

TOPIRAMATO

Uma experiência em crianças com epilepsia parcial

Cristiane Rocha¹, Sonia M. D. Brucki²

RESUMO - Estudamos a resposta clínica ao topiramato (TPM) em crianças abaixo de 15 anos de idade. O tratamento foi iniciado com doses de 12,5 mg/kg/dia (1-7 mg/kg/dia), com aumentos semanais de 12,5 mg. Foram estudadas 11 crianças, 9 do sexo feminino e 2 do masculino, de 3 a 14 anos de idade, com epilepsia parcial associada a etiologias diversas. Apenas um paciente teve dor abdominal intensa. Após o início do TPM, um paciente teve controle total das crises, 5 tiveram melhora maior que 75% na frequência delas, 1 paciente apresentou melhora em 50% e 3 não tiveram controle. Ao final, verificamos controle adequado das crises mesmo em quadros mais graves, com doses de até 100 mg/dia do TPM e em associação a carbamazepina, na maioria dos casos.

PALAVRAS-CHAVE: topiramato, epilepsia parcial, infância.

Topiramate: an experience in children with partial epilepsy

ABSTRACT - Topiramate (TPM) is a new drug currently used in Brazil. We verified the clinical responses to TPM in children under 15 years-old. We started with 12.5 mg/day (1-7 mg/kg/day) and the dose increased 12.5 mg each week. Eleven children were studied, 9 females and 2 males, from 3 to 14 years-old with partial epilepsy associated to different etiological factors. Only one patient had an intense abdominal pain. The patients had weekly or daily seizures and after began TPM 1 patient stayed free from seizures, 5 improved more than 75% in frequency, 1 patient improved more than 50% and 3 had no control. A good control of seizures was achieved with a low dose of TPM as monotherapy and add-on therapy with carbamazepine even in severe cases.

KEY WORDS: topiramate, partial epilepsy, childhood.

O Topiramato (TPM) é droga de uso recente em nosso meio e ainda muito cara para a maioria dos pacientes que utilizam atendimento público em nosso país. É um derivado da D-frutose (2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- β -frutopiranosose sulfamato, monossacarídeo comum que contém grupo sulfatado, sendo normalmente encontrado em compostos que inibem a enzima anidrase carbônica. Seu efeito anticonvulsivante é devido a diferentes mecanismos: bloqueio dos canais de sódio de alta voltagem, aumento do influxo de cloretos GABA-mediado, promoção de efeitos modulatórios sobre os receptores GABA_A ou AMPA, sendo sua ação final a promoção do bloqueio das crises propriamente ditas. Sua absorção não é afetada pela alimentação, possui farmacodinâmica linear, vida média de 18 a 23h e sua excreção é feita pelas vias urinárias¹⁻³.

Crianças com epilepsia fazendo uso regular de drogas antiepilépticas (DAE), em monoterapia, evoluem em 75% dos casos com controle completo de suas crises. No entanto, os 25% restantes dependem de politerapia, com seus reconhecidos riscos, ou de novas DAE para melhorar a eficácia desse controle¹.

Diante das características favoráveis dessa nova droga, avaliamos a resposta ao TPM em crianças abaixo de 15 anos, com epilepsia parcial sintomática que não obtiveram controle prévio das crises com droga de primeira linha, tais como fenobarbital, fenitoína, valproato e/ou carbamazepina (CBZ).

MÉTODO

Foram selecionadas 11 crianças com idades entre 3 e 15 anos entre 300 pacientes avaliados no ambulatório de neurologia infantil do Hospital Santa Marcelina e no setor de estimulação precoce da APAE de Jundiaí. As crianças incluídas tinham idade abaixo de 15 e acima de 3 anos, eram refratárias a pelo menos uma droga antiepiléptica de primeira linha e apresentavam epilepsia parcial. Foram

¹Médica Neuropediatra do Hospital Santa Marcelina (HSM), São Paulo SP e APAE-Jundiaí, SP, Brasil; ²Doutora em Medicina do Serviço de Neurologia Clínica HSM.

