



# BJGH

Brazilian Journal  
of Global Health  
Revista Brasileira  
de Saúde Global

## Eficácia e segurança da Venlafaxina para prevenção de Migrânea Vestibular

Alana A. Victorino<sup>1</sup>, Fernando V. Angélico Junior<sup>1</sup>, Paula R. L. Almeida<sup>1</sup>, Priscila Bogar<sup>1</sup>, Osmar C. Person<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC

### RESUMO

#### OBJETIVO

Avaliar a eficácia e a segurança da Venlafaxina para o controle da migrânea vestibular (MV)

#### MÉTODOS

Trata-se de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Foram pesquisadas as bases de dados: PUBMED (1966-2021), EMBASE (1974-2021) E CENTRAL (Cochrane Library-2021). Não houve limitação geográfica e de período na pesquisa. A extração de dados e a avaliação da qualidade dos estudos foram realizadas por dois pesquisadores independentes.

#### RESULTADOS

A estratégia de busca identificou 47 estudos, sendo que 2 foram incluídos nessa revisão, por atenderem os critérios de inclusão e exclusão. Ambos avaliaram a eficácia da venlafaxina na migrânea vestibular, comparando os resultados com outras drogas. O primeiro estudo (2017) comparou o efeito da venlafaxina com flunarizina e ácido valpróico, enquanto o segundo estudo (2015) comparou a eficácia da venlafaxina com o propranolol. Ambos demonstraram melhora dos sintomas vestibulares em todos os grupos avaliados, mas apenas os grupos submetidos ao tratamento com venlafaxina apresentaram alteração significativa no score DHI (Dizziness Handicap Inventory) emocional e melhora dos sintomas depressivos.

#### CONCLUSÕES

Muito embora a venlafaxina pareça apresentar resultados promissores, há atualmente escassez de estudos que permitam nesse momento aferir eficácia e segurança à droga para o tratamento da migrânea vestibular. A evidência é bastante limitada, o número de estudos e pacientes avaliados reduzido, sendo recomendada a realização de novos ensaios clínicos randomizados de qualidade para elucidação da questão.

#### DESCRITORES

Venlafaxina, Migrânea vestibular, Prevenção, Prática clínica baseada em evidência, Revisão sistemática.

#### Corresponding author:

Osmar Clayton Person. Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC, Av. Príncipe de Gales, 821 Santo André, SP, Brazil, E-mail: (ocperson@ig.com.br)/ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

**Copyright:** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

DOI: <https://doi.org/10.56242/globalhealth;2021;1;3;57-61>

## INTRODUÇÃO

A migrânea vestibular (MV) já é considerada a segunda causa mais comum de tontura e a primeira causa de vertigem episódica espontânea. Acomete indivíduos de diversas idades, principalmente do sexo feminino, e apresenta difícil controle ao longo da vida<sup>1</sup>.

Migrânea é uma cefaleia episódica primária caracterizada por dor unilateral craniana pulsátil de moderada a severa intensidade com longa duração<sup>2</sup>. Quando o indivíduo que possui diagnóstico de migrânea apresenta sintomas vestibulares (vertigem ou tontura) de moderada a severa intensidade, associada a sintomas migranosos (cefaleia típica, fonofobia, fotofobia, aura visual) em pelo menos 50% das crises, classificamos a condição como migrânea vestibular (MV)<sup>3</sup>.

A principal via fisiopatológica da migrânea está relacionada à ativação trigemino-vascular dos vasos meníngeos. A ativação trigeminal altera a produção e absorção de uma série de neurotransmissores, como serotonina, GABA e noradrenalina, criando uma onda cortical que se alastra até o cerebelo, levando a desordens do equilíbrio<sup>4</sup>.

Existem dois grandes grupos de tratamento da migrânea vestibular: medicações para abortamento da crise e tratamento profilático, evitando a recorrência dos sintomas. Nesse último grupo, encontramos drogas de ação beta-bloqueadora, antagonistas do cálcio, anticonvulsivantes e antidepressivos<sup>1</sup>.

A venlafaxina é um inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina, usada com frequência no tratamento da depressão. Seu uso como medicação profilática nas crises de migrânea tem se mostrado eficaz e seguro<sup>5-7</sup>.

