

Metisergida como profilaxia de migrânea e cefaleia em salvas, e a possível ocorrência de fibrose retroperitoneal. Relato de casos*

Methysergide to prevent migraine and cluster headache and the possibility of retroperitoneal fibrosis. Case reports

Daniela Lino Macedo¹, Priscila Amorim Soares², Denise da Silva Freitas³, Ariovaldo Alberto da Silva Junior⁴, Rodrigo Santiago Gomez⁵, Antonio Lucio Teixeira⁶

* Recebido do Ambulatório de Cefaleia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Metisergida é fármaco de eficácia comprovada na profilaxia tanto da migrânea quanto da cefaleia em salvas, embora possa predispor a fibrose (< 1%). O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de cefaleia primária de difícil controle, satisfatoriamente conduzidos com metisergida, que precisou ser interrompida por suspeita de fibrose retroperitoneal (FR).

RELATO DOS CASOS: A metisergida foi utilizada, com sucesso, como profilático de migrânea e cefaleia em salvas em paciente de 69 anos, sexo feminino, e de 58 anos, sexo masculino, respectivamente, ambos refratários aos fármacos de primeira e segunda linha. Após 24 meses, no primeiro caso e 30 meses, no segundo, de uso contínuo de metisergida, foram observados sinais e sintomas sugestivos de FR como edema assimétrico de membros inferiores, sem dor, na paciente com migrânea; dor abdominal, disfunção sexual e edema de membros inferiores, no paciente com cefaleia em salvas. Apesar do rastreio inicial negativo para fibrose retroperitoneal feito com ultrassonografia e tomografia computadorizada de abdômen normais, no segundo, como os sinais e sintomas estavam progressivos, optou-se pela suspensão e redução, respectivamente, da metisergida. Houve resolução completa do quadro cerca de uma semana após essa conduta.

CONCLUSÃO: A metisergida é boa opção nos casos refratários, mas deve ser utilizada com cautela. Estratégia de descontinuidade do fármaco a cada seis meses, por cerca de 4 a 8 semanas, reduz o risco de ocorrência de FR, assim como observação clínica de sinais e sintomas que sugiram esse efeito colateral.

Descritores: Cefaleia, Cefaleia em salvas, Fibrose retroperitoneal.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Methysergide is a drug with proven efficacy to prevent both migraine and cluster headache, although it may predispose to fibrosis (< 1%). This study aimed at reporting two cases of primary and difficult to control headache, satisfactorily treated with methysergide,

1. Médica Neurologista pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Residente (R4) de Neurofisiologia na Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

2. Médica Residente de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil.

3. Médica Neurologista e Fellow em Neuromuscular e Eletro-neuromiografia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil.

4. Médico Neurologista; Mestre em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense e Doutor em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil.

5. Médico Neurologista e Preceptor da Residência Médica de Neurologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil.

6. Médico Neurologista e Psiquiatra; Professor Associado e Preceptor da Residência Médica de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dra. Denise da Silva Freitas

Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Rua Alfredo Balena, 110/3º Ala Oeste – Santa Efigênia

30130-100 Belo Horizonte, MG.

Fone: (31) 3409-9417

E-mail: deniseufjf2002@yahoo.com.br

which had to be withdrawn due to suspicion of retroperitoneal fibrosis (RF).

CASE REPORTS: Methysergide was successfully used to prevent migraine and cluster headache in a 69-year old male and in a 58-year old female, respectively, both refractory to first and second line drugs. After 24 months for the first case, and 30 months for the second case, of continuous methysergide, signs and symptoms suggesting RF were observed, such as asymmetric painless lower limbs edema in the migraine patient, and abdominal pain, sexual dysfunction and lower limbs edema in the cluster headache patient. In spite of the early negative screening for retroperitoneal edema made with normal abdominal ultrasound and CT, in the second, since signs and symptoms were progressing, we decided for methysergide withdrawal and decrease, respectively. There has been total resolution of symptoms approximately one week after such approach.

