



# BJGH

Brazilian Journal  
of Global Health  
Revista Brasileira  
de Saúde Global

## Flunarizina como preventivo de crises de migrânea vestibular: revisão de literatura

Lara Estupina Braghieri<sup>1\*</sup>, Paula Ribeiro Lopes de Almeida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina do ABC. São Paulo, Brazil.

### RESUMO

#### OBJETIVO

A migrânea vestibular é a principal causa de vertigem episódica e a segunda causa mais comum de tontura em adultos, devido à alta prevalência, os impactos negativos na saúde individual e o aumento de gastos na saúde pública, o tratamento preventivo deve ser implementado precocemente. Este trabalho objetivou avaliar a eficácia da Flunarizina como preventivo para crises de migrânea vestibular em comparação a outras drogas.

#### MÉTODOS

Realizou-se pesquisa de artigos científicos nas bases de dados usando os termos (*vestibular migraine* OR *migrainous vertigo*) AND (*Flunarizine*) AND (*prophylaxis*). Posteriormente foi realizada revisão sistemática de literatura e metanálise, com inclusão de 3 ensaios clínicos randomizados. Os estudos foram analisados com a confecção de *ROB table*, análise por meio do método *GRADE* e metanálise.

#### RESULTADOS

Qualitativamente a análise mostrou que a Flunarizina foi positiva para diminuição da frequência da vertigem nos casos de migrânea vestibular, com grau de evidência moderada, risco relativo de 0,34 e intervalo de confiança 0,15 a 0,76. A metanálise evidenciou resultado positivo da Flunarizina como droga preventiva para a população estudada. Não foram relatados efeitos colaterais graves decorrentes do uso da medicação, o que a configura segura para uso dos pacientes.

#### CONCLUSÕES

A Flunarizina é um bom medicamento para prevenção de migrânea vestibular.

#### DESCRITORES

Flunarizina, Migrânea vestibular, Prevenção.

#### Autor correspondente:

Lara Estupina Braghieri.  
Faculdade de Medicina do ABC. São Paulo. Av. Lauro  
Gomes, 2000 - Vila Sacadura Cabral - Santo André/  
SP, Brasil.

E-mail: [larabraghieri@hotmail.com](mailto:larabraghieri@hotmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7467-265X>

**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;2022;3;9;1-4>

## INTRODUÇÃO

A migrânea vestibular é a principal causa de vertigem episódica e a segunda causa mais comum de tontura em adultos<sup>1</sup>. É definida pela presença de sintomas vestibulares em associação com sintomas migranosos (cefaleia, fonofobia, fotofobia, fofenas), o que ocorre em até 3,2% da população<sup>2</sup>. Pode durar de minutos a dias e gera impacto negativo importante na saúde pública e na qualidade de vida<sup>3</sup>.

Apesar de seu mecanismo fisiopatológico não ser totalmente conhecido, acredita-se que haja uma combinação de desregulação de mecanismos centrais e alterações periféricas labirínticas envolvidas na gênese dos sintomas<sup>4,5</sup>.

O tratamento na migrânea vestibular engloba a prevenção das crises e o tratamento de sintomas agudos. Várias classes de medicamentos podem ser usadas como preventivos, dentre elas os betas bloqueadores, anticonvulsivantes, antidepressivos e antagonistas de canal de cálcio<sup>6</sup>.

A Flunarizina, um antagonista de canal de cálcio com propriedades antihistamínicas, age impedindo a contração dos vasos labirínticos e alteração do fluxo sanguíneo, prevenindo assim os sintomas. Consiste em uma boa opção para prevenção de crises já que pode ser administrado inicialmente apenas uma vez ao dia e é bem tolerado pelos pacientes de forma geral.

Seus principais efeitos colaterais consistem em sonolência, parkinsonismo e ideação suicida e pacientes predispostos e em uso prolongado da medicação<sup>7</sup>.

Devido à alta prevalência da doença, seus impactos negativos na saúde individual e aumento de gastos na saúde pública, o tratamento preventivo farmacológico e não farmacológico deve ser implementado precocemente<sup>8</sup>.

Esse estudo teve como objetivo deste estudo avaliar a eficácia da Flunarizina como preventivo para crises de migrânea vestibular em comparação com outras drogas comumente utilizadas na terapêutica preventiva.

## MÉTODOS

### Protocolo do estudo

Trata-se de revisão sistemática de literatura científica seguindo os critérios recomendados pela Colaboração Cochrane e descritos no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*.

