora não pudesse ser determinada, analisaríamos os dados de efetividade com base no número de episódios de cefaléia. Não precisamos pôr em prática essas condutas para tratamento dos dados, já que os estudos incluídos não apresentaram essa característica.

### **2.7.2 Dados contínuos**

Os desfechos contínuos foram analisados quando a média e seu desvio padrão das medidas finais foram apresentados. Para a análise dos dados contínuos, estimamos diferenças de média ponderada entre os grupos.

Os dados contínuos freqüentemente apresentam vieses, ou seja, a média não corresponde ao centro da distribuição. Acredita-se que as estatísticas da metanálise sejam capazes de lidar com alguns vieses, mas elas foram formuladas para dados paramétricos. Para identificar possível viés, planejamos aplicar os seguintes padrões para todos os dados contínuos:

- (a) desvios-padrão e médias relatadas ou obtidas pelos próprios autores e

(b) para dados com limites finitos, como dados da escala no final, o desvio-padrão, quando multiplicado por dois, é menor do que a média. Caso contrário, não é provável que a média seja uma medida adequada do centro da distribuição <sup>(19)</sup>.

Um dos estudos incluídos na revisão <sup>(14)</sup> relatou dados contínuos sobre alívio da dor que apresentavam viés conforme esses padrões. Já que, segundo a literatura, esses dados não devem ser desprezados, mas sim avaliados com cuidado <sup>(20)</sup>, decidimos incluí-los e analisá-los, interpretando-os com a devida cautela.

Nos casos de desfechos contínuos como intensidade da cefaléia ou a mudança na intensidade da cefaléia, previmos que essas medidas seriam relatadas em escalas diferentes e freqüentemente incompatíveis, não podendo ser ajustadas em uma escala uniforme. Planejamos analisar esses dados usando diferença de média padronizada, em vez de diferença de média ponderada.

### 2.7.3 Estudos cruzados

As estratégias para analisar estudos de desenho cruzado não foram colocadas em prática porque todos os estudos incluídos eram de desenho de grupos paralelos. Essas estratégias eram as seguintes: calcularíamos pontuações de melhora no mesmo paciente (*within-patient*) sempre que os dados necessários fossem relatados. Quando os dados pareados do mesmo paciente (*paired within-patient data*) não fossem relatados, procederíamos da seguinte forma:

Em estudos que incluíssem períodos de *washout* de pelo menos três dias entre os períodos de tratamento e que relatassem teste negativo para o período *carry-over*, o efeito seria analisado como se eles fossem estudos de grupos paralelos, com a combinação de dados de todos os períodos de tratamento. Os estudos que não satisfizessem esses critérios, ou seja, que apresentassem período de *washout* menor do que três dias e/ou não relatassem testes negativos para efeito *carry-over*, teriam apenas os dados do primeiro período analisados. Se, nesses casos, os dados não fossem relatados por período, o estudo seria excluído da análise quantitativa.

#### **2.7.4 Análise de subgrupo**

A análise de subgrupo proposta em nosso protocolo foi a seguinte:

- Indivíduos que tomam medicação preventiva para migrânea versus indivíduos sem intervenções preventivas.

- Estudos com critérios diagnósticos diferentes para cefaléia.

No entanto, devido ao pequeno número de estudos incluídos e à falta de diferenças relevantes entre eles, não foram realizadas análises de subgrupo.

#### **2.7.5 Heterogeneidade**

A heterogeneidade significa que a variação nos resultados do estudo pode ser maior do que esperaríamos pelo acaso. As estimativas de efetividade e efeitos colaterais foram testadas quanto à homogeneidade. As estimativas do estudo consideradas homogêneas foram combinadas com um modelo de efeitos fixos. Quando houve heterogeneidade significativa (teste de qui-quadrado maior do que os graus de liberdade; nível de significância menor que 0,10 ( $p$  menor que 0,10; intervalos de confiança de dois estudos não se sobrepõem), tentamos explicar as diferenças com base nas características clínicas dos estudos incluídos. Estudos com diferenças clínicas não foram combinados estatisticamente. No entanto, se um grupo de estudos com resultados significativamente heterogêneos parecesse semelhante do ponto de vista clínico, os dados desses estudos seriam combinados com um modelo de efeitos randômicos, o que não foi necessário.

#### **2.7.6 Viés de publicação**

Na tentativa de avaliar viés de publicação, planejamos colocar os dados em um gráfico de funil (efeito do estudo versus tamanho do estudo). Isso não foi feito devido ao pequeno número de estudos incluídos na análise.

## 3 RESULTADOS DA BUSCA

### 3.1 Descrição dos estudos

Identificamos 1671 referências, 1669 por meio das buscas eletrônicas e dois da busca manual. Oito das 1671 referências foram selecionadas para análise cuidadosa do estudo. Não foi possível obter uma cópia de um desses estudos <sup>(21)</sup>. Três outros foram excluídos após análise do texto: um por ser um estudo placebo controlado não randomizado <sup>(22)</sup>, um por ser artigo de revisão <sup>(23)</sup> e um por avaliar indivíduos com cefaléia não primária <sup>(24)</sup>. Quatro estudos foram incluídos na revisão <sup>(25,26,13; 14)</sup>. Não foram identificados estudos em andamento.

#### 3.1.1 Desenho do estudo

Os quatro estudos incluídos eram ensaios clínicos controlados randomizados com desenho de grupos paralelos. A duração da avaliação variou de 4 a 24 horas. O estudo que avaliou desfechos por mais de 4 horas <sup>(14)</sup> considerou dois episódios de cefaléia com intervalo de 48 horas entre eles. Os outros estudos <sup>(13,25,26)</sup> avaliaram apenas um episódio de cefaléia.

#### 3.1.2 Local

Três estudos — todos apresentaram dipirona endovenosa como intervenção — foram conduzidos no mesmo local: duas unidades públicas de saúde no Brasil <sup>(13,25,26)</sup>. O quarto estudo <sup>(14)</sup>, cuja intervenção foi dipirona oral, incluiu 31 centros e avaliou indivíduos não hospitalizados.

#### 3.1.3 Participantes

Os quatro estudos variaram, quanto ao número de participantes, de 60 <sup>(25)</sup> a 356 <sup>(14)</sup> indivíduos. Juntos incluíram 636 pacientes (187 homens), com média de idade de

29,5 a 44,2 anos. Todos usaram os critérios diagnósticos da International Headache Society <sup>(10)</sup>. Dois incluíram apenas pacientes com cefaléia do tipo tensional episódica <sup>(14,25)</sup>, um incluiu apenas pacientes com migrânea com aura <sup>(13)</sup>, e um incluiu pacientes com migrânea com ou sem aura <sup>(26)</sup>. Não foram identificados estudos envolvendo população pediátrica.

### 3.1.4 Intervenções

Todos os estudos incluídos compararam dipirona com placebo, sendo que dois deles também compararam dipirona com outros tratamentos ativos <sup>(13,14)</sup>. Em três <sup>(13,25,26)</sup>, a dipirona 1 g foi administrada endovenosamente. Um estudo <sup>(14)</sup> avaliou dipirona oral nas doses de 0,5 g e 1 g. Os tratamentos comparados foram ácido acetilsalicílico <sup>(14)</sup>, sulfato de magnésio <sup>(13)</sup> e clorpromazina <sup>(13)</sup>. O placebo endovenoso foi soro fisiológico a 0,9%.

### 3.1.5 Desfechos

Três dos quatro estudos incluídos relataram dados contínuos ou dicotômicos que podiam ser usados na análise sobre um ou mais desfechos primários de efetividade apresentados no item <sup>(14,25,26)</sup>. Também foram relatados dados dicotômicos sobre desfechos secundários, como uso de outra medicação <sup>(14)</sup>, satisfação do paciente <sup>(14)</sup> e persistência da aura migranosa <sup>(13,26)</sup>.

Apenas dois dos quatro estudos relataram dados sobre efeitos colaterais <sup>(14,26)</sup>.

## 3.2 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

### 3.2.1 Randomização

Todos os estudos eram randomizados: dois com o método *drawing lots* <sup>(25,26)</sup> e um <sup>(14)</sup> com randomização estratificada por centros em blocos de quatro pessoas com uso do programa ClinPro LBL, versão 6,0 (Clinical Systems, Inc.). A técnica de



randomização não foi descrita em um estudo <sup>(13)</sup>. A ocultação da alocação não estava clara nos estudos incluídos, por isso eles foram classificados como B segundo o critério do Manual da Cochrane para os autores <sup>(16)</sup>.

### **3.2.2 Cegamento**

Todos os estudos incluídos eram duplo-cegos. Os estudo que avaliou dipirona oral <sup>(14)</sup> usou a técnica denominada *double-dummy technique*.

### **3.2.3 Perdas**

Apenas um estudo relatou perdas <sup>(14)</sup>. Quatro pacientes foram excluídos da análise de efetividade por não terem devolvido as anotações do estudo. Um paciente havia sido randomizado para receber dipirona 0,5 g e três, dipirona 1 g.

### **3.2.4 Pontuação de Jadad**

De acordo com a escala de Jadad, um estudo <sup>(14)</sup> foi classificado como 5, e os outros três <sup>(13,25,26)</sup>, como 4.

## 4 RESULTADOS

Os resultados descritos abaixo estão divididos por tipo de cefaléia e via de administração. Foi possível a realização de metanálise com dados de dois estudos<sup>(13,26)</sup>, apenas para o desfecho de efetividade secundário “persistência da aura após 60 minutos” (dipirona endovenosa 1 g versus placebo). Com exceção desse desfecho, todos os outros resultados descritos são dados de estudos individuais.

### 4.1. Dipirona via oral na cefaléia do tipo tensional episódica (um estudo)

Um estudo (n = 356 pessoas analisadas) avaliou dipirona oral na cefaléia do tipo tensional episódica<sup>(14)</sup>. Foram tratados pacientes com dois episódios de cefaléia quando apresentaram um mínimo de 48 horas entre eles. Os braços de tratamento foram: dipirona 0,5 g, dipirona 1 g, ácido acetilsalicílico 1 g e placebo. Dos desfechos de efetividade relatados, analisamos dados contínuos sobre alívio da dor (medidos em uma escala verbal de 5 pontos e cuja média foi feita com dois episódios de dor) após 30 minutos, uma hora e duas horas; e dados dicotômicos sobre o uso de outra medicação e satisfação com o tratamento, ambos considerando o primeiro episódio de cefaléia.

Dos efeitos colaterais relatados, analisamos dados dicotômicos sobre o número de pacientes com efeitos colaterais relacionados à droga (combinação de dois episódios de cefaléia) para todas as comparações de tratamento. Também descrevemos os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados.

#### 4.1.1 Efetividade

##### 4.1.1.1. Dipirona versus Placebo

As duas doses de dipirona foram melhores que o placebo a partir de dados estatisticamente significantes para alívio da dor após 30 minutos, após uma hora e

após duas horas (figuras 1, 2 e 3). Seguem as diferenças de média ponderada (DMPs) com intervalos de confiança de 95% (ICs 95%):

Após 30 minutos:

Dipirona 0,5 g: DMP 0,26; IC 95%: de 0,02 a 0,50 (n = 173).