CONCLUSION: Methysergide is a good option for refractory cases, but should be used with caution. Withdrawing the drug every six months for approximately 4 to 8 weeks decreases the incidence of RF, in addition to clinical observation of signs and symptoms suggesting this side-effect.

Keywords: Cluster headache, Headache, Retroperitoneal fibrosis.

INTRODUÇÃO

A migrânea crônica afeta cerca de 2% da população mundial¹. Ela compromete a qualidade de vida (QV) do paciente e resulta em grande gasto para a sociedade. Nos Estados Unidos, o custo direto e indireto da migrânea é estimado em mais de 20 bilhões de dólares, anualmente². Os critérios diagnósticos revisados em 2006 para migrânea crônica³ são: a) cefaleia em um ou mais dias no mês, por pelo menos três meses, b) o paciente tem pelo menos cinco ataques de cefaleia preenchendo critério de migrânea sem aura, c) cefaleia em oito ou mais dias por mês por pelo menos três meses preenchendo os critérios c1 e/ou c2, tais como: c1a) cefaleia com pelo menos duas das seguintes características: localização unilateral, característica pulsátil, grave à moderada intensidade, desencadeada ou agravada por atividade física rotineira. c1b) pelo menos uma das características presente durante a crise de dor: náusea e/ou vômito, fotofobia e fonofobia. c2) tratada ou aliviada por triptanos ou ergot antes da ocorrência de sintomas relacionados à migrânea e d) ausência de abuso de medicação e cefaleia não atribuída a outra causa.

O tratamento da migrânea, tanto crônica quanto episódica, pode ser dividido em abortivo (na fase aguda) ou preventivo (como profilaxia). De acordo com o Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaleia⁴ e as Diretrizes do Consórcio Americano para Cefaleia⁵, o tratamento preventivo da migrânea é indicado nas seguintes circunstâncias: migrânea recorrente que interfira na rotina diária do paciente, apesar do tratamento de fase aguda; crises de dor frequentes; contraindicação, falha, pouca tolerância ou abuso de drogas abortivas; subtipos especiais de migrânea (hemiplégica, basilar, com aura prolongada, com aura frequente e atípica e infarto migranoso).

São fármacos considerados na profilaxia de migrânea⁶: a) primeira linha: betabloqueadores (atenolol e propranolol), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina) e bloqueadores de canais de cálcio (flunarizina), b) segunda linha: antiepilépticos (ácido valproico e topiramato), c) terceira linha: metisergida e pizotifeno e d) quarta linha: clorpromazina e quetiapina.

Outra cefaleia crônica de grande importância clínica em função de sua elevada morbidade é a cefaleia em salvas. Ela é reconhecida como tão incapacitante que alguns pacientes chegam a tentar suicídio caso a doença não seja conduzida de maneira eficaz⁷. Trata-se de cefaleia primária, assim como a migrânea, porém de curta duração e associada à ativação autonômica. Os critérios diagnósticos da cefaleia em salvas, pelo *International Headache Society Classification Committee* são⁸: a) pelo menos cinco ataques preenchendo critérios b a d, b) dor de forte intensidade, unilateral, orbital, supraorbital e/ou temporal, com duração de 15 a 180 minutos se não tratada, c) presença, no local da dor, de pelo menos um dos sintomas autonômicos: injeção conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, ptose, edema palpebral, miose ou sudorese da fronte e d) frequência de um episódio em dias alternados até oito episódios por dia. Na forma crônica os ataques ocorrem por mais de um ano, sem remissão ou com período de remissão de duração menor que 14 dias.

O tratamento da cefaleia em salvas episódica ou crônica é semelhante. Sumatriptano subcutâneo e oxigênio inalatório são tratamento de primeira linha nos ataques de cefaleia em salvas. Outros fármacos com alguma evidência de eficácia são ergot, lidocaína e octetide^{7,9}. Quanto ao tratamento profilático, deve ser iniciado o mais precocemente possível, já que o paciente tem tipicamente um a oito ataques de dor por dia e o uso de abortivos de forma repetida implicaria em toxicidade. O verapamil é o tratamento preventivo de escolha na cefaleia em salvas. Outras opções eficazes são glicocorticoide, lítio, topiramato e metisergida^{7,9}.