O presente trabalho teve como objetivos avaliar a eficácia e a segurança da venlafaxina na prevenção da migrânea vestibular.

## MÉTODOS

### Protocolo do estudo

Trata-se de revisão sistemática seguindo os critérios recomendados pela Colaboração Cochrane e descritos no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*<sup>8</sup>.

### Estratégia de busca

Foi realizada pesquisa nas bases eletrônicas de dados: PUBMED (1966-2021), EMBASE (1974-2021) E CENTRAL - 2021 (Cochrane Library). A data da última pesquisa foi 4 de fevereiro de 2021. Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a pesquisa.

O vocabulário oficial identificado foi extraído do DECS - Descritor em Ciências da Saúde - <http://decs.bvs.br/> e no MeSH - Medical Subject Headings - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> e os termos correspondentes para o Emtree. Foram utilizados os descritores e termos: Migraine “[Mesh] OR (migrain) OR venlafaxine OR (venlafaxin)”. A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o Handbook da Cochrane, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade<sup>8</sup>.

Foram selecionados os ensaios clínicos randomizados (ECR), seguindo a parametrização da pirâmide de nível de evidência.

O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. Os resultados de estudos individuais foram resumidos em tabela.

### Seleção dos estudos e critérios de inclusão

Dois autores independentes participaram do processo de identificação dos estudos nas bases eletrônicas de dados. Em caso de discordância ou incerteza da relevância do estudo com

base no título e na triagem do resumo, procedeu-se à recuperação do artigo completo. Ambos os revisores leram os estudos e avaliaram cada qual para inclusão ou exclusão, seguindo critérios de inclusão.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1. Ensaios clínicos randomizados; 2. Pacientes adultos com diagnóstico de MV definida; 3. Uso de venlafaxina como medicação para prevenir crises de MV; 4. Avaliação de eficácia e segurança da venlafaxina com outras drogas e/ou placebo.

Foram excluídos os artigos não relacionados a ensaios clínicos randomizados.

### Desfechos de análise

O desfecho primário de análise envolveu:

a) Eficácia da venlafaxina, sendo avaliado o número de crises de tontura.

Como desfechos secundários, foram avaliados:

b) mudanças na qualidade de vida;

c) mudança dos índices de ansiedade e depressão;

d) efeitos adversos.

### Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores independentes. Foram caracterizadas: autoria do artigo, data de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, número de participantes por intervenção, idade dos participantes, gênero e classificação da migrânea vestibular (provável ou definida).

### Avaliação da qualidade dos artigos

Os estudos foram avaliados utilizando-se a abordagem GRADE para avaliar a qualidade geral das evidências. A qualidade da evidência reflete até que ponto há confiabilidade frente à estimativa do efeito para aplicabilidade dos resultados encontrados. Há quatro classificações possíveis relativas à qualidade do estudo: alta, moderada, baixa e muito baixa. Uma classificação de evidência de alta qualidade implica confiança na estimativa do efeito e que é muito improvável que outras pesquisas mudem a confiança na estimativa do efeito. Uma classificação de qualidade muito baixa implica que qualquer estimativa de efeito obtida é muito incerta.

A abordagem GRADE classifica evidências de ensaios clínicos randomizados que não têm limitações sérias como alta qualidade. No entanto, vários fatores podem levar ao rebaixamento das evidências para moderado, baixo ou muito baixo. O grau de classificação é determinado pela seriedade dos seguintes fatores: limitações do estudo (risco de viés); inconsistência, caráter indireto da evidência, imprecisão e viés de publicação<sup>9</sup>.

Esse processo também foi realizado por dois autores independentes.