### Estratégia de busca

Foi realizada pesquisa nas bases eletrônicas de dados: PUBMED (1984-2021) e CENTRAL - 2021 (Cochrane Library). A data da última pesquisa foi 22 de junho 2021.

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: (*vestibular migraine* OR *migrainous vertigo*) AND (*Flunarizine*) AND (*prophylaxis*).

A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o *Handbook da Cochrane*, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade.

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: i) Ensaios clínicos randomizados; ii) Pacientes adultos com diagnóstico de migrânea vestibular (MV); iii) Uso de flunarizina como medicação para prevenir crises de MV e iv) Avaliação de eficácia e segurança da flunarizina com outras drogas (tais como amitriptilina, ácido valproico, venlafaxina, propranolol, desvenlafaxina) e/ou placebo.

Foram excluídos os artigos não relacionados a ensaios clínicos randomizados.

### Desfechos de análise

O desfecho primário de análise envolveu:

- Eficácia da flunarizina, sendo avaliado o número e a frequência de crises de tontura.

Como desfechos secundários, foram avaliados:

- Mudanças na qualidade de vida.
- Mudança dos índices de ansiedade e depressão.
- Efeitos adversos.

### Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores independentes. Foram caracterizadas: data de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, número de participantes por intervenção, idade dos participantes, gênero e diagnóstico da migrânea vestibular nos participantes dos trabalhos.

### Avaliação da qualidade dos artigos

Os estudos foram avaliados utilizando-se a *ROB TABLE* para análise dos possíveis riscos presentes nos artigos incluídos no trabalho. Foram analisados os seguintes domínios:

- Viés de seleção por meio da geração da sequência randômica, descrição seletiva e segredo de alocação.
- Viés de *performance* por meio do cegamento dos participantes e pesquisadores.
- Viés de tendência por meio de dados incompletos dos desfechos.
- Outros riscos: metodologia aplicada, patrocínio e conflito de interesses.

Os domínios foram classificados como alto, moderado ou baixo. Essa classificação foi realizada para cada um dos artigos incluídos no trabalho. Esse processo também foi realizado por dois autores independentes.

### Estratégia de busca dos artigos

Para obtenção dos artigos incluídos para análise do trabalho, foram pesquisadas as bases de dados Pubmed e Cochrane.

Na base de dados Pubmed foram usados os termos de busca (*vestibular migraine*) OR (*migrainous vertigo*) AND (*Flunarizine*) AND (*prophylaxis*). Foram localizados 18 artigos no total, no período 1984 a 2021, sendo selecionados 3 ensaios clínicos randomizados para inclusão.

Na base de dados Cochrane foram usados os termos de busca (*vestibular migraine*) OR (*migrainous vertigo*) AND (*Flunarizine*) AND (*prophylaxis*). Foram localizados 40 artigos no total, no período 1997-2020, sendo selecionados 3 ensaios clínicos randomizados para inclusão.

## Seleção dos Estudos

A estratégia de busca recuperou 55 artigos nas bases eletrônicas de dados pesquisadas. Após remoção de 15 artigos duplicados, os títulos e resumos dos 40 artigos remanescentes foram avaliados, sendo 3 elegíveis para o estudo por serem ensaios clínicos randomizados.

## Características dos estudos

Três artigos foram incluídos nessa revisão, todos ensaios clínicos randomizados com grupos paralelos, um deles com cegamento simples e o restante com cegamento incerto.

O estudo de Lepcha *et al*<sup>9</sup> incluiu 52 participantes, sendo que no grupo intervenção, 25 foram medicados com Flunarizina 10mg/dia além de tratamento sintomático com Betaistina se crises de tontura e paracetamol se crises de cefaleia. No grupo controle, 23 pacientes receberam apenas o tratamento sintomático para crises de vertigem e/ou cefaleia. Houve perda de 4 pacientes (7,7%) durante o estudo devido a incapacidade de contatar os pacientes.

Para avaliação pré-intervenção foi utilizado um questionário para caracterizar o tipo, duração e intensidade cefaleia, além da presença de aura e sintomas vestibulares.

Para reavaliação pós-intervenção foram utilizados novamente o questionário, além de questionário adicional para caracterizar o grau de melhora dos sintomas.

O estudo de Liu *et al*<sup>10</sup> incluiu 75 participantes divididos em 3 grupos, 23 utilizaram Venlafaxina 75mg, 22 utilizaram Flunarizina 10mg e 20 utilizaram Ácido Valpróico 2mg. Houve perda de 10 pacientes ao longo do estudo, desenvolvido por um período de 3 meses, distribuídos entre os grupos, por causas semelhantes.

