

PROFILAXIA DA MIGRÂNEA

ESTUDO ABERTO COM A VENLAFAXINA EM 42 PACIENTES

*ESTÊVÃO DEMÉTRIO NASCIMENTO **

RESUMO - O presente estudo aberto teve por objetivo avaliar a eficácia da venlafaxina (inibidor da recaptção da serotonina e da noradrenalina) na prevenção das crises de migrânea com ou sem aura em 42 pacientes com idade média de 32,5 anos e variação de 13 a 48 anos. O sexo feminino predominou sobre o masculino. A avaliação ocorreu de maio a setembro de 1997. O tempo de avaliação foi de 4 meses. A média de crises por mês era 3,8. Os efeitos colaterais mais consistentes foram a perda de peso, náuseas e vômitos. A venlafaxina mostrou-se eficaz em 37 dos 42 pacientes selecionados (88,07 %) com doses variando de 18,75 – 37,5 mg/dia.

PALAVRAS-CHAVE: venlafaxina, migrânea, profilaxia.

Prophylaxis of migraine: open study with venlafaxine in 42 patients

ABSTRACT – The present open study intended to show the prophylactic value of venlafaxine (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor) in 42 patients with migraine with or without aura during four months, from May to September 1997. The average age was 32.5 years and average crisis was 3.8 per month. Consistent side-effects included loss of weight, nausea and vomit. The efficacy of drug occurred in 37 patients (88.07%) with dosis of 18.75 to 37.5 mg/day. We conclude that venlafaxine is an effective drug in prophylaxis of migraine patients.

KEY WORDS: venlafaxine, migraine, prophylaxis.

O tratamento profilático da migrânea - mesmo com a adoção de medidas gerais, especialmente dietéticas - baseia-se fundamentalmente no uso de medicamentos de acordo com a frequência, duração e intensidade das crises. Em geral, a profilaxia da migrânea se faz necessária quando há ocorrência de pelo menos dois ictus mensais. Entretanto, mesmo quando ocorre apenas uma crise por mês, porém de grande intensidade ou longa duração (2 ou mais dias), está indicado o uso de medicação profilática. Atualmente, as drogas mais eficazes incluem a flunarizina, os beta-bloqueadores, a amitriptilina, o pizotifen e o maleato de metisergida. Cada uma delas tem sua indicação mais adequada conforme o tipo de crise, sua duração, os fatores que as desencadeiam, o biotipo, as condições cardiovasculares e o perfil psicológico do paciente.

Recentemente, no meio de tantas drogas inibidoras da recaptção da serotonina, foi lançada a venlafaxina que, além de inibir a recaptção da serotonina na fenda sináptica, inibe também a recaptção da noradrenalina. Ante sua indicação primária para a depressão de leve a moderada intensidade, observamos que muitos pacientes com migrânea passaram a ter períodos mais longos livres de suas crises. Resolvemos avaliar um grupo de pacientes migranosos sem depressão manifesta, desde que não necessitassem de ansiolíticos nem de outros medicamentos de uso crônico.

*Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia, Especialista em Ensino Superior na Área da Saúde e Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Municipal Marieta K. Bornhausen, Itajaí. Aceite: 18-agosto-1998.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Num estudo aberto, foram avaliados 42 pacientes da clínica privada, sendo 7 do sexo masculino (19 %) e 35 do sexo feminino (81 %); 40 eram de cor branca e 2 de cor preta. A idade variou de 13 a 48 anos, 86 % tendo entre 20 e 45 anos, com média de 32,5. O número de crises variou de 2 a 8 por mês, com média de 3,8. Do total, 33 apresentavam migrânea sem aura e 9 com aura visual, incluindo-se nesta última apenas um homem. Foram utilizados 18,75 mg/dia em 30 pacientes e em 12 passou-se a utilizar 37,5 mg/dia após 15 dias de uso sem efeito satisfatório. Não tentamos doses maiores no presente estudo.

Todos os pacientes apresentavam migrânea há mais de 2 anos e pelo menos 2 crises mensais. Três pacientes do sexo feminino apresentavam 2 crises por mês, sendo uma delas ligada ao período e estral associada à síndrome dismenorreica. Nenhuma das pacientes fazia uso de contraceptivos hormonais. Foram excluídos os pacientes cardiopatas, portadores de distúrbios do humor, epiléticos, nefropatas, hepatopatas, hipertensos e as grávidas. Nenhum dos pacientes avaliados neste estudo fazia uso de qualquer outro medicamento. O período máximo de avaliação foi de 4 meses e o mínimo de 2 meses. Aqueles que apresentavam 2 crises mensais foram observados por 4 meses e aqueles com 3 ou mais crises por mês foram observados por 2 meses. Todas as mulheres apresentavam estros regularmente. Os pacientes foram avaliados a cada 15 dias pelo mesmo examinador e, caso tivessem crises, poderiam usar a medicação sintomática habitual.

A eficácia da droga foi avaliada mediante o seguinte escore: N = nulo; R = resultado regular significando diminuição da frequência, duração e intensidade das crises em pelo menos 50%; O = ótimo, apenas uma crise durante o estudo; e E = excelente, representando abolição completa das crises durante o período do estudo. Todos os pacientes receberam um boletim para registrar as crises e os efeitos indesejáveis da droga.