Dipirona 1 g: 0,38; IC 95%: de 0,14 a 0,62 (n = 183).

Após 1 hora:

Dipirona 0,5 g: 0,48; IC 95%: de 0,19 a 0,77 (n = 173).

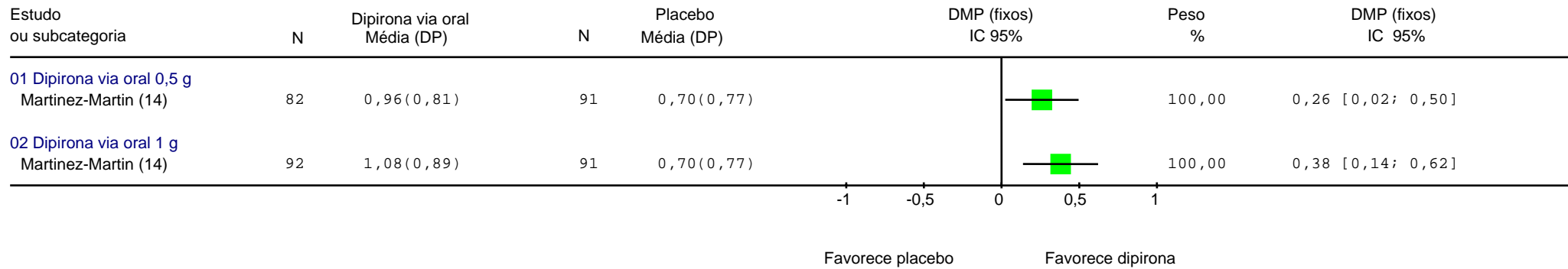
Dipirona 1 g: 0,56; IC 95%: de 0,26 a 0,86 (n = 183).

Após 2 horas:

Dipirona 0,5 g: 0,68; IC 95%: de 0,30 a 1,06 (n = 173).

Dipirona 1 g: 0,71; IC 95%: de 0,36 a 1,06 (n = 183).

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 01 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1 g/0,5 g versus placebo  
 Desfecho: 01 Alívio da dor após 30 minutos (escala de 5 pontos; quanto maior, melhor; média de dois episódios de cefaléia)



**Figura 1 – Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo**  
**Alívio da dor após 30 minutos**

Legenda:

N - número de participantes

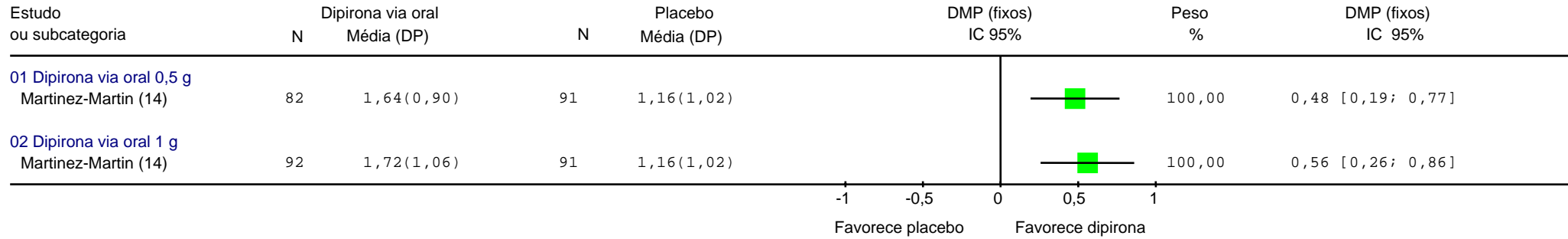
DP - desvio padrão

DMP (fixos) – diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 01 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1 g/0,5 g versus placebo  
 Desfecho: 02 Alívio da dor após 1 hora (escala de 5 pontos; quanto maior, melhor; média de dois episódios de cefaléia)



**Figura 2 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo**

**Alívio da dor após 1 hora**

Legenda:

N - número de participantes

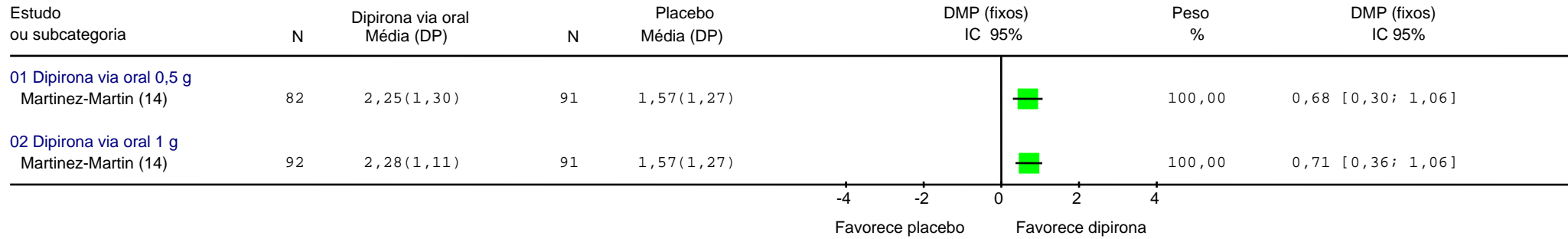
DP - desvio padrão

DMP (fixos) – diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 01 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1 g/0,5 g versus placebo  
 Desfecho: 03 Alívio da dor após 2 horas (escala de 5 pontos; quanto maior, melhor; média de dois episódios de cefaléia)



**Figura 3 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo**

**Alívio da dor após 2 horas**

Legenda:

N - número de participantes

DP - desvio padrão

DMP (fixos) – diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

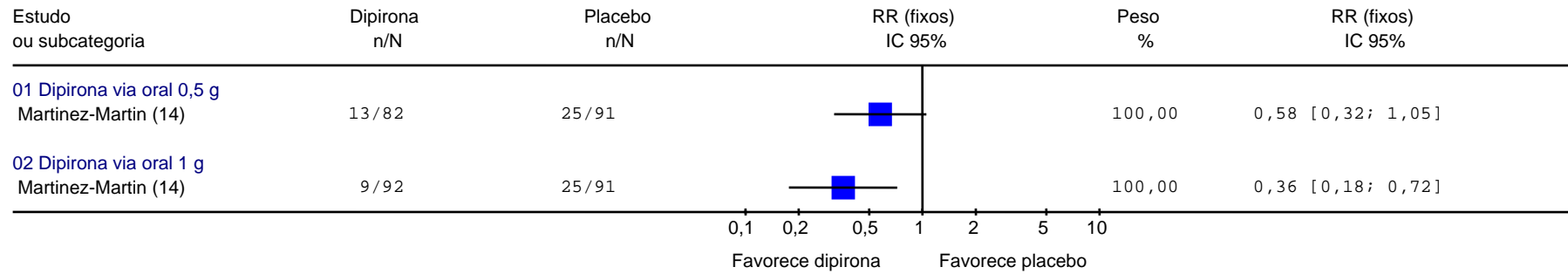
IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

Esses resultados devem ser considerados com cuidado, já que, exceto pela comparação de dipirona 1g com placebo para alívio da dor após duas horas, os dados para esses desfechos contínuos apresentaram viés, ou seja, o desvio padrão, quando multiplicado por dois, não foi menor do que a média.

Para o desfecho uso de outra medicação (figura 4), não houve diferença estatisticamente significativa entre a dipirona 0,5 g e placebo, mas a dipirona 1 g foi significativamente melhor que o placebo (risco relativo 0,36; intervalo de confiança de 95%: de 0,18 a 0,72; número necessário para tratar = 6; n = 183).

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 01 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1 g/0,5 g versus placebo  
 Desfecho: 04 Uso de outra medicação (primeiro episódio de cefaléia)



**Figura 4 – Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo**  
**Uso de outra medicação**

Legenda:

n - número de participantes por grupo

N - número total de participantes

DP - desvio padrão

DMP (fixos) – diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

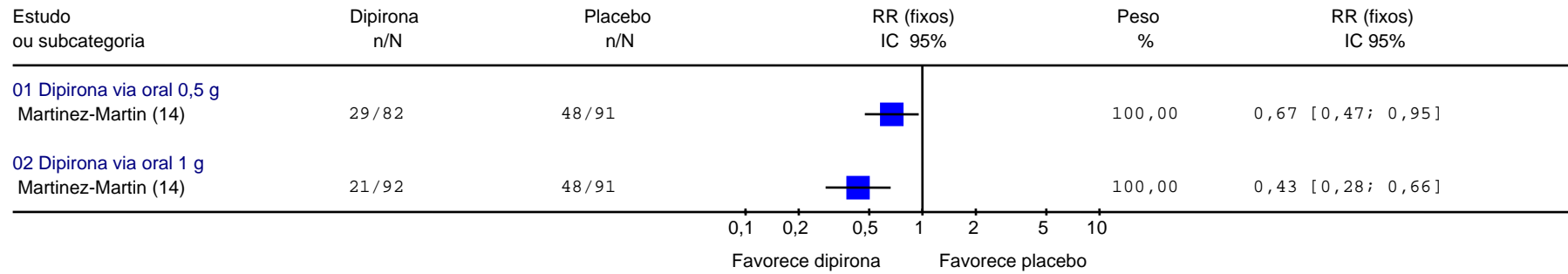


Para o desfecho “não satisfação com o tratamento” (figura 5), as diferenças entre dipirona e placebo foram estatisticamente significantes a favor do tratamento ativo para as duas doses. Os riscos relativos (RRs) com intervalos de confiança de 95% (ICs 95%) e os números necessários para tratar (NNTs) são apresentados a seguir:

Dipirona 0,5 g: RR 0,67; IC 95%: de 0,47 a 0,95; NNT = 6 (n = 173).

Dipirona 1 g: RR 0,43; IC 95%: de 0,28 a 0,66; NNT = 4 (n = 183).

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 01 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1 g/0,5 g versus placebo  
 Desfecho: 05 Não satisfação com o tratamento (primeiro episódio de cefaléia)



**Figura 5 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo**  
**Não satisfação com o tratamento**

Legenda:

n - número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

DP - desvio padrão

DMP (fixos) – diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

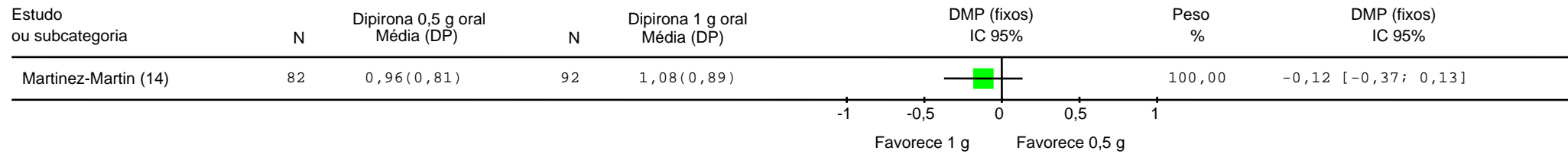
IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

#### **4.1.1.2. Dipirona: 1 g versus 0,5 g**

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas doses de dipirona avaliadas para nenhum dos desfechos de efetividade analisados (figuras 6-10; n = 174 para todos os desfechos).