A metisergida (ácido l-metil-D-lisérgico butanolamida), portanto, é um fármaco utilizado na profilaxia tanto da migrânea quanto da cefaleia em salvas.

Trata-se de um alcaloide do ergot semissintético e com estrutura semelhante à metilergonovina. É antagonista do receptor 5HT₂ e agonista de alguns subtipos do receptor 5HT₁ (5TH_{1B}, presente nos vasos sanguíneos cranianos; 5HT_{1D}, presente nas terminações do nervo trigêmeo)¹⁰⁻¹². O efeito da metisergida provém tanto de sua ação direta, quanto através de seu metabólito ativo: metilergonovina ou metilergometrina, que é provavelmente a substância responsável por seu efeito antimigranoso prolongado. Sua biodisponibilidade oral é de aproximadamente 13%, em função de sua rápida conversão em metilergometrina. A meia vida da metisergida e da metilergometrina é de 60 e 220 minutos, respectivamente^{11,13}. A metilergometrina possui ainda atividade dopaminérgica¹⁴.

A metisergida foi o primeiro fármaco empregado no tratamento profilático da migrânea. Entre 1948 e 1953, a serotonina, fator vasoconstritor do soro, foi identificada, isolada e sintetizada. Nas décadas de 1950 e 1960 sua associação com migrânea foi progressivamente estabelecida por alguns estudos^{10,11,15-17}. A pesquisa de algum antagonista dos receptores de serotonina com boa tolerabilidade levou à síntese da metisergida, que foi introduzida na prática clínica em 1959 pelo neurologista italiano Federigo Sicuteri, no Departamento de Farmacologia Clínica da Universidade de Florença¹⁸. Assim como Wolff, ele afirmava que a liberação local de substâncias como serotonina, histamina, bradicinina, entre outras, levariam ao aumento do tônus das artérias, participando da fisiopatologia de algumas cefaleias crônicas, como migrânea e cefaleia em salvas.

Desde então vários estudos indicando o uso da metisergida na profilaxia tanto da migrânea quanto da cefaleia em salvas, foram desenvolvidos, demonstrando a eficácia desse fármaco¹⁹⁻²².

Efeito colateral com a metisergida ocorre em 20% a 45% dos pacientes e cerca de 10% deles descontinuem seu uso. Os mais comuns, que ocorrem em mais de 5% dos pacientes são sonolência, náusea, vômito, ganho de peso, dor epigástrica, alterações psiquiátricas, insuficiência arterial periférica e edema periférico. 24% a 35% dos casos desenvolvem sintomas quando a dose utilizada é maior que 8 mg/dia¹¹. Fibrose é o efeito colateral mais temido, apesar de raro. A incidência estimada foi de 1%, em estudo²³, diferente da incidência encontrada posteriormente de 1/5000¹¹.

O objetivo deste estudo foi relatar a experiência de dois casos de cefaleia crônica primária (1 de paciente com migrânea e outro de paciente com cefaleia em

salvas), com refratariedade à profilaxia farmacológica de primeira linha, que conseguiram um controle adequado após o uso da metisergida, interrompida em função da suspeita de FR.

RELATO DOS CASOS

Caso 1: Paciente do sexo feminino, 69 anos, com diagnóstico de migrânea crônica de difícil tratamento desde 15 anos de idade. Já havia usado como profiláticos: propranolol, amitriptilina, nortriptilina, ácido valproico e topiramato. Metisergida (1 mg/dia) foi iniciada, conseguindo-se controle satisfatório da migrânea. Após 24 meses de uso ininterrupto da metisergida, foi observado edema assimétrico de membros inferiores, mais intensos à esquerda, sem dor. Duplex scan de membros inferiores foi normal. Ultrassonografia (US) abdominal não conseguiu evidenciar a veia íliaca e a possibilidade de fibrose retroperitoneal foi aventada. A tomografia computadorizada (TC) de abdômen foi então solicitada e mostrou-se sem alterações. Apesar do rastreamento negativo para FR, a persistência do sinal clínico incentivou a suspensão da metisergida. Houve resolução completa do edema de membros inferiores após uma semana da suspensão da medicação.

