

CLINICAL FACTS

A EFICÁCIA DO
DIVALPROATO EM
PACIENTE MIGRANOSO
COM USO ABUSIVO DE
ANALGÉSICOS

Dra. Célia Roesler - CRM SP: 37949



Abbott

INTRODUÇÃO

Quando utilizamos o termo cefaleia – a popular dor de cabeça –, estamos nos referindo a uma miscelânea de apresentações dolorosas com características clínicas e fisiopatológicas bastante distintas, com consequente variabilidade na condução terapêutica. Ainda que a correta identificação e classificação seja ponto comum ao tratamento efetivo dessas entidades, em linhas gerais podemos pensar o planejamento do cuidado segundo duas vertentes: a) tratamento abortivo e b) tratamento profilático. O tratamento abortivo é aquele que visa a cessar as crises agudas.

A partir do momento em que a cefaleia passa a ser um fator de peso decisivo na qualidade de vida do paciente, devemos nos esforçar para oferecer a ele a solução mais eficaz, simples e segura do ponto de vista do conforto. A palavra *profilaxia* vem do grego (pro = antes; phylaxys = guarda, proteção; portanto “proteção antecipada”), e nos salta à memória sempre que um paciente parece cruzar a fronteira em que as crises de dor são uma queixa importante e deletéria no seu cotidiano. Para instituir um plano de profilaxia, precisamos conhecer diferentes opções terapêuticas, porque cada uma delas se adequará mais a um perfil de paciente e de cefaleia. Alguns critérios foram estabelecidos para dar respaldo ao tratamento profilático **da migração com ou sem aura***, entre eles podemos citar quadros migranosos que acompanhem as seguintes características:

Frequência das crises (em geral quando há três crises por mês ou mais)

Grau de incapacidade importante (pessoal, familiar, social e produtiva)

Falência da medicação abortiva: ineficácia, uso abusivo ou excessivo e/ou intolerância

Subtipos especiais de migração: basilar, hemiplégica, com aura prolongada, com auras frequentes e atípicas e infarto migranoso

Ineficácia da profilaxia não farmacológica, quando tiver sido essa a preferência inicial do paciente²

Sempre que instituímos um tratamento profilático, devemos monitorar os efeitos colaterais relacionados a ele e a satisfação do paciente com a nova terapia. O objetivo é reduzir a frequência, a severidade e/ou a duração dos quadros migranosos, além disso, o tratamento pode agir sinergicamente e aumentar a eficácia dos medicamentos abortivos utilizados para as crises residuais. Melhorar a funcionalidade do indivíduo ou reduzir a restrição às atividades rotineiras também é papel primário desse tratamento. Há evidências de que, quando não tratadas eficazmente, migrações episódicas podem se transformar em migrações crônicas**. Assim sendo, a profilaxia pode impedir que essa transformação aconteça.

Para ilustrar a utilização da profilaxia em cefaleia e dos fármacos associados, discutiremos um caso clínico baseado em um paciente real.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, CMG, 34 anos, dois filhos, arquiteta, casada, 1,58 metro de altura, 52 quilos, IMC: 20,3, iniciou a procura para o tratamento de cefaleia aos 27 anos. Na época, relatou que sofria de dois padrões de cefaleia, um de forte intensidade, associado ao período menstrual, e o outro mais fraco, de caráter esporádico. Descrvia-os como latejantes, com a dor evoluindo progressivamente ao longo de uma ou duas horas. Tinham aura discreta na forma de sintomas visuais e parestesias de regressão espontânea. As dores se reduziam ao repouso absoluto e, quando mais intensas, geravam quadros de vômito. Repetiam-se ao longo de dois ou três dias próximo da sua menstruação, além de seis a oito crises esporádicas por mês.

A paciente utilizava por conta própria analgésicos simples e formulações com dipirona, orfenadrina, isometepteno, cafeína e paracetamol. Conduziu seu tratamento dessa forma errática desde o início da adolescência, porém passou a obter respostas cada vez menores ao uso dessas medicações. Nos períodos perimenstruais, apresentava dores mais incapacitantes, o que lhe retirava qualquer possibilidade de manter suas atividades.

Durante as primeiras consultas, em que foram determinados o caráter de migração com aura e o caminho progressivo para o uso abusivo de analgésicos, optamos por iniciar o tratamento profilático com *topiramato* (50 mg), suspender o uso de analgésicos e orientar a administração de *sumatriptano* 25 mg + *naproxeno* 500 mg via oral para tratar as agudizações. Posteriormente, a indicação foi ajustada para *sumatriptano* 50 mg + *naproxeno* 500 mg.

Nos retornos realizados nos meses subsequentes, a paciente relatou a melhora dos sintomas migranosos, porém, dado o uso de triptanos de resgate cerca de duas vezes por semana, em média, teve a dose de *topiramato* elevada para 100 mg/dia e, no terceiro mês, para 150 mg/dia. Com essa dosagem, apresentava melhor controle das crises (utilizava triptanos de duas a três vezes por mês), mas também havia perdido cerca de 6 quilos, chegando ao novo IMC de 17,6.

Dado o controle inadequado das crises associado à perda de peso importante em três meses, optamos por alterar a classe de medicação profilática da paciente. Como ela relatava usar DIU + condom, pela falta de vontade reprodutiva, o *divalproato* surgiu como importante candidato para o controle profilático. Realizamos provas hepáticas e iniciamos o *divalproato* (na formulação ER – liberação prolongada) 500 mg

uma vez ao dia na primeira semana, aumentando a dose para até 1.500 mg/dia ao final do terceiro mês. Neste período, a paciente realizou um diário de cefaleia, no qual mostrava não mais do que dois episódios de migrânea com aura durante o mês, nenhum deles incapacitante; ela já havia recuperado 4 quilos, aproximando-se do seu IMC inicial.

