

TRATAMENTO PROFILÁTICO DA ENXAQUECA

ESTUDO PROSPECTIVO ABERTO COM A FLUNARIZINA EM 100 PACIENTES

WILSON LUIZ SANVITO *, BERENICE CATALDO G. OLIVEIRA **

RESUMO — A eficácia da flunarizina, na dose de 10 mg/dia, no tratamento profilático da enxaqueca foi avaliada em 100 pacientes durante 120 dias, em um estudo aberto. Noventa e três pacientes completaram o período da terapia referido e em 7 pacientes fomos obrigados a suspender a droga pela presença de importantes efeitos colaterais. Os principais efeitos adversos observados foram ganho de peso, sonolência diurna excessiva, cansaço e depressão do humor. Oitenta e um enxaquecosos se beneficiaram do tratamento, pela abolição das crises ou redução significativa de sua incidência e/ou intensidade. Os resultados permitem concluir que a flunarizina é droga eficaz no tratamento profilático da enxaqueca.

PALAVRAS CHAVE: enxaqueca, bloqueadores dos canais de cálcio, flunarizina.

Prophylactic treatment of migraine with flunarizine: a prospective open study in one hundred patients.

SUMMARY — The prophylactic value of a daily dose of 10 mg flunarizine, a calcium antagonist, was analysed in 100 migraineurs during 4-month in an open study. Ninety-three patients completed the full 16-week course of therapy, and seven patients presented important adverse reactions requiring discontinuation of the drug. However, the seven patients who dropped out during flunarizine treatment were not considered in the analysis. Side-effects included weight gain, sleepiness, humor depression, paresthesias and dry mouth. Eighty-one patients experienced abolition or significant reduction in headache incidence and/or severity. We conclude that flunarizine may be an effective drug in migraine prophylaxis.

KEY WORDS: migraine, calcium channel blockers, flunarizine.

Embora o tratamento profilático da enxaqueca exija estratégias abrangentes através da adoção de medidas gerais, medidas não-farmacológicas e medidas farmacológicas, é inegável que o tratamento medicamentoso constitui o prato de resistência deste tipo de terapêutica. Os critérios fundamentais para a instituição do tratamento profilático são de três ordens: frequência, duração e intensidade das crises. Adota-se como pré-requisito para este tipo de tratamento pelo menos uma crise por mês, entretanto crises de longa duração (2 a 3 dias) e de grande intensidade podem justificar um tratamento de manutenção, mesmo que ocorram com menor frequência. O tratamento farmacológico exige também algumas qualificações por parte do terapeuta: é preciso que o médico tenha certa intimidade com a droga que pretende usar, no sentido de conhecer seus efeitos colaterais precoces e tardios, as contraindicações, o período de latência para o aparecimento dos efeitos benéficos, os efeitos potencialmente danosos a longo prazo, as doses ideais, o tempo de uso, se há necessidade de interrupção periódica, se há necessidade de suspensão gradual, se há possibilidade de interação com outros medicamentos e/ou alimentos.

Trabalho da Disciplina de Clínica Neurológica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo: * Professor Pleno; ** Professora Instrutora. Aceite: 04-julho-1992.

Dr. Wilson Luiz Sanvito — Disciplina de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa — Rua Cesário Motta Jr. 112 — 01221-020 São Paulo SP — Brasil