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 02 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5 versus 1 g  
 Desfecho: 01 Alívio da dor após 30 minutos (escala de 5 pontos, quanto maior, melhor; média de dois episódios de cefaléia)



**Figura 6 – Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g**

**Alívio da dor após 30 minutos**

Legenda:

N - número de participantes

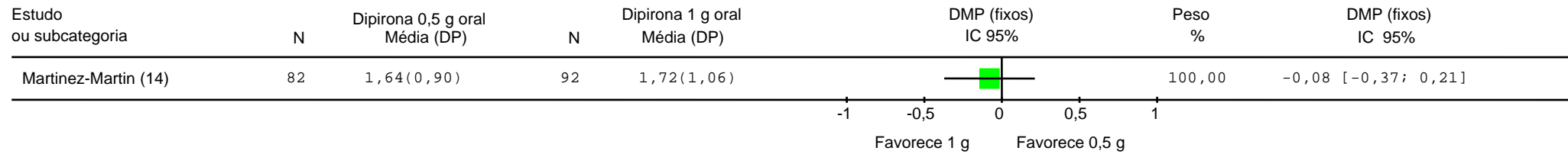
DP - desvio padrão

DMP (fixos) - diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 02 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5 versus 1 g  
 Desfecho: 02 Alívio da dor após 1 hora (escala de 5 pontos, quanto maior, melhor; média de dois episódios de cefaléia)



**Figura 7 – Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g**  
**Alívio da dor após 1 hora**

Legenda:

N - número de participantes

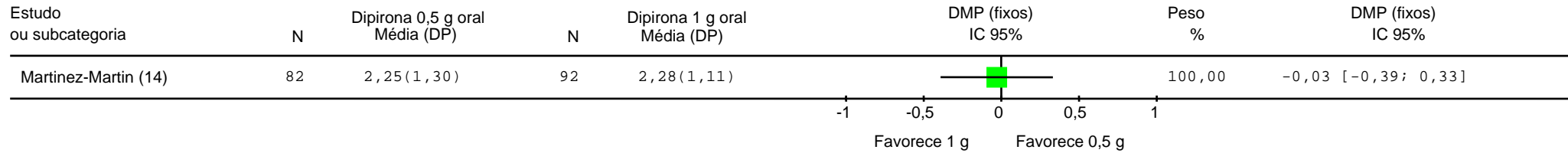
DP - desvio padrão

DMP (fixos) - diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 02 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5 versus 1 g  
 Desfecho: 03 Alívio da dor após 2 horas (escala de 5 pontos, quanto maior, melhor; média de dois episódios de cefaléia)



**Figura 8 – Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g**

**Alívio da dor após 2 horas**

Legenda:

N - número de participantes

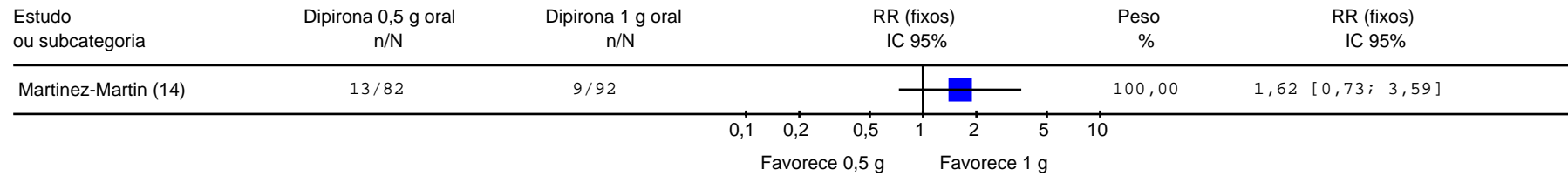
DP - desvio padrão

DMP (fixos) - diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 02 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5 versus 1 g  
 Desfecho: 04 Uso de outra medicação (primeiro episódio de cefaléia)



**Figura 9 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g**

**Uso de outra medicação**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

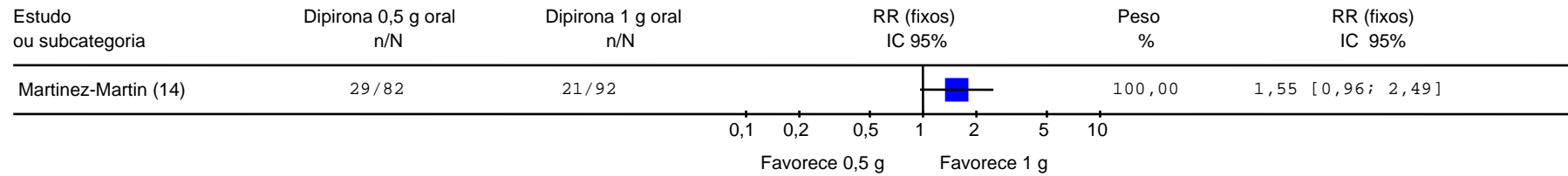
N - número total de participantes

RR(fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 02 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5 versus 1 g  
 Desfecho: 05 Não satisfação com o tratamento (primeiro episódio de cefaléia)



**Figura 10 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g**

**Não satisfação com o tratamento**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR(fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem



#### 4.1.1.3. Dipirona versus ácido acetilsalicílico

Resultados estatisticamente significantes mostraram que ambas as doses de dipirona foram melhores do que o ácido acetilsalicílico 1 g para o desfecho “alívio da dor após 30 minutos”, “alívio da dor após 1 hora” e “alívio da dor após 2 horas”, exceto para a comparação entre dipirona 0,5 g e ácido acetilsalicílico 1g após 2 horas, em que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (figura 11-13). Seguem as diferenças de média ponderada (DMPs) com intervalos de confiança de 95% (ICs 95%):

Após 30 minutos:

Dipirona 0,5 g: DMP 0,32; IC 95%: de 0,09 a 0,55 (n = 173).

Dipirona 1 g: 0,44; IC 95%: de 0,21 a 0,67 (n = 183).

Após 1 hora:

Dipirona 0,5 g: 0,38; IC 95%: de 0,12 a 0,64 (n = 173).

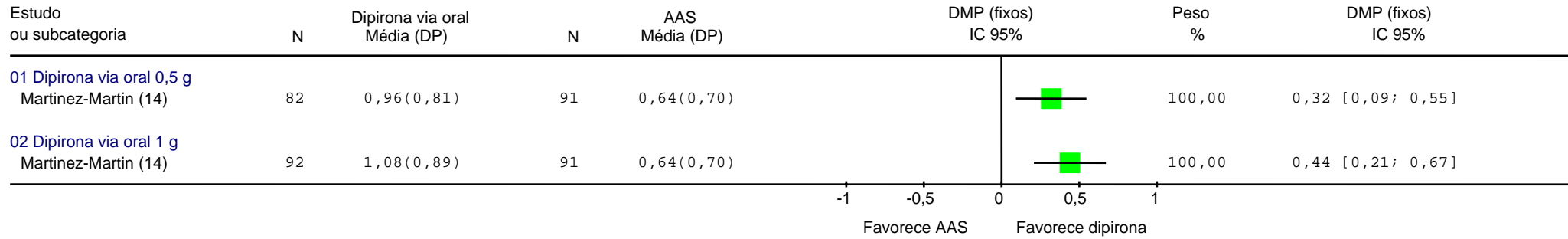
Dipirona 1 g: 0,46; IC 95%: de 0,18 a 0,74 (n = 183).

Após 2 horas:

Dipirona 0,5 g: 0,32; IC 95%: de -0,05 a 0,69 (n = 173).

Dipirona 1 g: 0,35; IC 95%: de 0,02 a 0,68 (n = 183).

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 03 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5 g/1 g versus ácido acetilsalicílico 1 g  
 Desfecho: 01 Alívio da dor após 30 minutos (escala de 5 pontos; quanto maior, melhor; média de dois episódios de cefaléia)



**Figura 11 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g**  
**Alívio da dor após 30 minutos**

Legenda:

N - número total de participantes

DP - desvio padrão

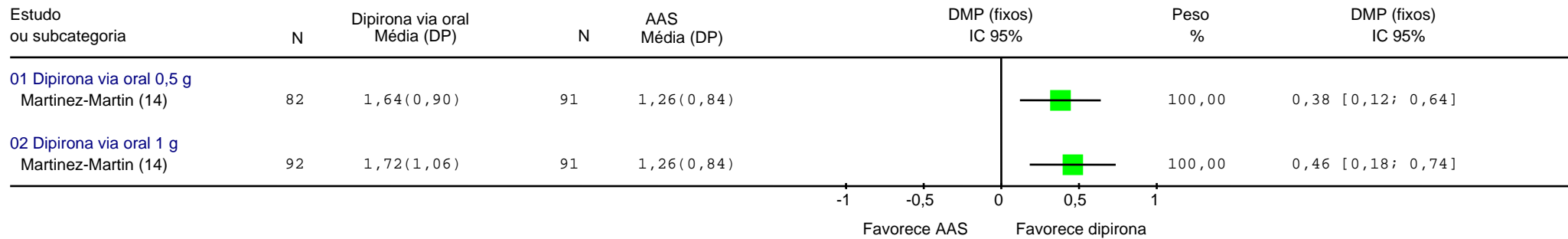
DMP (fixos) - diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

AAS – ácido acetilsalicílico

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 03 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5 g/1 g versus ácido acetilsalicílico 1 g  
 Desfecho: 02 Alívio da dor após 1 hora (escala de 5 pontos; quanto maior, melhor; média de dois episódios de cefaléia)



**Figura 12 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g**

**Alívio da dor após 1 hora**

Legenda:

N - número total de participantes

DP - desvio padrão

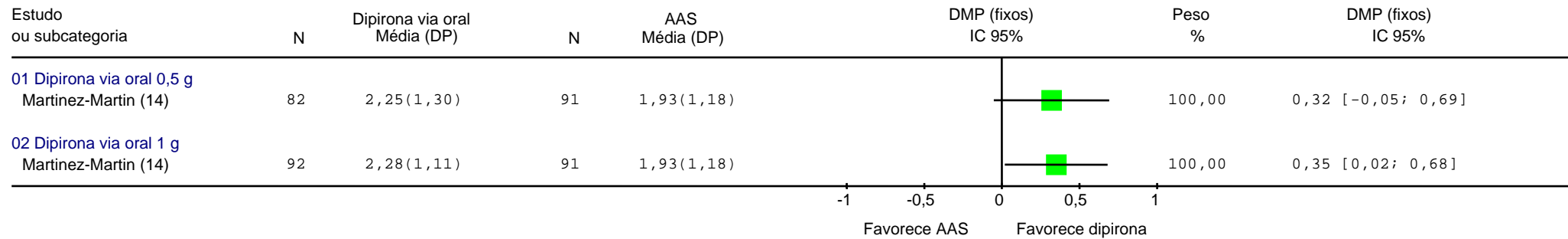
DMP (fixos) - diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