### Análise estatística

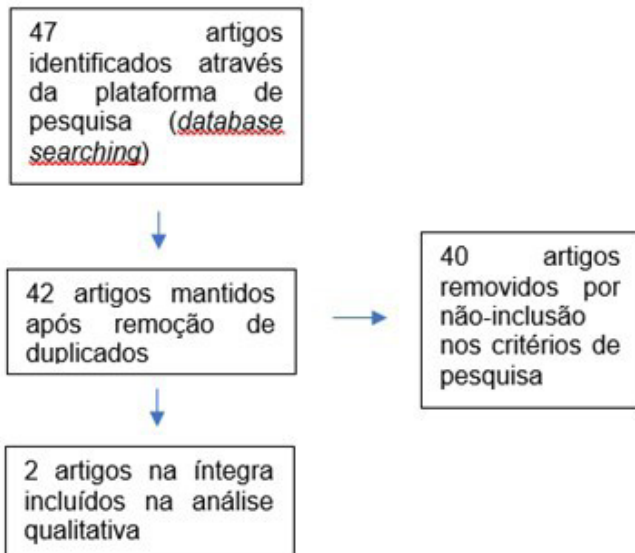
Por se tratar de variáveis dicotômicas, foi previsto o cálculo da razão de risco - risco relativo (RR) e descrito o intervalo de confiança de 95% (IC de 95%).

## RESULTADOS

### Seleção dos Estudos

A estratégia de busca recuperou 47 artigos nas bases eletrônicas de dados pesquisadas. Após remoção de 5 artigos duplicados, os títulos e resumos dos 40 artigos remanescentes foram avaliados, sendo 2 elegíveis para o estudo.

O fluxograma 1 apresenta os achados advindos da estratégia de busca firmada.



Fluxograma 1. Estratégia de pesquisa nas bases eletrônicas de dados: PUBMED (1966-2021), EMBASE (1974-2021) E CENTRAL - 2021 (Cochrane Library).

### Características dos estudos

Dois artigos foram incluídos nessa revisão<sup>10,11</sup>, sendo ambos ensaios clínicos randomizados com grupos paralelos, um deles com cegamento simples<sup>10</sup> e o outro aberto.

O estudo de Liu et al.<sup>10</sup> incluiu 75 participantes divididos em 3 grupos, 23 utilizaram venlafaxina 75mg, 22 utilizaram flunarizina e 20 utilizaram ácido valpróico. Houve perda de 10 pacientes ao longo do estudo, desenvolvido por um período de 3 meses, distribuídos entre os grupos, por causas semelhantes. O estudo de Mehti et al.<sup>11</sup> incluiu 64 participantes, sendo que 33 foram medicados com propranolol e 31 com venlafaxina 37,5mg. Ao longo do estudo, que perdurou por 4 meses, 12 participantes deixaram o estudo, porém os motivos dessa perda não estão descritos.

Os desfechos primários avaliados por ambos os artigos foram os mesmos: número de crises de vertigem, mudanças no score do Dizziness Handicap Inventory (DHI) e na escala Vertigo Severity Score (VSS). O DHI é um questionário desenvolvido em 1990 com o objetivo de avaliar a autopercepção dos efeitos incapacitantes provocados pela tontura. Ele é dividido em três partes que avaliam a condição física, funcional e emocional do indivíduo<sup>12</sup>. A VSS é uma escala de 36 questões que relacionam sinais de severidade da tontura e sua relação com ansiedade<sup>13</sup>.

Os desfechos secundários analisados foram mudanças dos índices de ansiedade e depressão e efeitos adversos das medicações.

### Avaliação da qualidade da evidência

Os artigos foram avaliados seguindo a abordagem GRADE, considerando o desfecho principal, a melhora dos sintomas vertiginosos. A avaliação de inconsistência, evidência indireta ou imprecisão mostraram-se de baixo risco para ambos os artigos. O estudo de Liu et al.<sup>10</sup>, apresentou elevado risco de viés, uma vez que a randomização, alocação e cegamento foram inade-

quados. O artigo de Mehti et al.<sup>11</sup> apresentou moderado risco de viés, uma vez que a randomização foi adequada, mas não houve cegamento da equipe e, possivelmente, dos pacientes.

### Efeitos da intervenção

Na observação do desfecho primário, Liu et al.<sup>10</sup> identificou que a venlafaxina melhorou a resposta do DHI em todos os domínios (físico, funcional e emocional), melhorou a resposta da VSS e diminuiu o número de crises de vertigem, sendo todos os dados encontrados com significância estatística. A flunarizina melhorou o DHI parcialmente e melhorou a resposta da VSS, porém não reduziu o número de crises de vertigem. O ácido valpróico melhorou o DHI parcialmente e diminuiu o número de crises de vertigem, mas não teve impacto na VSS. Nenhuma das drogas teve efeitos adversos relatados.