Caso 2: Paciente do sexo masculino, 58 anos, que se apresentou com cefaleia em salvas episódicas de controle insatisfatório com fármacos de primeira linha. Optou-se por iniciar metisergida (1 mg) a cada 12h, obtendo-se um controle adequado dos ataques de cefaleia em salvas, com relato pelo paciente de melhora significativa de sua QV após a introdução dessa medicação. Após 30 meses de uso contínuo desse fármaco, ele apresentou queixa de dor abdominal difusa com irradiação para a região testicular esquerda, além de disfunção sexual com queixa de orgasmo “seco” e edema simétrico de membros inferiores. Em função disso, foi extensamente investigado. Duplex scan de membros inferiores, US abdominal e espermograma estavam normais. Assim como no caso 1, apesar do rastreamento negativo para FR, os sinais e sintomas estavam progressivos, o que incentivou a suspensão da metisergida dois meses após a apresentação das queixas pelo paciente. Sete dias após a redução da dose da metisergida para 1 mg/dia as alterações clínicas estavam completamente resolvidas.

DISCUSSÃO

A FR é uma doença rara que se apresenta de forma insidiosa e inespecífica, tornando o diagnóstico difícil. Cerca de dois terços dos casos são idiopáticos. Dentre

as causas secundárias as mais comuns são medicamentos, infecções do retroperitônio, aneurisma aórtico e neoplasias²⁴. Apresenta prevalência aumentada em homens, exceto quando de etiologia relacionada ao uso prolongado de metisergida, quando se torna mais frequente em mulheres²⁵. O sintoma inicial mais comum é dor, que pode ser abdominal, em flanco ou lombar, de característica em aperto, contínua e não exacerbada por movimentação ou palpação. As características da dor tendem a se modificar se houver envolvimento de ureter, por exemplo. Edema de membros inferiores, provavelmente secundário à compressão extrínseca de sistema linfático e venoso é também sinal comum, assim como a ocorrência de trombose venosa profunda. Edema escrotal, varicocele e hidrocele são consequências também muito frequentes possivelmente secundárias ao envolvimento de vasos gonadais. São sintomas menos comuns e, geralmente, relacionados a casos mais avançados: disúria, oligoanúria, queixas relacionadas à uremia, claudicação e isquemia intestinal^{26,27}.

Exame de imagem é essencial no diagnóstico e manuseio da FR, podendo inclusive, em algumas situações, diferenciar quadros secundários de idiopáticos. A US abdominal geralmente é o primeiro exame a ser feito por ser mais acessível e mostrar facilmente alterações em trato urinário, a região mais precocemente comprometida nos casos de FR. No entanto, a TC com contraste é o exame de escolha, uma vez que define a extensão da fibrose e ajuda a identificar causas secundárias. A ressonância nuclear magnética (RNM) apresenta igual valor, tendo como vantagem não necessitar de contraste. A TC e a RNM são importantes para definir a extensão da fibrose e visualizar alterações concomitantes que sugiram causas secundárias^{26,28}.

A associação de fibrose com a metisergida ocorreu pela primeira vez em 1965^{10,29}. Os autores descreveram três casos de FR em pacientes usando metisergida. Não se estabeleceu uma relação causal direta entre a metisergida e a FR nesses pacientes, mas não se encontrou outra possível causa dessa alteração. Como os achados foram insuficientes para suportar a suspensão da medicação eles propuseram a descontinuação do fármaco por três meses, a cada um ano de seu uso regular, além do acompanhamento periódico de função renal e uremia.

No ano seguinte, estudo²³ com 27 casos de FR, 14 deles com diagnóstico firmado por biópsia e 13 deles através de propedêutica complementar¹⁰ que identificou duração variável de tratamento de 9 a 54 meses e doses de 2 a 28 mg.