Recebido 27 Março 2001, recebido na forma final 20 Junho 2001. Aceito 3 Julho 2001.

Dra. Cristiane Rocha – Rua Nicolau de Souza Queiroz 406/114 - 04105-001 São Paulo SP – Brasil. E-mail: cmrocha@node1.com.br

excluídas crianças abaixo de 3 anos, com o diagnóstico de 1ª crise ou em retirada de terapia antiepiléptica. Foram obtidos consentimentos informados dos pais ou responsáveis e aprovação pelo comitê de ética da instituição.

Iniciou-se a administração do TPM em doses de 12,5 mg/dia, em torno de 1 mg/kg/dia, com aumentos semanais de 12,5 mg, em associação com a CBZ, droga regularmente usada por quase todos os pacientes naquele momento, por apresentar a melhor resposta clínica em comparação às outras drogas de primeira linha. Quando o paciente obtinha melhora maior que 50% na frequência das crises, era tentada a retirada lenta da CBZ, continuando os aumentos progressivos do TPM até a dose máxima de 7 mg/kg/dia. O acompanhamento clínico foi feito de janeiro de 1999 a novembro de 2000.

A avaliação clínica da resposta ao TPM foi baseada na informação dos pais dos pacientes que realizavam um diário de anotações mensais da frequência e da duração das crises.

Foram feitos exames laboratoriais bioquímicos de rotina a cada 4 meses e eletroencefalograma (EEG) no início e logo após o controle das crises.

Não foi feita avaliação neuropsicológica dos pacientes.

RESULTADOS

Foram estudadas 11 crianças, sendo nove do sexo feminino e duas do masculino, com idades variando de 3 a 14 anos (Tabelas 1 a 3). Na Tabela 1 estão relacionados os tipos de crise. As doenças neurológicas associadas nesse grupo foram: tumor parassagital (1 caso), retardo do desenvolvimento neuropsicomotor - RDNPM (6 casos), microcefalia (2 casos), seqüela de trauma cranioencefálico - TCE (1 caso), esclerose mesial temporal bilateral - EMT (1 caso).

Todos os pacientes estavam em uso de CBZ, após já terem tentado, em sua maioria, outras drogas de primeira linha para crises parciais associadas ou não, atingindo doses máximas das mesmas e por perío-

dos não menores que dois meses. O Paciente 6 fazia uso da oxicarbazepina (OxCCZ) e os Pacientes 5 e 10, além da CBZ e TPM, usavam o nitrazepam também.

Como ao chegar à dose máxima por peso do TPM não houve controle total das crises, exceto no Paciente 1, preferiu-se voltar à dose mínima de TPM que o paciente suportava para se manter o mais controlado possível. Não ocorreram efeitos colaterais mesmo na dose máxima.

Apenas um paciente se manteve em monoterapia com baixas doses do TPM (portadora de seqüela de TCE); cinco pacientes tiveram melhora das crises em mais de 75%; dois pacientes tiveram piora das crises (Pacientes 3 e 9); um não teve mudança na frequência das crises (Paciente 10). O Paciente 5 apresentou redução do número de crises (60%) e o Paciente 7 teve melhora acima de 80% no primeiro mês de uso da droga, seguida de nova recidiva (Tabela 3). O Paciente 3 apresentou intensa dor abdominal e vômitos, havendo inclusive piora das crises, provavelmente por diminuição da absorção, e a medicação teve de ser suspensa. Foi tentada a reintrodução do TPM por pelo menos 2 vezes sem sucesso, após terem sido descartadas outras causas de dor abdominal. Não houve nenhum sinal de intoxicação ou outro efeito colateral além do previamente descrito. Não houve alteração de função hepática ou renal durante todo o acompanhamento. Não observamos perda de peso, nem piora do comportamento.

O EEG de 8 canais era feito antes da introdução do TPM e logo após o início da melhora no controle de crises do paciente. Quatro tinham foco predominantemente temporal (Paciente 2, 4, 8, 11), os Pacientes 6 e 9 tinham exames repetidamente normais, os demais apresentaram EEG com atividade paroxística difusa.