O tratamento profilático pode requerer medidas diferenciadas para cada tipo de enxaqueca e para cada enxaquecoso. Nós contamos, hoje, com 5 tipos de drogas de primeira linha para o tratamento profilático: flunarizina, beta-bloqueadores, maleato de metisergida, amitriptilina e pizotifeno. Os bloqueadores de canais de cálcio constituem, na atualidade, uma grande família farmacológica e seu uso é cada vez maior nas doenças cardiovasculares. Pode-se identificar, pelo menos, 5 classes de antagonistas do cálcio: di-hidropiridinas (nifedipina, nimodipina, nicardipina); fenilalkilaminas (verapamil); benzotiazepinas (diltiazem); difenilalkilaminas; derivados piperazínicos (cinarizina, flunarizina)^{7,12}. Destas drogas, certamente a flunarizina^{1,2,3,5,6,10,11,12} e, provavelmente, a nimodipina⁴ são eficazes no tratamento profilático da enxaqueca.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Através de investigação prospectiva aberta foram avaliados, nos últimos 5 anos, 100 enxaquecosos (provenientes da clínica privada) tratados com flunarizina, sendo 74 mulheres e 26 homens, com idade variando entre 18 e 44 anos. A maioria era de cor branca e 91 apresentavam enxaqueca sem aura e 9, enxaqueca com aura. Os critérios de inclusão no protocolo de estudo foram: pacientes adultos com, no mínimo, duas crises mensais nos últimos 12 meses. Os critérios de exclusão foram: gravidez, cardiopatias, hepatopatias, nefropatias e depressão do humor. O medicamento foi utilizado na dose de 10 mg/dia por via oral, tomado geralmente no período noturno; apenas em 2 casos a dose foi reduzida para 5 mg/dia, pelo efeito sedativo intenso. Era recomendado ao paciente não ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento. A duração do tratamento foi de 120 dias e os pacientes eram reavaliados após 8 semanas do início e após o término do tratamento, com ênfase na eficácia da droga e nos seus efeitos colaterais. O paciente era instruído para preencher um diário, com a frequência e duração das crises. Era permitido ao paciente o uso de medicação sintomática na vigência do tratamento profilático. A eficácia da droga foi avaliada mediante um escore assim quantificado: 0, resultado nulo; +, resultado bom; ++, resultado excelente. O resultado bom traduzia diminuição da frequência e intensidade das crises e o excelente, abolição das crises.

RESULTADOS

Sete pacientes tiveram que abandonar o tratamento em virtude dos efeitos indesejáveis da droga, a curto ou médio prazo (Tabela 1), sendo todos do sexo feminino. Em 2 pacientes fomos obrigados a reduzir a dose para 5 mg/dia, o que permitiu a continuação e término do tratamento. Além da sonolência excessiva e da depressão do humor, outros efeitos cola-

Tabela 1. Efeitos colaterais da flunarizina (com suspensão da droga).

Tipo de efeito	Nº de casos
Sonolência	3
Fadiga	2
Depressão humor	2
Total	7

Tabela 2. Efeitos colaterais da flunarizina (com manutenção da droga).

Tipo de efeito	Nº de casos
Sonolência moderada	14
Ganho de peso	26
Parestesias	2
Boca seca	1
Total	43

Tabela 3. Tratamento profilático da enxaqueca com flunarizina.

Efeito	Nº de casos
Nulo	12
Bom	14
Excelente	67
Total	93

terais foram observados (Tabela 2), mas que não obrigaram à suspensão do tratamento. Com relação à eficácia da droga, ela foi de 81% (Fig. 1), entretanto, se nos ativermos apenas àqueles enxaquecosos que usaram a droga pelo período de 120 dias, o índice de eficácia sobe para 87,1% (Fig. 2). Foi observado também um período de latência na maioria dos enxaquecosos, isto é, a eficácia da droga ficou evidente entre o 1º e 2º mês do tratamento. Os resultados benéficos ocorreram na enxaqueca com ou sem aura (Tabela 3).

COMENTARIOS

Pode-se conceituar enxaqueca como uma reação neurovascular anormal num organismo geneticamente vulnerável, que se exterioriza clinicamente por

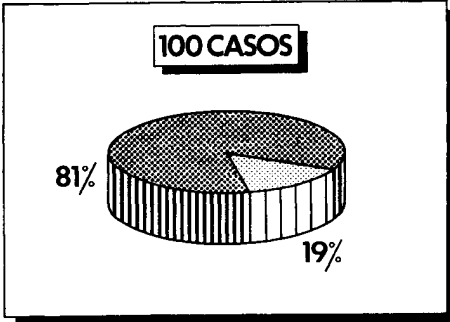


Fig. 1. Cartograma da eficácia da flunarizina nos 100 pacientes.