AAS – ácido acetilsalicílico

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 03 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5 g/1 g versus ácido acetilsalicílico 1 g  
 Desfecho: 03 Alívio da dor após 2 horas (escala de 5 pontos; quanto maior, melhor; média de dois episódios de cefaléia)



**Figura 13 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g**

**Alívio da dor após 2 horas**

Legenda:

N - número total de participantes

DP - desvio padrão

DMP (fixos) - diferença de média ponderada (modelo de efeitos fixos)

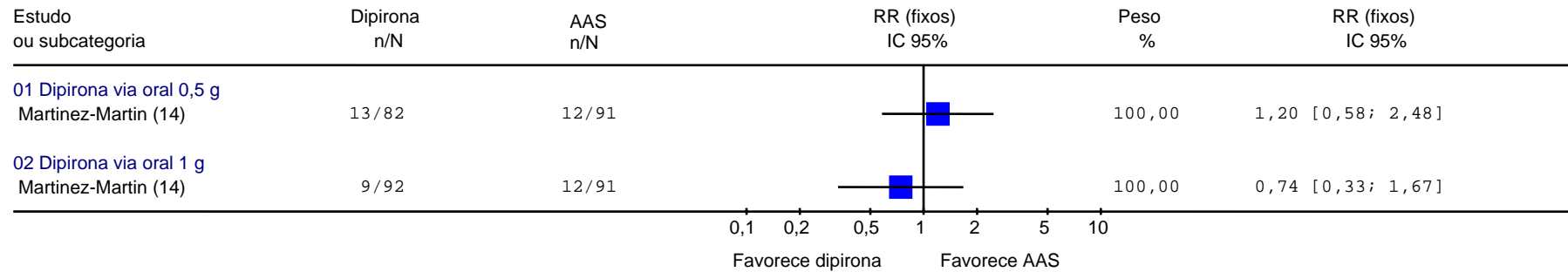
IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

AAS – ácido acetilsalicílico

Não houve diferença estatisticamente significativa entre qualquer uma das duas doses de dipirona avaliadas e o ácido acetilsalicílico quanto ao desfecho “uso de outra medicação” (figura 14).

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 03 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5 g/1 g versus ácido acetilsalicílico 1 g  
 Desfecho: 04 Uso de outra medicação (primeiro episódio de cefaléia)



**Figura 64 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g**

#### Uso de outra medicação

Legenda:

n - número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

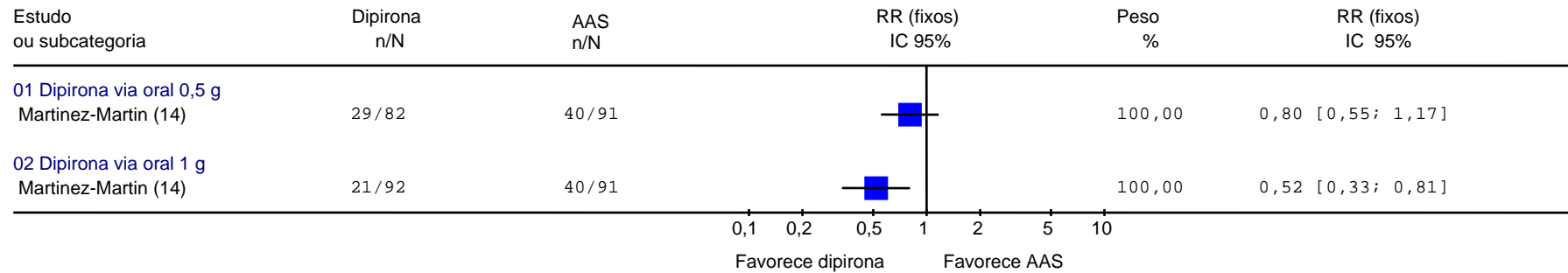
IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

AAS - ácido acetilsalicílico

Para o desfecho “não satisfação com o tratamento” (figura 15), dados estatisticamente significantes mostraram que a dipirona 1g foi superior ao ácido acetilsalicílico (risco relativo 0,52; intervalo de confiança de 95%: de 0,33 a 0,81; número necessário para tratar = 5; n = 183). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a dipirona 0,5g e o ácido acetilsalicílico para esse desfecho.

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 03 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5 g/1 g versus ácido acetilsalicílico 1 g  
 Desfecho: 05 Não satisfação com o tratamento (primeiro episódio de cefaléia)



**Figura 75 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g**

**Não satisfação com o tratamento**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

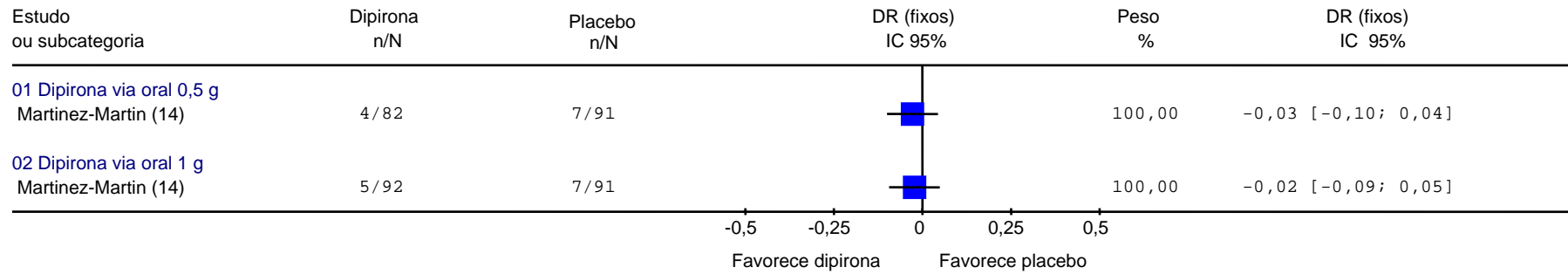
AAS – ácido acetilsalicílico



#### 4.1.2. Segurança

Vinte e dois de 356 pacientes (6,2%) relataram efeitos colaterais que foram julgados pelos pesquisadores do estudo como relacionados à droga: dipirona 0,5g, 4/82 (4,9%); dipirona 1g, 5/92 (5,4%); ácido acetilsalicílico 1g, 6/91 (6,6%); placebo, 7/91 (7,7%). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para esse desfecho (figuras 16-18). A dispepsia foi o efeito colateral relacionado à droga mais freqüentemente relatado (n = 19 pacientes, não separados por grupo de tratamento). Todos os efeitos colaterais eram de intensidade leve a moderada.

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 01 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1 g/0,5 g versus placebo  
 Desfecho: 06 Número de pacientes com efeitos colaterais relacionados à droga (combinação de dois episódios de cefaléia)



**Figura 16 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 1g/0,5g versus placebo**  
**Número de pacientes com efeitos colaterais relacionados à droga**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

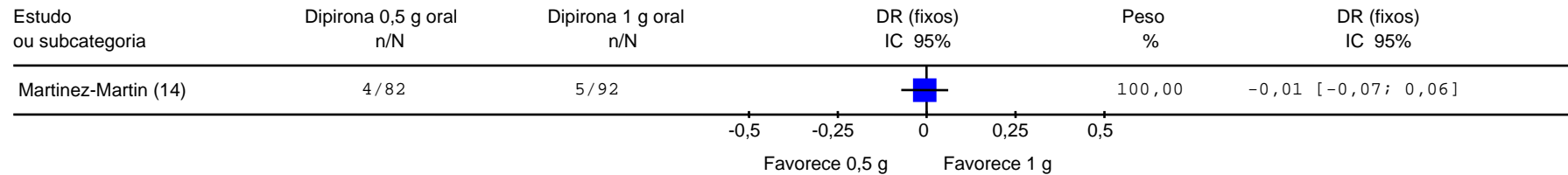
N - número de participantes

DR (fixos) - diferença de risco (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - peso

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 02 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5 versus 1 g  
 Desfecho: 06 Número de pacientes com efeitos colaterais relacionados à droga (combinação de dois episódios de cefaléia)



**Figura 17 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral: 0,5g versus 1g**

**Número de pacientes com efeitos colaterais relacionados à droga**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

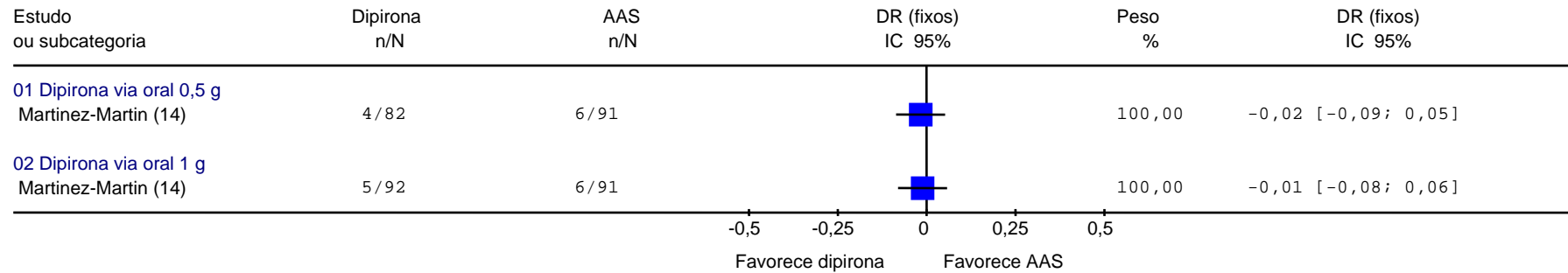
N - número de participantes

DR (fixos) - diferença de risco (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - peso

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 03 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5 g/1 g versus ácido acetilsalicílico 1 g  
 Desfecho: 06 Número de pacientes com efeitos colaterais relacionados à droga (combinação de dois episódios de cefaléia)



**Figura 88 – Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona via oral 0,5/1g versus ácido acetilsalicílico 1g**

**Número de pacientes com efeitos colaterais relacionados à droga**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número de participantes

DR (fixos) - diferença de risco (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - peso

AAS – ácido acetilsalicílico

## **4.2 Dipirona via endovenosa na cefaléia do tipo tensional episódica (um estudo)**

Um estudo (n = 60) avaliou dipirona endovenosa para indivíduos com cefaléia do tipo tensional episódica <sup>(25)</sup>. Tratou-se um episódio de cefaléia por paciente em uma de duas unidades básicas de saúde. Os tratamentos comparados foram 2 mL de dipirona 1g via endovenosa acrescidos de 8 mL de solução salina (NaCl) a 0,9% e 10 mL de placebo (NaCl a 0,9%) via endovenosa. Dos desfechos de efetividade relatados, analisamos dados dicotômicos sobre alívio completo da dor — definido como redução na intensidade da dor de 2 ou 3 (dor moderada ou grave) para 0 (ausência de dor) — após 30 minutos e 1 hora, e sobre melhora na cefaléia, definida como redução na intensidade da dor de 2 ou 3 (dor moderada ou grave) para 1 ou 0 (dor leve ou ausência de dor), após 30 minutos e 1 hora.