Tabela 1. Perfil dos pacientes estudados.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico	Tipos de crises
1	f	9	Seqüela de TCE	Parcial motora
2	f	7	Fenda palatina corrigida + deficiência mental	Parcial complexa
3	f	8	RDNPM	Parcial complexa + tônica + atônica
4	f	6	Tumor parassagital	Parcial motora
5	f	3	Microcefalia + s.West progressa	Parcial complexa + tônica + mioclônica
6	f	14	RDNPM	Parcial complexa
7	f	3	Autismo + microcefalia	Parcial complexa + generalizada
8	f	5	RDNPM	Parcial motora c/gener.2aria
9	f	14	RDNPM	Parcial motora c/gener.2aria
10	m	11	RDNPM + EMT	Parcial complexa c/genr 2aria
11	m	5	RDNPM	Parcial complexa + atônica + tônica

Tabela 2. Tipos de crises, resultados de exames e tratamento com TPM.

Paciente	Crises	Ressonancia magnética	EEG	DAE (dose/kg-TPM)
1	Parcial motora	atrofia temporal anterior	onda aguda temporal direita	TPM 50mg/dia = 2mg/kg/d
2	Parcial complexa	normal	surtos de ondas lentas difusas e ondas agudas temporal direita	CBZ + TPM 75mg/dia = 3mg/kg/d
3	Parciais + tônicas + atônicas	atrofia cortical	espícula e poliespícula temporal direita	CBZ + TPM 25 mg/dia = 1mg/kg/d
4	Parcial motora	tumor	poliponta onda lenta difusa	CBZ + TPM 50mg/d = 3mg/kg/d
5	Parcial + tonica + mioclonica	atrofia cortical	poliponta difusa bilateral	CBZ + NTZ + TPM 50mg/dia = 5mg/kg/d
6	Parcial complexa	normal	normal	OxCBZ + TPM 12,5mg/dia
7	Parcial + generalizada	normal	poliponta difusa bilateral	CBZ + TPM 75mg/d = 4mg/kg/d
8	Parcial c/gener.2aria	Disg. c.caloso + atrofia cortical	onda aguda temporal esquerda	CBZ + TPM 50mg/dia = 3,5mg/kg/d
9	Parcial c/gener.2aria	normal	normal	CBZ + TPM 50mg/dia = 1mg/kg/d
10	parcial c/Genr 2aria	EMT	surtos de onda aguda e poliponta multifocal	CBZ + NZP + TPM 100mg/d = 7mg/kg/d
11	parcial + atônica + tonica	normal	pontas centro temporal esquerda	CBZ + TPM 50mg/dia = 3,5mg/kg/d

Tabela 3. Resposta ao tratamento com TPM.

Paciente	Nº crises antes/ mês	Nº crises depois/ mês	Controle
1	120	zero	100%
2	4	1	75%
3	90	>90	piora
4	20	1	95%
5	300	120	60%
6	4	>4	piora
7	90	12	recidiva após 1 mês
8	8	1	87,5%
9	4	1	75%
10	120	120	inalterado
11	90	1	99%

DISCUSSÃO

O TPM é um novo recurso terapêutico no tratamento das epilepsias, com vários mecanismos de ação nos receptores do sistema nervoso central e farmacodinâmica com características aparentemente vantajosas, absorção completa, farmacocinética li-

near, baixos níveis de ligação com proteínas plasmáticas, o que melhora a ação do metabólito ativo, e, principalmente quando usado em associação com outras DAE, parece não interferir no equilíbrio das principais drogas conhecidas. No entanto, a fenitoína e a CBZ podem diminuir os níveis séricos do TPM³.

As doses recomendadas para adultos estão entre 200-600 mg/dia e, para crianças, de 1 a 9 mg/kg/dia, havendo aparentemente consenso que a dose máxima do TPM como droga adjuvante é em torno de 6 mg/kg/dia, equivalente a 400 mg/dia no adulto. Por esse motivo optamos em estabelecer como dose máxima 7 mg/kg/dia²⁻⁵.