Para avaliação pré-intervenção foi realizada avaliação clínica otoneurolaringológica completa, além de exames complementares e de imagens específicos se necessários. Para reavaliação pós-intervenção foram utilizados os questionários DHI (*Dizziness Handicap Inventory*) e VSS (*Vertigo Severity Score*), além da averiguação do número de crises de vertigem apresentadas pelo paciente no mês anterior.

O estudo de Yuan *et al*<sup>11</sup> incluiu 32 participantes, sendo que no grupo intervenção 12 pacientes receberam Flunarizina 10mg/dia durante 3 meses, além de Betaistina 36mg/dia por 48hs e sintomáticos se crises de vertigem. Já no grupo controle 11 pacientes receberam apenas betaistina 36mg/dia por 48hs e sintomáticos durante as crises de vertigem. Houve perda de 4 pacientes (14%) durante o estudo, por razões não especificadas.

Para avaliação pré-intervenção foram definidos o número de episódios de vertigem nos últimos 3 meses, além da EVA (Escala Visual Analógica) para caracterizar a intensidade destes episódios.

Para reavaliação pós-intervenção foram avaliados novamente o número total de crises de vertigem durante o tratamento, assim como sua intensidade.

Os desfechos primários avaliados pelos artigos foram os mesmos: eficácia da Flunarizina por meio da análise do número de crises de vertigem, mudanças no score *Dizziness Handicap Inventory* (DHI), na escala *Vertigo Severity Score* (VSS) e na Escala Visual Analógica (EVA). 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. A VSS é uma escala de 36 questões que relacionam sinais de severidade da tontura e sua relação com ansiedade.

Os desfechos secundários analisados foram os efeitos adversos das medicações utilizadas.

## RESULTADOS

### 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.

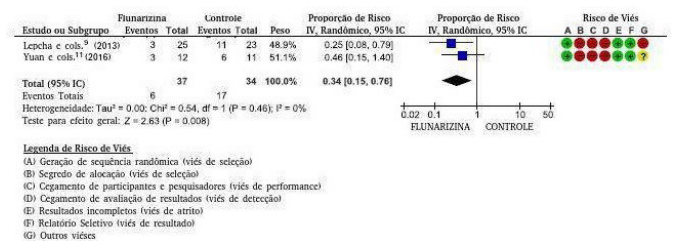
No trabalho de Lepcha *et al*<sup>9</sup> foi observada diminuição na frequência e na intensidade das crises de vertigens nos pacientes que receberam a Flunarizina, em comparação com o grupo controle, com significância estatística ( $p < 0,05$ ). Não houve efeitos colaterais das medicações usadas estatisticamente significantes em nenhum dos dois grupos.

### Análise estatística

O desfecho comum aos trabalhos de Lepcha *et al*<sup>9</sup> e Yuan *et al*<sup>10</sup> foi a redução da frequência de crises de vertigem, o qual foi avaliado nos mesmos parâmetros em ambos os artigos. Sendo assim, foi realizada metanálise incluindo estes dois trabalhos para avaliação do desfecho redução da frequência das crises vertiginosas.

Durante a realização da metanálise foi verificada amostra clinicamente heterogênea, sendo, portanto, utilizado efeito randômico para avaliação, e foi considerado um intervalo de confiança de 95% nos estudos (Figura 1).

Figura1. Metanálise relacionada à eficácia da Flunarizina como preventivo para crises de migrânea vestibular.



No estudo de Yuan *et al*<sup>10</sup>, foi verificado intervalo de confiança aumentado, com gráfico de *Forrest Plot* que toca a linha de nulidade, o qual não ocorreu no estudo de Lepcha *et al*<sup>9</sup>; porém, na análise global, foi encontrado resultado favorável a Flunarizina, em relação à outras drogas, para a diminuição da frequência de crises de migrânea vestibular, com intervalo de confiança de 0,15 a 0,76 e risco relativo de 0,34. Não há heterogeneidade estatística na amostra, já que I<sup>2</sup> foi de zero.

## DISCUSSÃO

Esta revisão de literatura teve como seu objetivo primário a avaliação da eficácia da Flunarizina como droga preventiva para migrânea vestibular, foi avaliado o número e a frequência de crises de tontura nos pacientes que fizeram uso da Flunarizina (grupo intervenção) e dos pacientes que fizeram uso de outras drogas para este fim (grupo controle).

Na literatura, são raros os trabalhos de intervenção realizados com esta droga, sendo analisados e incluídos 3 ensaios clínicos randomizados.