Não foram relatados efeitos colaterais.

### **4.2.1 Efetividade**

#### **4.2.1.1 Dipirona versus placebo**

Para os dois desfechos “não alívio completo da dor” e “não melhora da cefaléia”, os dados foram estatisticamente significantes a favor da dipirona nos dois momentos considerados: após 30 minutos e após 1 hora (figuras 19-22). Seguem os riscos relativos (RRs) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e os números necessários para tratar (NNTs):

Não alívio completo da dor:

Após 30 minutos: RR 0,68; IC 95%: de 0,51 a 0,91; NNT = 4.

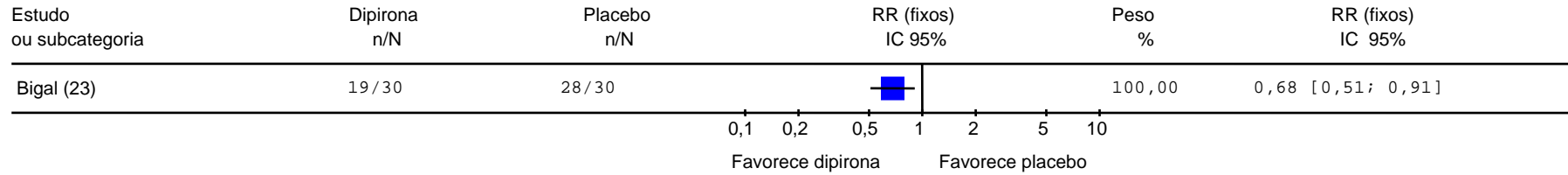
Após 1 hora: RR 0,46; IC 95%: de 0,28 a 0,76; NNT = 3.

Não melhora da cefaléia:

Após 30 minutos: RR 0,67; IC 95%: de 0,49 a 0,91; NNT = 4.

Após 1 hora: RR 0,45; IC 95%: de 0,26 a 0,79; NNT = 3.

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 04 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 01 Não alívio completo da dor após 30 minutos



**Figura 19 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**

**Não alívio completo da dor após 30 minutos**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

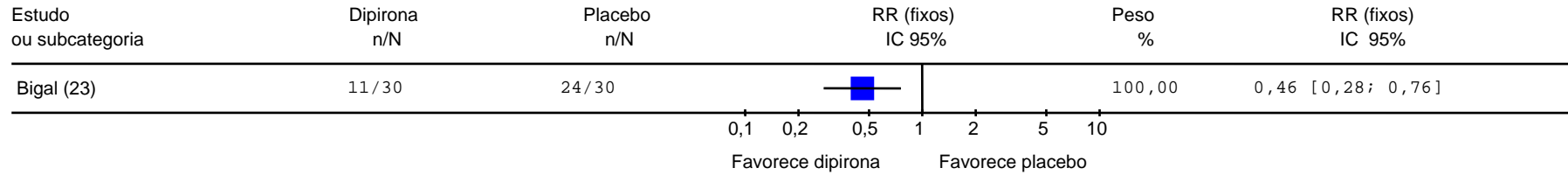
N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 04 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 02 Não alívio completo da dor após 1 hora



**Figura 20 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**

**Não alívio completo da dor após 1 hora**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

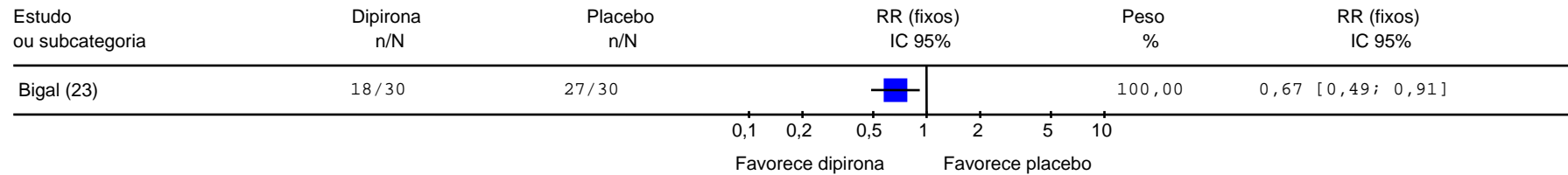
N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 04 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 03 Não melhora da cefaléia após 30 minutos



**Figura 21 – Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**

**Não melhora da cefaléia após 30 minutos**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

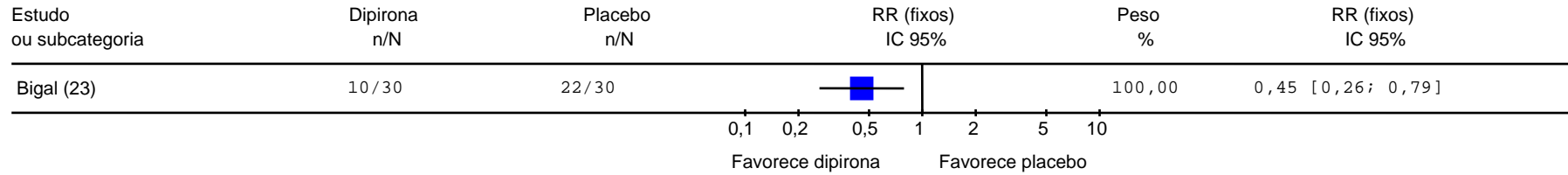
RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem



Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 04 Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 04 Não melhora da cefaléia após 1 hora



**Figura 22 - Cefaléia do tipo tensional episódica - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**

**Não melhora da cefaléia após 1 hora**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

## 4.2.2 Segurança

Conforme apresentado anteriormente, não foram relatados dados de efeitos colaterais.

## 4.3.3 Dipirona via endovenosa na migrânea (dois estudos)

Dois estudos (n = 220) avaliaram a dipirona via endovenosa para pacientes com migrânea <sup>(13,26)</sup>. Em ambos, foi tratado um episódio de cefaléia por paciente em um de duas unidades básicas de saúde. Um deles <sup>(26)</sup> incluiu pacientes com migrânea sem aura (n = 74) e pacientes com migrânea com aura (n = 60). Compararam-se 2 mL de dipirona 1g via endovenosa, acrescida de 8 mL de solução salina (NaCl) a 0,9% com 10 mL de placebo (NaCl a 0,9%) via endovenosa. O outro <sup>(13)</sup> incluiu apenas pacientes com migrânea com aura (n = 86) e comparou dipirona 1g via, placebo (ambos na mesma preparação citada no período anterior), clorpromazina IV e sulfato de magnésio, todos via endovenosa.

Dos desfechos de efetividade relatados, analisamos dados dicotômicos de um estudo sobre <sup>(26)</sup> alívio completo da dor — definido como redução na intensidade da dor de 2 ou 3 (dor moderada ou grave) para 0 (ausência de dor) — após 30 minutos e 1 hora, e sobre melhora na cefaléia, definida como redução na intensidade da dor de 2 ou 3 (dor moderada ou grave) para 1 ou 0 (dor leve ou ausência de dor), após 30 minutos e 1 hora.

Para essas análises, combinamos os resultados de pacientes com migrânea com e sem aura. Também analisamos dados dicotômicos sobre o número de pacientes com persistência da aura migranosa após 30 minutos <sup>(13)</sup> e uma hora <sup>(13,26)</sup>.

Dos efeitos colaterais relatados em apenas um estudo <sup>(26)</sup>, analisamos dados dicotômicos sobre o número total de pacientes com efeitos colaterais e sobre o número de pacientes com os efeitos colaterais mais comumente relatados.

### 4.3.3.1 Efetividade

#### 4.3.3.1.1 Dipirona versus placebo

Para os dois desfechos primários analisados (“não alívio completo da dor” e “não melhora da cefaléia”), os dados foram estatisticamente significantes a favor da dipirona nos dois momentos considerados (após 30 minutos e após 1 hora) (n = 134 para todos os desfechos; figuras 23-26) <sup>(26)</sup>. Seguem os riscos relativos (RRs) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e os números necessários para tratar (NNTs):

Não alívio completo da dor:

Após 30 minutos: RR 0,87; IC 95%: de 0,78 a 0,96; NNT = 8.

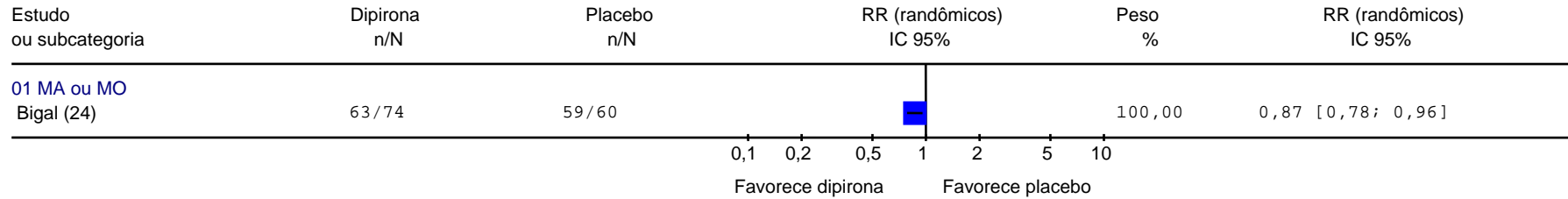
Após 1 hora: RR 0,59; IC 95%: de 0,47 a 0,74; NNT = 3.

Não melhora da cefaléia:

Após 30 minutos: RR 0,75; IC 95%: de 0,64 a 0,89; NNT = 5.

Após 1 hora: RR 0,41; IC 95%: de 0,30 a 0,57; NNT = 2.