RESULTADOS

Dos 42 pacientes analisados, 37 apresentaram melhora de suas crises, 5 (1 homem e 4 mulheres) não obtiveram qualquer melhora incluindo 2 com auras visuais apesar de usarem 37,5 mg/dia. Dos 37 que obtiveram melhora, 19 se viram livres de suas crises, 7 com 37,5 mg/dia e 12 com 18,75 mg/dia. Dos avaliados, 10 apresentaram apenas uma crise durante o estudo e 8 obtiveram redução de 50% das crises de acordo com o escore empregado.

Os efeitos colaterais da venlafaxina são apresentados na Tabela 1, ressaltando a perda de peso, náuseas e vômitos. Estes dois últimos foram observados apenas durante a primeira semana do uso da droga. Os resultados do tratamento profilático, de acordo com a classificação proposta, estão na Tabela 2.

A única paciente do nosso estudo com síndrome da tensão pré-menstrual permaneceu livre dos sintomas enquanto usou a venlafaxina; entretanto, foi a que mais emagreceu. Talvez por termos iniciado a profilaxia com doses baixas diárias (18,75 mg) da droga, nenhum paciente abandonou o tratamento. A droga mostrou-se eficaz no controle profilático das crises de migrânea tanto com aura como sem aura. Apenas 22,22 % dos pacientes com aura não obtiveram qualquer efeito benéfico com a venlafaxina.

Tabela 1. Efeitos colaterais da venlafaxina.

Efeito	Número de casos
Perda de peso	41 (97,61 %)
Náusea	8 (19,40%)
Vômitos	6 (14,28%)
Insônia	2 (4,76 %)
Sonolência	1 (2,38 %)
Ganho de peso	1 (2,38 %)

Tabela 2. Eficácia da venlafaxina na migrânea.

Efeito	Número de casos
Nulo	5 (11,90 %)
Regular	8 (19,04 %)
Ótimo	10 (23,80 %)
Excelente	19 (45,23%)
Total	42 (100 %)

Se considerarmos como acentuado benefício aos enxaquecosos apenas os efeitos *ótimo e excelente* da nossa classificação, a eficácia foi de 69,03 %. Se incluirmos os que tiveram redução de até 50% de suas crises, então a eficácia foi de 88,07 %. Além da prevenção das crises com a venlafaxina todos os 37 pacientes foram unânimes quanto ao início rápido do efeito da droga. Nenhum paciente apresentou queixas cardiovasculares.

DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado com pequeno número de pacientes porque excluímos aqueles com depressão, os que faziam uso de qualquer medicação, os cardiopatas, os hipertensos, os epiléticos e os com distúrbios psiquiátricos.

Não encontramos nenhum estudo realizado com a venlafaxina como droga preventiva das crises de migrânea. Uma publicação sobre o uso da droga na cefaléia crônica diária¹ e outra sobre a venlafaxina em casos isolados de pacientes com migrânea refratária a outros medicamentos² foram os únicos estudos encontrados na literatura.

Embora a venlafaxina seja uma droga inibidora da receptação da serotonina e da noradrenalina, diminuindo sensivelmente ou eliminando em muitos casos as crises de migrânea por evitar a queda do nível de 5-hidroxi triptamina (5-HT) na fenda sináptica, é possível que seu mecanismo ou mecanismos bioquímicos estejam envolvidos, provavelmente evitando a hipóxia e a consequente depressão alastrante que ocorrem durante o ictus. A venlafaxina bloqueia os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1D} bem como os receptores H₃ da histamina, afetando a síntese pré-sináptica e a liberação da mesma, bem como da noradrenalina por bloquear os adrenoceptores alfa-2. O sistema serotoninérgico central mostra nítida ritmicidade circadiana e íntima interação com o sistema noradrenérgico do núcleo *coeruleus*. Estaria aqui o provável mecanismo de prevenção da venlafaxina das crises de migrânea?

A venlafaxina mostrou-se eficaz na prevenção de crises migranosas, com ou sem aura, podendo perfeitamente ser uma opção de tratamento preventivo especialmente indicada para aqueles pacientes que não podem ou não devem, por algum motivo, utilizar as demais drogas de primeira escolha, como flunarizina, beta-bloqueadores, amitriptilina, pizotifeno e metisergida. Para as mulheres que apresentavam facilidade para aumento ponderal a droga foi muito bem aceita pois a perda de peso foi o efeito colateral mais pronunciado. Fato marcante para a maioria dos pacientes do estudo foi a ausência de efeitos que comprometessem as atividades da vida diária. O preço elevado, muitas vezes, é fator limitador para seu uso. O presente estudo nos abre a perspectiva de realizar futuramente outro estudo, duplo-cego, com a venlafaxina.

REFERÊNCIAS

1. Diamond S. Efficacy and safety profile of venlafaxine in chronic headache. *Headache* 1995;35:212-215.
2. Adelman JU, Von Seggern R. Practice and economics: cost considerations in headache treatment: Part 1. Prophylactic migraine treatment. *Headache* 1995;35:479-487.