No artigo de Mehti et al.<sup>11</sup> observou-se melhora significativa nos valores do DHI, da VSS e do número de crises de vertigem nos grupos medicados com propranolol e venlafaxina, não havendo diferença estatística significativa entre eles. No entanto, na observação dos sintomas de ansiedade e depressão, os pacientes que utilizaram a venlafaxina apresentaram diminuição importante nos scores avaliados. Efeitos adversos foram observados em ambos os grupos, em taxas semelhantes, 12% no grupo do propranolol (hipotensão e broncoespasmo) e 13% no grupo da venlafaxina (sonolência e disfunção sexual), necessitando interrupção do uso da droga.

Os principais efeitos das intervenções relatadas aqui encontram-se resumidos da tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos principais efeitos das intervenções avaliadas pelos estudos.

Estudo	Critérios de Análise dos Desfechos		Análise Estatística	Desfechos	Resultado
Liu F et al, 2017	Dizziness Inventory (DHI) e Vertigo Severity Score (VSS)	Handicap (DHI) e Severity	ANOVA; t-tests; qui quadrado	DHI score físico DHI score funcional DHI score emocional VSS	Diminuição significativa com as 3 medicações (p<0.05) Diminuição significativa com as 3 medicações (p<0.05) diminuição significativa com uso de venlafaxina (p=0), sem diferença com flunarizina (p=0,12) e AV (p=0,11) diminuição nos sintomas vestibulares com uso de venlafaxina (p=0) e flunarizina (p=0.03)
Mehti S et al, 2015	Dizziness Inventory (DHI) e Vertigo Severity Score (VSS); BAI; número de ataques vertiginosos	Handicap (DHI) e Severity	t-tests; Wilcoxon; análise de regressão logística linear	DHI total número de ataques vertiginosos	diminuição significativa com as 2 medicações (p<0.001) diminuição significativa com as 2 medicações (p<0.001), com controle completo em 38% dos pacientes com propranolol e 50% com venlafaxina.

### Avaliação estatística

A heterogeneidade dos artigos não permitiu a realização de meta-análise, uma vez que os controles utilizavam medicações com ações extremamente diferentes. O risco relativo do uso da venlafaxina quando comparada as demais drogas foi o seguinte: flunarizina: 0,7122; ácido valpróico: 1,1434; propranolol: 0,8125.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A associação entre migrânea e vertigem é reconhecida a tempos, mas a natureza desse relacionamento é incerta. Diversos estudos já comprovaram que a prevalência de tontura em pacientes migranosos ultrapassa a ocorrência eventual. Um exemplo disso, é a prevalência de migrânea da Alemanha, que acomete cerca de 14% da população, enquanto cerca de 7% possuem vertigem. O risco de a associação desses dois sintomas ser ocasional seria estatisticamente de 1%, no entanto, a incidência atual é de 3,2%<sup>1</sup>.

A aparente associação desses dois sintomas auxilia no entendimento da fisiopatologia da MV, que segue as bases da própria migrânea. A disfunção da via tronco-encefálica gera erro no estímulo sensorial. O estímulo da via trigeminal e dos vasos meníngeos leva ao quadro de dor intensa e deflagra uma série de sinapses até o córtex cerebral e cerebelo<sup>4</sup>.

Na tentativa de evitar essa cascata de dor e, consequentemente, tontura, o tratamento profilático tem papel fundamental. Diversos guidelines sugerem que a primeira escolha de medicação profilática seja o beta-bloqueador. Não se sabe ao certo como ele reduz o número de crises de cefaleia, mas eles podem afetar o centro catecolaminérgico e atuar sobre os receptores de serotonina. O Propranolol é o beta-bloqueador mais utilizado<sup>15</sup>.

Outra medicação utilizada nos estudos avaliados foi o ácido valpróico, uma medicação classificada como anticonvulsivante. O uso dessa classe de medicação na migrânea se deve ao seu potencial na modulação do sistema da dor, especificamente no sistema que envolve a migrânea, uma vez que ele melhora a ação do GABA e bloqueia os canais de sódio e cálcio (diretamente relacionados aos processos vasculares)<sup>16</sup>.

A flunarizina é uma droga que também tem ação bloqueadora dos canais de cálcio. Sua ação no controle das crises vertiginosas é bem conhecida, por inibir a contração das células ciliadas labirínticas. Na MV, apresenta melhora no número de crises de vertigem e cefaleia, já demonstrada em alguns artigos<sup>17</sup>.