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 05 Migrânea - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 01 Não alívio completo da dor após 30 minutos

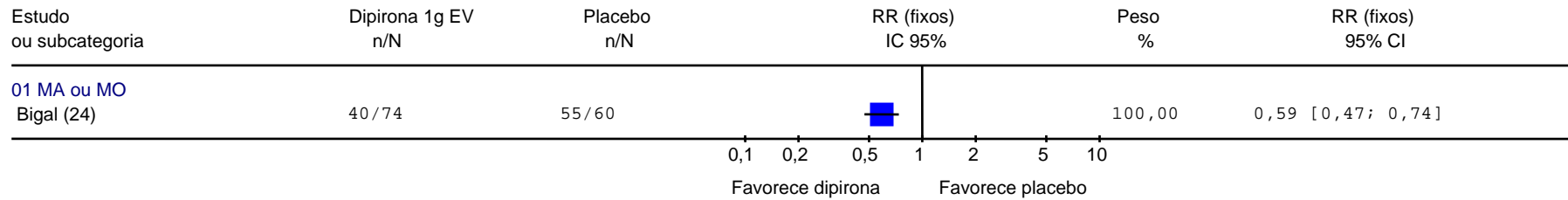


**Figura 23 - Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**  
**Não alívio completo da dor após 30 minutos**

Legenda:

n – número de participantes por grupo  
 N - número total de participantes  
 RR (randômicos) - risco relativo (modelo de efeitos randômicos)  
 IC 95% - intervalo de confiança de 95%  
 % - porcentagem  
 MA - migrânea com aura  
 MO - migrânea sem aura

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 05 Migrânea - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 02 Não alívio completo da dor após 1 hora



**Figura 24 - Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**

**Não alívio completo da dor após 1 hora**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

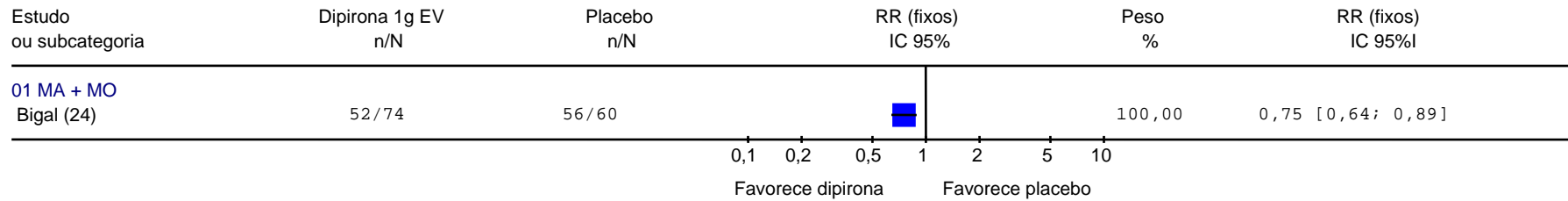
% - porcentagem

EV- endovenosa

MA - migrânea com aura

MO - migrânea sem aura

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 05 Migrânea - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 03 Não melhora da cefaléia após 30 minutos



**Figura 25 - Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**  
**Não melhora da cefaléia após 30 minutos**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

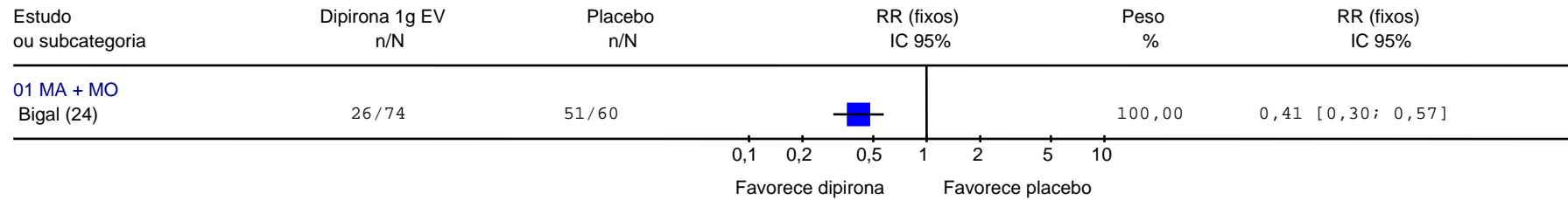
% - porcentagem

EV- endovenosa

MA - migrânea com aura

MO - migrânea sem aura

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 05 Migrânea - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 04 Não melhora da cefaléia após 1 hora



**Figura 26 - Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**  
**Não melhora da cefaléia após 1 hora**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

EV- endovenosa

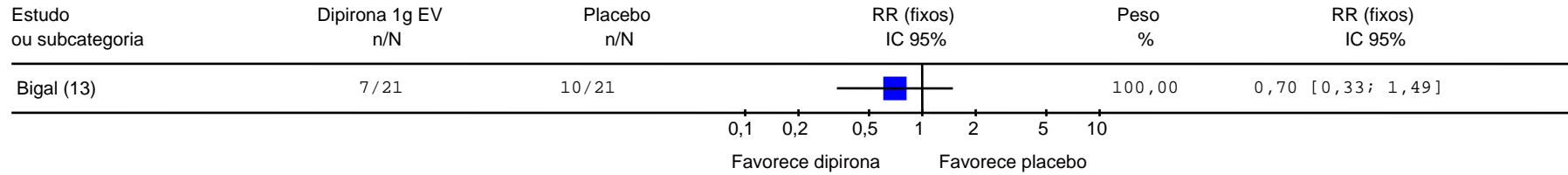
MA - migrânea com aura

MO - migrânea sem aura

Para persistência da aura após 30 minutos, um estudo <sup>(13)</sup> relatou resultados que tendiam a favorecer a dipirona, mas eles não foram estatisticamente significantes (figura 27).



Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 05 Migrânea - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 05 Persistência da aura após 30 minutos



**Figura 27 - Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**  
**Persistência da aura após 30 minutos**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

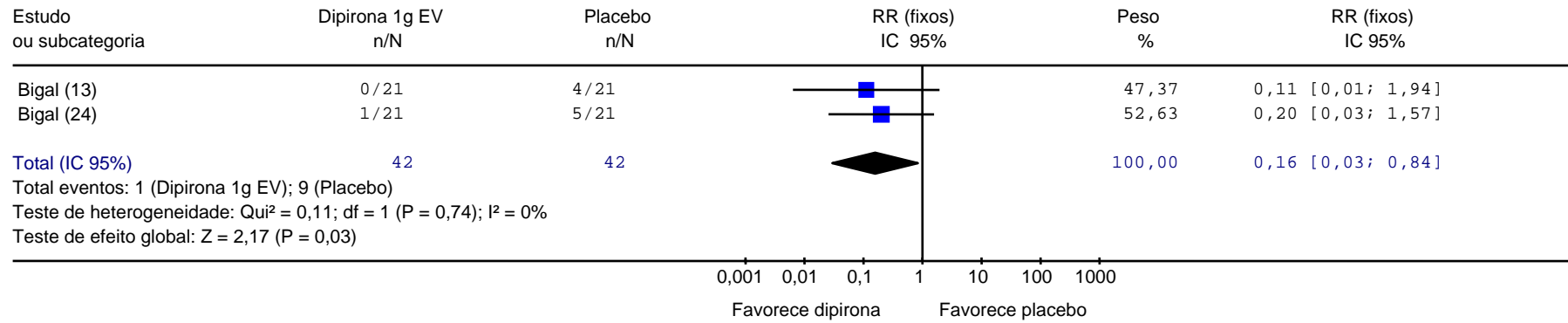
IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - peso

EV- endovenosa

Foi realizada metanálise para o desfecho “persistência da aura após 60 minutos” <sup>(13,26)</sup>. A dipirona 1g mostrou benefício estatisticamente significativo quando comparada com placebo (n = 84; modelo de efeitos fixos; risco relativo de 0,16; intervalo de confiança de 95%: de 0,03 a 0,84) (figura 28). O número necessário para tratar foi 6 para esse desfecho.

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 05 Migrânea - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 06 Persistência da aura após 1 hora



**Figura 28 - Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**  
**Persistência da aura após 1 hora**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

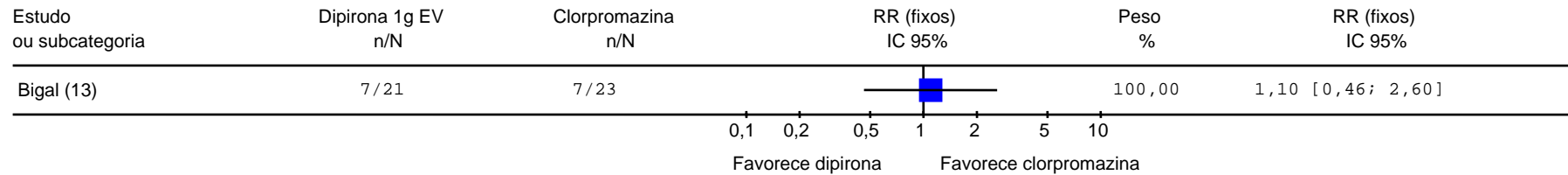
% - porcentagem

EV- endovenosa

#### **4.3.3.1.2 Dipirona versus clorpromazina / Dipirona versus sulfato de magnésio**

Quando a dipirona 1g via endovenosa foi comparada com a clorpromazina e com o sulfato de magnésio <sup>(13)</sup>, não houve resultados estatisticamente significantes para o desfecho “persistência da aura após 30 minutos” (figuras 29 e 30). Não houve eventos para “persistência da aura após 60 minutos” para dipirona, clorpromazina e sulfato de magnésio.

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 06 Migrânea - Dipirona endovenosa 1 g versus clorpromazina endovenosa 5 mL/kg  
 Desfecho: 01 Persistência da aura após 30 minutos



**Figura 29 - Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus clorpromazina endovenosa 5 mL/kg**  
**Persistência da aura após 30 minutos**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

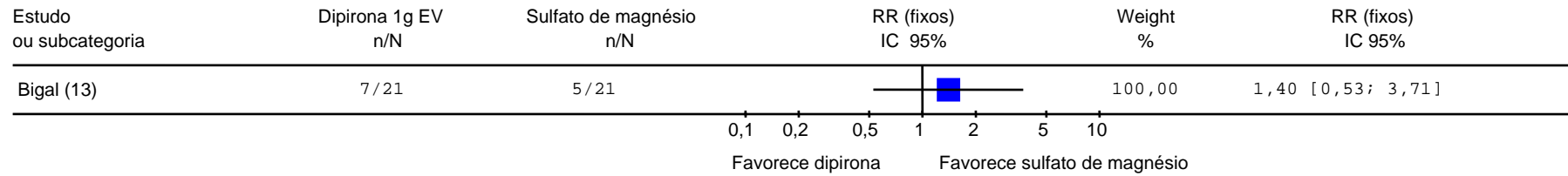
RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem

EV- endovenosa

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 07 Migrânea - Dipirona endovenosa 1 g versus sulfato de magnésio endovenoso 1 g  
 Desfecho: 01 Persistência da aura após 30 minutos



**Figura 30 - Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus sulfato de magnésio 1g via endovenosa**  
**Persistência da aura após 30 minutos**

Legenda:

n – número de participantes por grupo

N - número total de participantes

RR (fixos) - risco relativo (modelo de efeitos fixos)