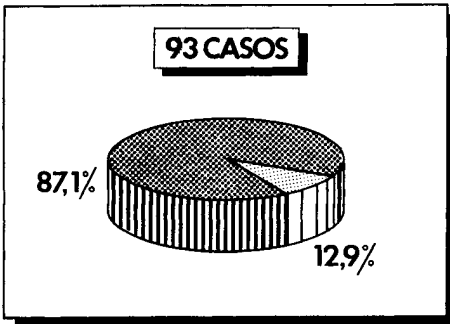


Fig. 2. Cartograma da eficácia da flunarizina nos 93 pacientes que usaram a flunarizina pelo período de 120 dias.

episódios recorrentes de cefaléia e manifestações associadas e que geralmente dependem da presença de fatores desencadeantes. De tal sorte que a conjugação de fatores endógenos (genéticos) e exógenos (ambientais) é fundamental para a deflagração da crise. Embora muitas teorias sejam postuladas para explicar a fisiopatologia da enxaqueca, é inquestionável a importância crescente que a comunidade científica internacional confere à teoria da depressão alastrante de Leão^{8,9} que, conjugada à teoria da hipóxia de Amery, pode nos fornecer subsídios valiosos para iluminar certos mecanismos obscuros deste tipo de patologia. Entre os fatores desencadeantes da hipóxia — e, por consequência, da depressão alastrante — estão o stress físico e/ou emocional, as modificações hormonais (pílula anticoncepcional, menstruação), alimentos, modificações do padrão de sono, bebidas alcoólicas, hipoglicemia, odores fortes e penetrantes e outros tantos. A hipóxia então pode dar origem a uma sucessão de eventos com desdobramentos neuronais, vasculares, humorais e autonômicos, conforme pode ser observado em representação esquemática (Fig. 3).

Escudados nesses conceitos, os autores^{2,10} têm preconizado o uso de bloqueadores de canais de cálcio no tratamento profilático da enxaqueca. Os bloqueadores de canais de cálcio constituem grupo não-homogêneo de fármacos e, tanto do ponto de vista químico como farmacológico, esta diversidade é evidente⁷. Este aspecto justifica a não-eficácia de algumas dessas drogas no trata-

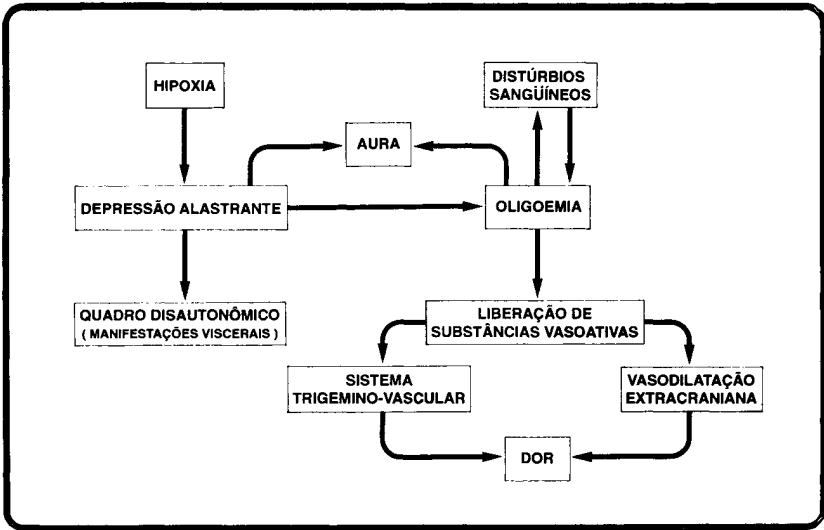


Fig. 3. Representação esquemática de eventos a que a hipóxia pode dar origem.