A incidência de FR, pleural e cardíaca é de 1:5000 pa-

cientes tratados com metisergida¹¹. Ela regride com a descontinuidade do fármaco. Estudos^{11,30} avaliaram a suspensão do fármaco por 4 semanas a cada ano de uso e observaram redução nos casos de fibrose, nenhum caso foi observado com a sua descontinuação periódica. A orientação atual é de se fazer um intervalo de 4 a 8 semanas a cada seis meses de uso, além de realizar exames periódicos e função renal para que se possa diagnosticar casos iniciais de FR.

CONCLUSÃO

Em pacientes com cefaleia refratária às medicações de primeira escolha a metisergida é eficaz, porém seu uso crônico deve ser feito com cuidado, sempre valorizando sinais e sintomas que sugiram quadros iniciais de FR.

REFERÊNCIAS

1. Castillo J, Muñoz P, Guitera V, et al. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache*. 1999;39(3):190-6.
2. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, et al. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA*. 2003;290(18):2443-54.
3. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(6):742-6.
4. Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia. Recomendações para o tratamento profilático da migraña. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1):159-69.
5. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(6):754-62.
6. Saper JR, Dodick D, Gladstone JP. Management of chronic daily headache: challenges in clinical practice. *Headache*. 2005;45(Suppl 1):S74-85.
7. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2005;366(9488):843-55.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headaches Disorders: 2nd ed. *Cephalalgia*. 2004;24(Suppl 1):9-160.
9. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, et al. Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol*. 2004;56(4):488-94.
10. Koehler PJ, Tfelt-Hansen PC. History of methysergi-

de in migraine. *Cephalalgia*. 2008;28(11):1126-35.

11. Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia*. 1998;18:421-35

12. Moreira Filho PF, Silberstein SD. Advances in migraine prevention. *Einstein*. 2004;2(Supl 1):87-94

13. Bredberg U, Eyjolfdottir GS, PaaIzow L, et al. Pharmacokinetics of methysergide and its metabolite methylergometrine in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;30(1):75-7.

14. Herrman WM, Horowski R, Dannehl K, et al. Clinical effectiveness of lisuride hydrogen maleate: a double-blind trial versus methysergide. *Headache*. 1977;17(1):54-60.

15. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*. 2011;51(5):752-78.

16. Ostfeld AM, Chapman LF, Goodell H, et al. Studies in headache; summary of evidence concerning a noxious agent active locally during migraine headache. *Psychosom Med*. 1957;19(3):199-208.

17. Wolff HG, Ostfeld AM, Chapman LF, et al. Studies in headache: a summary of evidence implicating a locally active chemical agent in migraine. *Trans Amer Neurol Ass 81st meeting*, 1956. p. 356.

18. Sicuteri F. Prophylactic and therapeutic properties of 1-methyllysergic acid butanolamide in migraine. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1959;15:300-7.

19. Southwell N, Williams JD, MacKenzie I. Methysergide in the prophylaxis of migraine. *Lancet*. 1964;1(7332):523-4.

20. Pedersen E, Møller CE. Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther*. 1966;7(4):520-6.

21. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache aetiology,

diagnosis and management. *Drugs*. 2002;62(1):61-6.

22. Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. *Current Pain and Headache Reports*. 2001;5(1):83.

23. Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, et al. Fibrotic disorders associated with methysergide. *N Engl J Med*. 1966;274(7):359-68.

24. Hanley PC, Shub C, Lie JT. Constrictive pericarditis associated with combined idiopathic retroperitoneal and mediastinal fibrosis. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(5):300-4.

25. Koep L, Zuidema GD. The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. *Surgery*. 1977;81(3):250-7.

26. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367(9506):241-51.

27. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):297-303.

28. Moussavian B, Horrow MM. Retroperitoneal fibrosis. *Ultrasound Q*. 2009;25(2):89-91.

29. Utz DZ, Rooke ED, Spittell JA Jr, et al. Retroperitoneal fibrosis in patients taking methysergide. *JAMA*. 1965;191:983-5.

30. Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM, et al. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. *Am Heart J*. 1974;88(5):640-55.

Apresentado em 15 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 21 de junho de 2012.