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

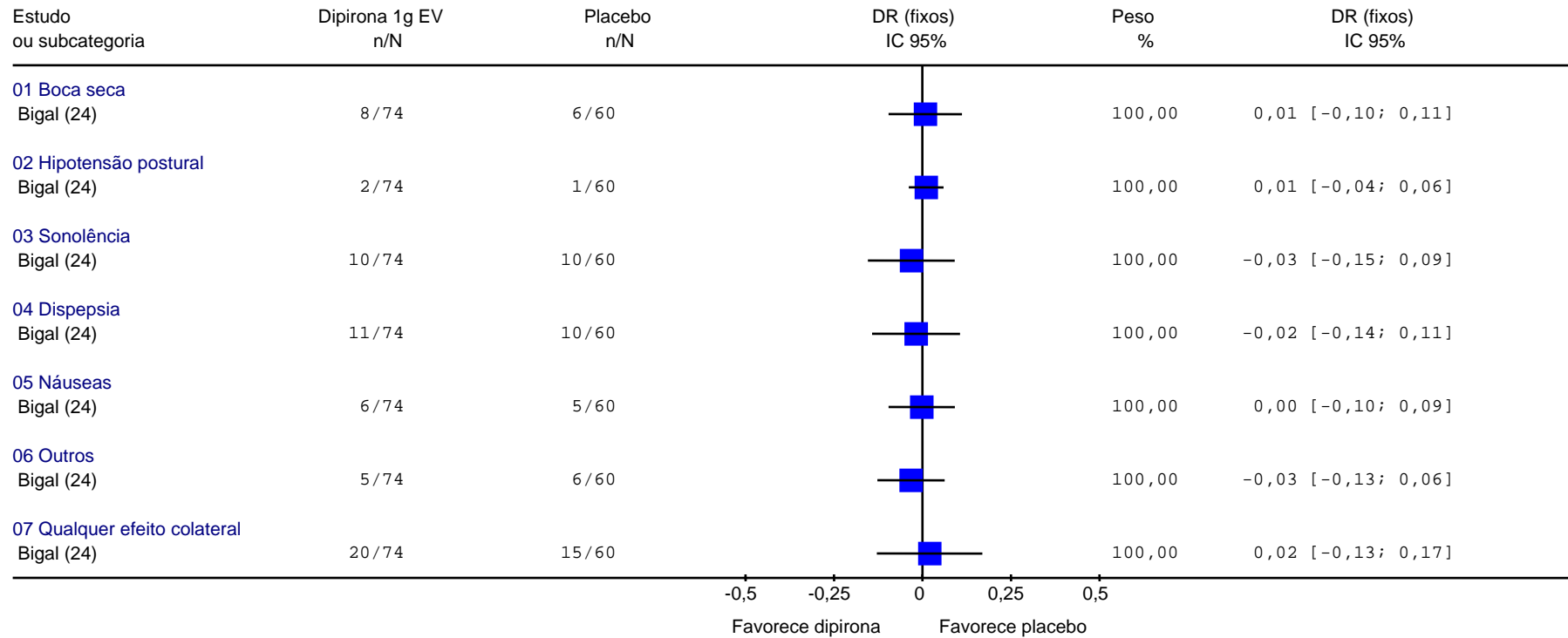
% - porcentagem

EV- endovenosa

#### 4.3.3.2 Segurança

Apenas um dos dois estudos que avaliaram dipirona via endovenosa para indivíduos com migrânea relatou dados sobre efeitos colaterais <sup>(26)</sup>. Para a análise, consideramos os dados dos pacientes com migrânea com aura e dos que apresentaram migrânea sem aura em conjunto. Vinte de 74 pacientes (27%) do grupo da dipirona e 15 de 60 (25%) do grupo placebo relataram efeitos colaterais, sendo que os mais freqüentes foram dispepsia (14,8% do grupo da dipirona; 16,7% do grupo placebo) e sonolência (13,5% do grupo da dipirona; 16,7% do grupo do placebo). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a freqüência de efeitos colaterais avaliados em conjunto ou para a freqüência de efeitos colaterais avaliada por relatos individuais (figura 31).

Revisão: Dipirona nas cefaléias primárias agudas  
 Comparação: 05 Migrânea - Dipirona endovenosa 1 g versus placebo  
 Desfecho: 07 Número de pacientes com efeitos colaterais



**Figura 31 - Migrânea - Dipirona 1g via endovenosa versus placebo**  
**Número de pacientes com efeitos colaterais**

Legenda:

n – número de participantes por grupo  
 N - número total de participantes

DR (fixos) - diferença de risco (modelo de efeitos fixos)  
 IC 95% - intervalo de confiança de 95%

% - porcentagem  
 EV- endovenosa



## 5 DISCUSSÃO

Os estudos incluídos são ensaios clínicos randomizados controlados de boa qualidade (Jadad de 4 e 5, Critério Cochrane B). Todos tinham como base a intenção de tratar, o que significa que os participantes foram analisados nos grupos onde haviam sido alocados na randomização, independente do tipo e da quantidade de tratamento que realmente receberam e de outras irregularidades do protocolo <sup>(17)</sup>. No estudo Martinez-Martin 2001 <sup>(14)</sup>, dos 417 pacientes randomizados, 57 não tomaram nenhuma medicação porque não apresentaram cefaléia durante o período do estudo. Esse estudo foi o único que apresentou perdas: quatro pessoas foram excluídas da análise por não devolverem seus diários com anotações.

Considerando os estudos que avaliaram os indivíduos com migrânea, foi possível metanálise apenas para o desfecho “persistência da aura após 1 hora”. Apesar do fato de os resultados terem favorecido a dipirona em relação ao placebo de modo estatisticamente significante, esses dados não são, na maioria dos casos, importantes do ponto de vista clínico, já que a resolução espontânea da aura ocorre em uma hora <sup>(13)</sup>. Esse resultado pode ser relevante em casos de aura persistente. O tempo de uma hora para resolução espontânea da aura pode explicar por que não há eventos para “persistência da aura após 1 hora” na comparação da dipirona com a clorpromazina e com o sulfato de magnésio <sup>(13)</sup>.

Dados de estudos individuais mostraram resultados importantes a favor da dipirona no tratamento de indivíduos com migrânea: para os desfechos "não melhora da cefaléia após 30 minutos" e "não melhora da cefaléia após 60 minutos", o número necessário para tratar é respectivamente 5 e 2. Para "não alívio completo da dor após 30 minutos" e "não alívio completo da dor após uma hora", o número necessário para tratar é 8 e 3 respectivamente. O fato de termos que tratar 2 e 3 pacientes com dipirona 1 g IV para ter um paciente com melhora na cefaléia após uma hora e um com alívio completo da dor após 1 hora mostra que a dipirona 1 g IV é efetiva para migrânea.

Em relação à cefaléia do tipo tensional episódica, dados individuais dos seguintes desfechos mostraram efeitos estatisticamente significante da dipirona em relação ao placebo: "alívio da dor após 30 minutos", "alívio da dor após uma hora" e "alívio da dor após duas horas" <sup>(14)</sup>. No entanto, esses resultados devem ser considerados com cuidado, já que os dados da maioria desses desfechos contínuos

apresentam viés, com exceção da comparação entre dipirona 1 g via oral e placebo para "alívio da dor em duas horas". Os dados da comparação dipirona 0,5 g com dipirona 1 g, ambas via oral, não apresentaram viés, mas os resultados não foram estatisticamente significantes.

Para o desfecho "necessidade de outra medicação", quando comparado com placebo, dipirona 0,5 g via oral tendeu a ser efetiva, enquanto a dipirona 1g via endovenosa foi efetiva (NNT = 6). Para "não satisfação com o tratamento", resultados estatisticamente significantes favoreceram a dipirona 0,5 g via oral (NNT = 6) e a dipirona 1 g via oral (NNT = 4). Em outras palavras, deveríamos tratar seis pessoas com dipirona 0,5 g via oral para que uma não apresentasse necessidade de outra medicação, o que não aconteceria se essas pessoas tivessem recebido placebo. Também deveríamos tratar seis indivíduos com dipirona 0,5 g via oral e 4 indivíduos com dipirona 1 g via endovenosa para ter um satisfeito com o tratamento e essa satisfação não ocorreria se o tratamento fosse placebo.

Para os dois desfechos "não melhora na cefaléia após 30 minutos " e "não alívio completo da dor após 30 minutos", o número necessário para tratar é 4, enquanto para "não melhora na cefaléia após 1 hora" e " não alívio completo da dor após 1 hora", esse número é 3. É importante ressaltar que, considerando a alta freqüência da cefaléia tensional (porcentagem estimada de mais de 38% da população por ano) <sup>(1)</sup>, ter que tratar quatro pacientes com dipirona 1 g via endovenosa para que um melhore da cefaléia após 30 minutos é um bom resultado. Podemos chegar à mesma conclusão quanto ao número necessário para tratar de 3 para "não melhora na cefaléia após 1 hora" e "não alívio completo da dor após 1 hora". Quando comparado ao ácido acetilsalicílico, o número necessário para tratar para dipirona 1g via endovenosa é 5.

Não foram relatados efeitos colaterais graves em nenhum dos estudos incluídos. Na comparação da dipirona 0,5 g (N = 82) com a dipirona 1 g (N = 92), ambas via oral, quanto aos efeitos colaterais leves ou moderados, dados individuais de um estudo <sup>(14)</sup> mostraram diferença de risco não estatisticamente significante entre os grupos. Quando a dipirona 0,5 g (N = 82) via oral foi comparada ao ácido acetilsalicílico (N = 91) via oral quanto aos efeitos colaterais leves ou moderados, o mesmo estudo <sup>(14)</sup> mostrou diferença de risco não estatisticamente significante entre os grupos.

Avaliando esse mesmo desfecho, também se encontrou resultado não estatisticamente significante na comparação entre dipirona 1 g com ácido

acetilsalicílico, ambos via oral.

Como a agranulocitose é rara (9,0 casos por milhão por ano) <sup>(27)</sup>, os 636 pacientes estudados não são suficientes para avaliar a segurança da droga.

## 6 CONCLUSÃO

### 6.1 Implicações para a prática

Este trabalho encontrou evidências de estudos individuais de que a dipirona é efetiva no tratamento de adultos com migrânea e cefaléia do tipo tensional episódica. Em relação à sua segurança, não se pode chegar a nenhuma conclusão com base nos estudos incluídos, já que 636 pacientes são muito pouco para se avaliar distúrbios do sangue induzidos pela dipirona. Médicos e pacientes devem ser bem informados sobre o risco de discrasias sangüíneas, em particular a agranulocitose, relacionado ao uso da dipirona. Esse risco não foi adequadamente quantificado <sup>(28)</sup>, e não há consenso na literatura. A pior situação apresentada por um estudo foi 9,0 casos por milhão por ano <sup>(27)</sup>. De acordo com um estudo <sup>(29)</sup>, os riscos calculados de agranulocitose são aproximadamente um em 31000 pacientes internados tratados com dipirona e um em 1400 pacientes ambulatoriais tratados com dipirona. Esse estudo <sup>(29)</sup> também considerou que a maioria dos pacientes da amostra do estudo que desenvolveram agranulocitose após tratamento com dipirona também haviam sido tratados com outras medicações associadas à agranulocitose, o que dificulta a quantificação do risco associado à dipirona. Pacientes e profissionais de saúde devem considerar que ainda não há consenso sobre o risco de agranulocitose relacionado à dipirona.