O artigo de Lepcha *et al*<sup>9</sup> avalia tal desfecho por meio de questionário próprio que avaliou tipo, duração e intensidade

da cefaleia, além de sintomas vestibulares, aura e grau de melhora dos sintomas após a medicação.

O estudo de Yuan *et al*<sup>11</sup> avalia o desfecho estudado por meio da EVA (Escala Visual Analógica), além do número total de crises de vertigem pré e pós-tratamento medicamentoso.

Já o estudo de Liu *et al*<sup>10</sup> utilizou os questionários DHI (*Dizziness Handicap Inventory*) e VSS (*Vertigo Severity Score*), além do número de crises de vertigem apresentadas pelo paciente no mês anterior.

A metanálise realizada com os artigos de Lepcha *et al*<sup>9</sup> e Yuan *et al*<sup>11</sup> mostrou efetividade da Flunarizina em relação aos grupos controle (uso de outras medicações preventivas) para o objetivo estudado, o que pode ser verificado no gráfico. Além disso, em todos os estudos analisados, não foram relatados efeitos colaterais graves decorrentes do uso da medicação, o que a configura segura para uso.

Foi realizada a análise dos dados pelo método *GRADE*, o qual mostrou evidência moderada da Flunarizina para o objetivo estudado.

Há poucos trabalhos disponíveis na literatura científica sobre o uso de Flunarizina na migrânea vestibular, muitos dos quais heterogêneos entre si, principalmente no modo de avaliação e acompanhamento da melhora dos pacientes, realizado principalmente com métodos subjetivos de avaliação. Além disso, há falhas nos aspectos de randomização e alocação dos pacientes nos trabalhos disponíveis, o que torna difícil a avaliação fidedigna da ação da droga como prevenção para a migrânea vestibular. Essas limitações podem ser consideradas como fatores de confusão do presente estudo, o que evidencia a necessidade de mais ensaios clínicos de boa qualidade para melhor estudo e elucidação sobre este tema.

## CONCLUSÃO

A Flunarizina é um bom medicamento para prevenção de migrânea vestibular, principalmente na redução do número de crises com grau de evidência moderada, porém são necessários mais estudos na literatura científica para melhor entendimento e precisão sobre o tema.

## REFERÊNCIAS

1. Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA, Brennan E, Rizk HG. Treatment of Vestibular Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):186-194. doi: 10.1002/lary.28546. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32083732.
2. Morganti LO, Salmito MC, Duarte JA, Bezerra KC, Simões JC, Ganança FF. Vestibular migraine: clinical and epidemiological aspects. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016 Jul-Aug;82(4):397-402. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.06.003. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26614042.
3. Dornhoffer JR, Liu YF, Donaldson L, Rizk HG. Factors implicated in response to treatment/prognosis of vestibular migraine. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Jan;278(1):57-66. doi: 10.1007/s00405-020-06061-0. Epub 2020 May 24. PMID: 32449023.
4. Shen Y, Qi X, Wan T. The Treatment of Vestibular Migraine: A Narrative Review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020 Sep-Oct;23(5):602-607. doi: 10.4103/aian.AIAN\_591\_19. Epub 2020 Feb 11. PMID: 33623258; PMCID: PMC7887465.
5. Domínguez-Durán E, Montilla-Ibáñez MA, Álvarez-Morujó de Sande MG, Domènech-Vadillo E, Bécares-Martínez C, González-Aguado R, Guerra-Jiménez G. Analysis of the effectiveness of the prophylaxis of vestibular migraine depending on the diagnostic category and the prescribed drug. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;277(4):1013-1021. doi: 10.1007/s00405-020-05802-5. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32008074.
6. Power L, Shute W, McOwan B, Murray K, Szmulewicz D. Clinical characteristics and treatment choice in vestibular migraine. *J Clin Neurosci*. 2018 Jun;52:50-53. doi: 10.1016/j.jocn.2018.02.020. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29550250.
7. de Bock GH, Eelhart J, van Marwijk HW, Tromp TP, Springer MP. A postmarketing study of flunarizine in migraine and vertigo. *Pharm World Sci*. 1997 Dec;19(6):269-74. doi: 10.1023/a:1008617825269. PMID: 9443168.
8. Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):695-706. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.003. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31563227.
9. 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
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. Yuan Q, Liu DL, Yu LS, Zhang QF. [Flunarizine in the prophylaxis of vestibular migraine:a randomized controlled trial]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016 May 20;30(10):805-810. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.10.012. PMID: 29798059.