mento da enxaqueca, enquanto outras proporcionam benefícios. Certamente a mais eficaz é a flunarizina, que cruza bem a barreira hêmato-encefálica e protege o neurônio da hipóxia. Esta droga, ao bloquear a entrada do cálcio para o interior da célula impede danos a esta, previne uma vasoconstrição, favorece o fluxo sanguíneo e evita a hiperviscosidade do sangue. O bloqueio seletivo dos canais de cálcio promove estabilização da membrana celular e tem sido demonstrado, do ponto de vista experimental⁵, que impede a hipóxia tissular.

O nosso estudo aberto com a flunarizina, no tratamento profilático da enxaqueca, permitiu algumas conclusões, que são adiante consideradas. A flunarizina na dose de 10 mg/dia (ou mesmo 5 mg/dia) é um profilático efetivo no tratamento da enxaqueca, tanto na forma sem aura como na forma com aura e sua eficácia ultrapassa 80% dos casos. O início da eficácia é gradual e atinge o seu pico a partir da 8ª semana de tratamento. Aqui é importante ressaltar que, embora o pico sérico ocorra de 2 a 4 horas após a administração da flunarizina, só a administração repetida de 10 mg diariamente mantém concentração plasmática que aumenta gradativamente até atingir estágio estável após 5 a 6 semanas do início do uso da droga. Outro aspecto prático importante é que, em virtude da droga possuir meia-vida plasmática longa, deve ser administrada apenas uma vez ao dia⁷. Por outro lado, o nível plasmático, depois de atingir uma concentração estável, diminui lentamente após a interrupção da droga. A droga desaparece do organismo num período estimado de 3 semanas e este aspecto é relevante pela possível persistência de efeitos indesejáveis, ainda durante algum tempo, após sua suspensão. A flunarizina efetivamente é uma droga profilática ao prevenir a ocorrência de crise. A redução da intensidade e frequência das crises, embora possa ocorrer, não é o mais comum. Finalmente, efeitos indesejáveis podem ocorrer e, às vezes, exigem a suspensão da droga.

REFERÊNCIAS

1. Albani F, Baldrati A, Cortelli P, Riva R, Baruzzi A. Flunarizine plasma concentrations and effects in migraine patients. *Headache* 1990, 30:369-370.
2. Amery WK. Flunarizine, a calcium channel blocker: a new prophylactic drug in migraine. *Headache* 1983, 23:70-74.
3. Amery WK. Calcium-entry blockers in migraine: rationale and clinical results. In Ferreri MD, Lataste X (eds): *Migraine and other headaches*. Carnforth UK: Parthenon, 1989, 217-226.

4. Bussone G, Baldini S, D'Andrea G, Cananzi A, Frediani F, Caresia L, Bolardi A. Nimodipine versus flunarizine in common migraine: a controlled pilot trial. *Headache* 1987, 27:76-79.
5. Diamond S, Schenbaum H. Flunarizine, a calcium channel blocker, in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983, 23:39-42.
6. Frenken CWGM, Nuijten STM. Flunarizine, a new preventive approach to migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 1984, 86:17-20.
7. Holmes B, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Flunarizine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1984, 27:6-44.
8. Lauritzen M. Spreading depression: pathophysiology and relation to depression. In Ferrari MD, Lataste X (eds): *Migraine and other headaches*. Carnforth UK: Parthenon, 1989, p 95-105.
9. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Physiol* 1944, 7: 359-390.
10. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine in migraine. *Headache* 1981, 21:235-239.
11. Peroutka SJ, Banghardt BS, Allen GS. Relative potency and selectivity of calcium antagonists used in the treatment of migraine. *Headache* 1984, 24:55-58.
12. Solomon GD. The actions and uses of calcium channel blockers in migraine and cluster headache. *Headache Quart* 1990, 1:152-159.