A melhora clínica com bom controle das crises foi observada já no primeiro mês de tratamento, com doses que não ultrapassaram 100 mg/dia do TPM (1 a 7 mg/kg/dia). Fato semelhante foi referido por Stephen et al. que, estudando 170 pacientes adultos com epilepsia refratária em tratamento com TPM, observaram que 13 pacientes ficaram sem crises após 6 meses de seguimento com doses de até 100 mg/

dia, doses essas que são significativamente mais baixas que os estudos clínicos à época da publicação⁶. Ritter et al., em estudo com 83 crianças portadoras de epilepsia parcial com ou sem generalização, identificaram que 57% dos pacientes evoluíram com redução no número de crises igual ou superior a 50%; 14% ficaram livres de crise durante 6 meses ou mais de seguimento usando dose média de 9 mg/kg/dia⁷.

O TPM é droga bem tolerada, possui poucos efeitos colaterais, tais como: sonolência, distúrbios do comportamento, parestesias, perda de peso, cálculos renais. Tais efeitos são, em sua maioria, causados pelo aumento rápido da dose ou por doses superiores a 600 mg/dia, o que não foi observado em nosso grupo. Talvez por isso dos onze pacientes estudados apenas um apresentou intensa dor abdominal e vômitos logo no início da terapêutica. Concordando com nossos achados quanto a poucos efeitos colaterais, Guerreiro et al., em estudo brasileiro de 19 pacientes portadores de síndrome de Lennox-Gastaut, verificaram melhor resposta clínica após 12 meses de seguimento, sendo apenas anorexia e sonolência as queixas mais comuns dos pais após o início do TPM⁸. Igualmente, Shorvon em revisão de 1809 pacientes em uso do TPM, constatou que fadiga e vertigem eram os efeitos colaterais mais comuns⁹. Yeung et al., estudando 34 crianças com epilepsia refratária submetidas a tratamento em monoterapia com TPM em doses que variaram de 0,25 a 13 mg/kg/dia durante 9 meses, observaram que 20 pacientes reduziram em mais de 50% o número de crises e apenas 2 se mantiveram com controle completo. Nove pacientes tiveram efeitos colaterais leves, tais como sonolência, anorexia e distúrbio de comportamento¹⁰.

Em nossa casuística, os pais não referiram alteração do comportamento de base dos pacientes, pro-

velmente por causa da melhora clínica das crises e da ausência de efeitos colaterais com a dose administrada. Talvez por esse mesmo motivo não tenhamos tido um controle total das mesmas na maioria dos pacientes. Além disso, apesar de um seguimento médio de 12 meses, as doenças de base associadas à epilepsia nesse grupo poderiam ter sido fator importante para a falta de controle total do quadro epiléptico, ainda que a melhora desse tenha sido significativa.

CONCLUSÃO

Apesar de pequeno, este grupo é relativamente homogêneo quanto ao tipo de epilepsia e à presença de RDNPM, sendo possível afirmar que o topiramato teve uma eficácia satisfatória na faixa etária proposta, com boa tolerabilidade, mesmo como coadjuvante na terapia anticonvulsiva, podendo ser uma droga de valor também em quadros mais graves.

REFERÊNCIAS

1. Guerreiro CAM, Guerreiro MM. Novas Drogas in Epilepsia. 3.Ed. São Paulo: Lemos. 2000:339-350.
2. Shorvon S, Dreifus F, Fish D, Thomas D. The treatment of epilepsy. London: Blackwell, 1996.
3. Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999;52:1330-1337.
4. Moreland EC, Griesemer DA, Holden KR. Topiramate for intractable childhood epilepsy. *Seizure* 1999;8:38-40.
5. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology* 1999;52:1338-1344.
6. Stephen LJ, SillisGJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2000;41:977-980.
7. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S82-S85.
8. Guerreiro MM, Manreza MLG, Scottoni A, et al. A pilot study of topiramate in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:167-175.
9. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 2):S18-S22.
10. Yeung S, Ferrie CD, Murdoch-Eaton DG, Livingston JH. Topiramate for drug-resistant epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol* 2000;4:31-33.