### 6.2 Implicações para pesquisa

Um estudo recente está sendo conduzido para avaliar a incidência da anemia aplástica e agranulocitose na América Latina, onde a dipirona é largamente usada. Sua fase piloto já foi publicada <sup>(30)</sup>, e o término do estudo final está programado para agosto de 2006, data a partir da qual os resultados podem ser publicados, pode resolver a questão da determinação do risco de agranulocitose. Pacientes e profissionais de saúde devem aguardar os resultados desse estudo. Se eles não determinarem o risco dessa doença relacionado à dipirona, é necessário buscar estudos observacionais sobre os efeitos colaterais da dipirona (relato de caso, séries de casos, estudos de

caso-controle). Essa busca deve incluir o uso de dipirona não só para cefaléia, mas também para febre e outros tipos de dor.

## 7 ANEXO

Quadro 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Autor/Ano/ Referência	Métodos	Participantes	Intervenções
<a href="#">Bigal / 2002 / 25</a>	Duplo-cego; duração: 24 horas; tratamento por intenção de tratar; dois grupos paralelos; randomizado por <i>drawing lots</i> . Jadad: 4; ocultação da alocação: B	60 pacientes com cefaléia do tipo tensional episódica (critério IHS- 1988) na presença de dor e com idade maior ou igual a 18 anos. Sexo: ~ 48% homens Idade: ~ 44,2 anos (grupo da dipirona) ~ 37,6 anos (grupo placebo) Local: duas unidades básicas de saúde	Dipirona: injeção endovenosa de 1g (2 mL) acrescido de 8 mL de NaCl a 0,9% (n=30); Placebo: injeção endovenosa de 10 mL de NaCl a 0,9% (n=30).
<a href="#">Bigal / 2002 / 26</a>	Duplo-cego, duração: 24 horas; tratamento por intenção de tratar; dois grupos paralelos; randomizado por <i>drawing lots</i> . Jadad 4; ocultação da alocação: B	134 pacientes (31% homens and 69% mulheres) na presença de dor moderada ou grave com diagnóstico de MA (45%) ou MO ( 55%), de acordo com o critério IHS; média de idade ~31 anos. Local: duas unidades básicas de saúde	Dipirona: injeção EV 1g em 10 mL de NaCl a 0,9% (n=74); Placebo: injeção EV de 10 mL de NaCl a 0,9% (n=60).
<a href="#">Bigal / 2002 / 13</a>	Duplo-cego; duração: 60 minutos; tratamento por intenção de tratar; quatro grupos paralelos. Jadad: 4; ocultação da alocação: B	86 pacientes (33% homens) com MA presente na avaliação e idade maior ou igual a 18 anos. Diagnóstico de MA de acordo com o critério IHS; média de idade ~29,5 anos. Local: duas unidades básicas de saúde	Dipirona: injeção EV - 1g (2 mL) em 8 mL de NaCl 0,9% (n=21); Clorpromazina: injeção EV - 5 mL/kg de peso de NaCl 0,9%, seguido de 0,1 mg/kg de peso em 10mL de NaCl a 0,9% <i>in bolus</i> (dose única) (n=23); Sulfato de magnésio: injeção EV - 1g em 10 mL de NaCl 0,9% (n=21); Placebo: injeção EV- 10 mL de NaCl 0,9% (n=21).
<a href="#">Martinez-Martin / 2001 / 14</a>	Duplo-cego ( <i>double-dummy technique</i> ); duração: 4 horas (dois episódios com intervalo de 48h entre eles); tratamento por intenção de tratar; quatro grupos paralelos. Jadad: 5; ocultação da alocação: B	417 pacientes (356 analisados) com cefaléia do tipo tensional episódica de grau moderado (IHS). Sexo: 25% homens Idade: 18-65 anos História: pelo menos 2 episódios de cefaléia do tipo tensional episódica/mês em 3 meses antes de entrar no estudo (48 horas entre os episódios); sucesso anterior no alívio da dor com analgésico não opióide; primeiro episódio de cefaléia antes dos 50 anos de idade. Local: 31 centros	Dipirona 0,5 g dose única oral (n= 82); Dipirona 1g dose única oral (n=92); ASA 1g dose única oral (n=91); Placebo dose única oral (n=91). Tratamento do primeiro episódio de dor ou do segundo episódio (48 horas entre os episódios); dor de grau pelo menos moderado.

## LEGENDA:

~ aproximadamente  
ASA – ácido acetilsalicílico

EV - endovenosa  
IHS - International Headache Society

MA – migrânea com aura  
MO – migrânea sem aura

n – número de participantes  
NaCl – cloreto de sódio

## 7 REFERÊNCIAS

1. 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(1):64-69
2. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA 1998;279(5):381-3
3. Finkel AG. Epidemiology of cluster headache. Current Pain & Headache Reports 2003;7(2):144-9
4. Lipton RB, Stewart WF, Von Korff M. The burden of migraine. A review of cost to society. Pharmacoeconomics 1994;6(3):215-21
5. Pryse-Phillips W, Findlay H, Tugwell P, Edmeads J, Murray TJ, Nelson, RF. A Canadian population survey on the clinical, epidemiologic and societal impact of migraine and tension-type headache. Can J Neurol Sci 1992;19(3):333-339
6. Solomon GD, Price KL. Burden of migraine. A review of its socioeconomic impact. Pharmacoeconomics 1997;11 Suppl 1:1-10
7. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyrrone for acute postoperative pain. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD003227. DOI: 10.1002/14651858.CD003227
8. Fendrich Z. Metamizol - nové účinné analgetikum s dlouhou historií. Přehled farmakologie a praktického využití [Metamizol - a new effective analgesic with a long history. Overview of its pharmacology and clinical use]. Casopis Lékáru Ceských 2000;139(14):440-4

9. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyron for acute renal colic pain. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD003867. DOI: 10.1002/14651858.CD003867.
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. Ad Hoc Committee on the Classification of Headache of the National Institute of Neurological Diseases and Blindness. Classification of headache. *JAMA* 1962;179(9):717-8.
12. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976;2(2):175-84.
13. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Eficácia de três drogas sobre a aura migranosa: um estudo randomizado placebo controlado [Efficacy of three drugs in the treatment of migrainous aura: a randomized placebo-controlled study]. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2002;60(2-B):406-9
14. Martinez-Martin P, Raffaelli E Jr., Titus F, Despuig J, Fragoso YD, Diez-Tejedor E, 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(5):604-10
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17(1):1-12
16. Higgins JPT, Green S, editors. Selection bias. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5 [updated May 2005]; Section 6.3. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm> (accessed 24th July 2006)



17. Higgins JPT, Green S, editors. Intention-to-treat issues. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]; Section 8.4. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm> (accessed 24th July 2006)
18. McQuay H, Moore R. An evidence-based resource for pain relief. Oxford: Oxford University Press, 1998.
19. Altman DG, Bland JM. Detecting skewness from summary information. *BMJ* 1996;313(7066):1200
20. Alderson P, Green S, editors. Cochrane Collaboration open learning material for reviewers 1.1, November 2002. <http://www.cochrane-net.org/openlearning/>
21. Classen W. Placebo application, personality, and headaches: a signal detection theory analysis of experimentally induced pain in comparison to clinical pain. *Pharmacopsychiatry* 1984;17(3):98-101
22. 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(2):90-5
23. Hackenthal E. Paracetamol and Metamizol in der Therapie chronischer Schmerzen [Paracetamol and metamizol in the treatment of chronic pain syndromes]. *Schmerz* 1997;11(4):269-75
24. Lujan M, Lopez-Fiesco A, Lopez y Martinez E, Zamora Lopez G, Alvarez Rueda M. Experimental tension headache in humans: a double blind comparison of the analgesic effect of dipyrone, naproxen plus paracetamol or placebo. *Proceedings of the Western Pharmacology Society* 1992;35:201-5
25. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyrone for the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research* 2002;35(10):1139-45

26. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyron in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache* 2002;42(9):862-71
27. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA* 1986;256(13):1749-57
28. Edwards JE, McQuay HJ. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet* 2002;360(9344):1438
29. Bäckström M, Hägg S, Mjörndal T, Dahlqvist R. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2002;11(3):239-45
30. Hamerschlak N, Maluf E, Pasquini R et al. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America: the LATIN study. *Sao Paulo Med. J.* 2005;123(3): 101-104. Available from World Wide Web: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802005000300002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802005000300002&lng=en&nrm=iso)

## Abstract

**Background:** Dipyrone is used to treat headaches in many countries, but is banned in others (particularly the USA and UK) because of its association with potentially life-threatening blood dyscrasias such as agranulocytosis. **Objetives:** To determine the effectiveness and safety of dipyrone for acute primary headaches in adults and children. **Search strategy:** We searched comprehensively the main databases (the Cochrane Pain, Palliative & Supportive Care Trials Register; Cochrane Central Register of Controlled Trials; MEDLINE; among othes); and the reference lists of included studies. We requested additional information from study authors. **Selection criteria:** Double-blind randomised controlled trials of dipyrone for the symptomatic relief of acute primary headaches in adults and children. **Data collection & analysis:** Three authors independently screened articles, extracted data, assessed trial quality and analysed results. Relative risks, risk differences, weighted mean differences and numbers-needed-to-treat were calculated when possible. **Results:** Four trials involving a total of 636 adult subjects were included. Methodological quality was generally high. One study each evaluated oral and intravenous dipyrone for episodic tension-type headache; two trials evaluated intravenous dipyrone for migraine, but only one of these described pain outcomes. No pediatric trials were identified.

The largest trial (n = 356) evaluated two doses (0.5 g, 1 g) of oral dipyrone for ETTH, which were significantly better than placebo for pain relief. The 1-g dose was also significantly better than acetylsalicylic acid 1 g . A smaller trial (n = 60) evaluated intravenous dipyrone 1 g versus placebo for ETTH. Relative risks were statistically significant favouring dipyrone for 'no pain-free response' and 'no improvement in headache'. Finally, one trial (n = 134) evaluated intravenous dipyrone 1 g for pain outcomes in migraine patients. Relative risks were statistically significant favouring dipyrone versus placebo for the outcomes 'no pain-free response' and 'no improvement in headache'.

Two of the four trials assessed adverse events. No serious adverse events were reported, and no significant differences in adverse events were detected between dipyrone and comparators (placebo and acetylsalicylic acid). **Conclusions:** Evidence from a small number of trials suggests dipyrone is effective for ETT and migraine headaches. No serious adverse events were observed in the included trials, but

sample. An ongoing study is assessing the incidence of aplastic anaemia and agranulocytosis in Latin America. If it does not determine agranulocytosis risk related to dipyron, data from observational studies on dipyron side-effects should be searched.

## Apêndice

## **Bibliografia consultada**

Associação Brasileira de Normas Técnicas. Apresentação de citações em documentos: NBR-10520. Rio de Janeiro;1988.

Associação Brasileira de Normas Técnicas. Referências bibliográficas: NBR-6023. Rio de Janeiro;2000.

Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa. Versão 1.1 [CD- ROM]. São Paulo: Objetiva; 2001.

<http://www.bireme.br/php/decsws.php?lang=pt>

Rother, ET & Braga, MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo; 2001.