Depois de manter esse padrão de controle por cerca de quatro meses, validado como muito satisfatório na autoavaliação da paciente, realizamos a redução do *divalproato* para 1.000 mg/dia. Essa redução não levou ao aumento do número ou da intensidade de migrânea.

DISCUSSÃO

Tendo como base o caso acima, podemos discutir alguns pontos bastante recorrentes quando avaliamos um paciente com cefaleias primárias costumeiras.

Aproximadamente 50% das pessoas com cefaleia se automedicam. Essa é uma descrição comum entre os pacientes que procuram atenção especializada em cefaleia. Trata-se de um panorama que em geral contribui para a piora dos sintomas a longo prazo, para o retardo no correto diagnóstico e para o aumento da incidência de cefaleias transformadas em crônicas.³

Infelizmente, cerca de metade dos homens e cerca de um terço das mulheres que preencheriam critérios para tratamento profilático de migrânea não recebem tais medicações.⁴

Quando um tratamento profilático falha, como ocorreu no descrito acima, sugere-se a troca de classe farmacológica para a próxima proposta terapêutica. Não dispomos de *guidelines* que indiquem qual a sequência correta de classes que deve ser escalonada⁵. Portanto, essa decisão depende de inúmeros fatores, como custo, efeitos colaterais, tolerância e real adesão do paciente. Neste caso abordado, pudemos observar que o *topiramato* não apresentou a eficácia desejada, além de provocar uma perda de peso importante.

A escolha do *divalproato* de sódio se alinha muito bem a pacientes que não têm desejo reprodutivo, possuem baixo IMC ou não querem reduzir o peso e que apresentem comorbidades como a síndrome das pernas inquietas ou até mesmo epilepsia. Recentemente, uma metanálise mostrou que o *valproato/divalproato* foi mais efetivo que o placebo em todos os desfechos citados, quando se avaliava a redução de ao menos 50% das cefaleias episódicas: em quatro semanas de tratamento, *Standardized mean difference* (SMD): -2,57 (-4,2; -1,03); em oito semanas, SMD: -1,48 (-2,2; -0,76); em doze semanas, SMD: -1,5 (-2,1; -0,8)⁶.

Devemos notar também que a escolha de doses baixas para a introdução da terapêutica previne efeitos colaterais desnecessários. Os efeitos protetores podem demorar cerca de quatro semanas para se estabelecer, desenvolvendo estabilidade em até três meses. Quando o tratamento se torna bastante eficaz, pode-se tentar reduzir a dose para níveis menores. Boa parte dos pacientes pode se manter em estado de alívio das exacerbações com doses menores do que aquelas que foram necessárias para estabelecer o controle inicial⁷.

Os valproatos são teratogênicos e podem causar danos hepáticos, especialmente nos extremos de idade ou em pacientes com disfunção hepática prévia. Devem-se considerar a monitorização laboratorial e a adoção de método contraceptivo durante seu uso.⁸

***Migrânea sem aura:** • Critérios diagnósticos: **A)** pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B a D; **B)** cefaleia com duração de quatro a 72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz); **C)** a cefaleia preenche ao menos duas das seguintes características: • Localização unilateral; • Caráter pulsátil; • Intensidade moderada ou forte; • Dor exacerbada por atividades físicas ou que leve o indivíduo a evitar ações rotineiras (por exemplo: caminhar ou subir escadas); **D)** Durante a cefaleia, ocorrência de pelo menos um destes sintomas: • Náusea e vômitos; • Fotofobia e “Fonofobia”.

Migrânea com aura: • Critérios diagnósticos: **A)** pelo menos duas crises preenchendo o critério B; **B)** aura de migrânea preenchendo os critérios B e C para uma das subformas abaixo: • Aura típica com cefaleia; • Aura típica sem cefaleia; **C)** dor não atribuída a outro transtorno.

** Cefaleia crônica

A) Refere-se à cefaleia que persiste por um período de tempo superior a três meses do evento ou da resolução do processo que a originou

B) Designa cefaleia que perdura por um período de tempo maior que o convencional para categorizar uma cefaleia como episódica

C) Quando a cefaleia está presente em quinze ou mais dias por mês, por mais de três meses. Essa é a aceção do termo crônica em migrânea crônica.

Referências Bibliográficas:

1. Classificação Internacional das Cefaleias/Subcomitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia. Tradução da Sociedade Brasileira de Cefaleia com autorização da Sociedade Internacional de Cefaleia. 3ª edição. 2014. Título original: The International Classification of Headache Disorders ICHD – 3 beta -2013. 2. Rapaport AM (1994) Recurrent migraine: cost-effective care. *Neurology* 44: S25-S28. PMID:8202231 3. Comitê AD Hoc da Sociedade Brasileira de Cefaleia - RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(1):159-169 4. Bajwa ZH, Preventive treatment of migraine in adults. In: UpToDate, (Accessed on 02 may, 2016). 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; 55:754. 6. Jackson JL, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLOS ONE* July 14, 2015 50-60 7. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002; 22:491. 8. Valproate: Drug information In: UpToDate, (Accessed on 05 may, 2016).