Ansiedade é uma comorbidade comum na migrânea e está frequentemente associada a distúrbios vestibulares, especialmente a MV. As drogas citadas anteriormente têm baixa atuação nos neurotransmissores relacionados ao controle emocional, como a serotonina e a noradrenalina. A venlafaxina aparece como uma droga potencial para cumprir esse papel<sup>18</sup>.

Atuando na inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina, a droga atua no sistema fisiopatológico da migrânea e na melhora da ansiedade e depressão. Os artigos aqui avaliados mostram justamente isso. Além de atuar na melhora da tontura, houve sensível melhora nos sintomas depressivos.

Muito embora a venlafaxina pareça apresentar resultados promissores, há atualmente escassez de estudos que permitam nesse momento aferir eficácia e segurança à droga para o tratamento da migrânea vestibular. A evidência é bastante limitada, o número de estudos e pacientes avaliados reduzido, sendo recomendada a realização de novos ensaios clínicos randomizados de qualidade para elucidação da questão.

## REFERÊNCIAS

1. Bisdorff AR. Management of vestibular migraine. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 May;4(3):183-91. doi: 10.1177/1756285611401647. PMID: 21694818; PMCID: PMC3105632.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
3. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, Bisdorff A, Versino M, Evers S, Newman-Toker D. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22(4):167-72. doi: 10.3233/VES-2012-0453. PMID: 23142830.
4. Bisdorff AR. Management of vestibular migraine. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 May;4(3):183-91. doi: 10.1177/1756285611401647. PMID: 21694818; PMCID: PMC3105632.
5. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinical setting. *Headache (2000)* 40:572-80. doi:10.1046/j.1526-4610.2000.00089.x
6. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg (2004)* 107:44-8. doi:10.1016/j.clineuro.2004.03.004
7. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache (2005)* 45:144-52. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x
8. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0* [Internet]. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011. [acesso 2020 Abr. 3]. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org>.
9. Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JP, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH on behalf of the CA and RMG and the CSMG. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins JP, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [handbook.cochrane.org](http://handbook.cochrane.org)
10. Liu F, Ma T, Che X, Wang Q, Yu S. The Efficacy of Venlafaxine, Flunarizine, and Valproic Acid in the Prophylaxis of Vestibular Migraine. *Front Neurol*. 2017 Oct 11;8:524. doi: 10.3389/fneur.2017.00524. PMID: 29075232; PMCID: PMC5641552.
11. Salviz M, Yuce T, Acar H, Karatas A, Acikalin RM. Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Laryngoscope*. 2016 Jan;126(1):169-74. doi: 10.1002/lary.25445. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26228645.
12. Castro, A. S. O. de; Gazzola, J. M.; Natour, J.; Ganança, F. F. Versão brasileira do Dizziness Handicap Inventory. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica, Barueri (SP)*, v. 19, n. 1, p.97-104, jan.-abr. 2007
13. Kondo M, Kiyomizu K, Goto F, Kitahara T, Imai T, Hashimoto M, Shimogori H, Ikezono T, Nakayama M, Watanabe N, Akechi T. Analysis of vestibular-balance symptoms according to symptom duration: dimensionality of the Vertigo Symptom Scale-short form. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Jan 22;13:4. doi: 10.1186/s12955-015-0207-7. PMID: 25608680; PMCID: PMC4311503.
14. Maldonado Fernández M, Birdi JS, Irving GJ, Murdin L, Kivkäs I, Strupp M. Pharmacological agents for the prevention of vestibular migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 21;2015(6):CD010600. doi: 10.1002/14651858.CD010600.pub2. PMID: 26093662; PMCID: PMC6494480.
15. Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003225. doi: 10.1002/14651858.CD003225.pub2. PMID: 15106196.
16. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of

- the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD010611. DOI: 10.1002/14651858.CD010611.
17. Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, Tyagi AK, Balraj A. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Nov;271(11):2931-6. doi: 10.1007/s00405-013-2786-4. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24166742.
18. Dieterich M, Obermann M, Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. *J Neurol.* 2016;263 Suppl 1:S82-S89. doi:10.1007/s00415-015-7905-2