

TOPIRAMATO NO TRATAMENTO PREVENTIVO DA MIGRÂNEA

Experiência em um centro terciário

Abouch Valenty Krymchantowski^{1,2,3}, Cláudia Tavares², José de Camargo Penteado^{2,3}, Marcos Adriano^{2,3}

RESUMO - Crises freqüentes de migrânea requerem tratamento preventivo. Alguns anticonvulsivantes têm sido preconizados baseado na importância progressiva da hiperexcitabilidade cortical na fisiopatologia da migrânea. O topiramato é um desses medicamentos e sua eficácia foi demonstrada em estudos recentes. O objetivo deste estudo foi avaliar a aderência e resposta ao uso do topiramato em pacientes em tratamento em uma clínica especializada. Durante dois anos todos os pacientes para os quais o topiramato foi prescrito deveriam ser avaliados após três meses. Grau de aderência, redução da freqüência da cefaléia superior a 50% e efeitos adversos foram avaliados. Entre 175 pacientes incluídos, 134 (76,6%) aderiram ao seu uso. Houve redução da freqüência >50% em 82 (61,2%) dos pacientes. Em 105 (78,4%) pacientes ocorreu emagrecimento médio de 3,4 Kg e os efeitos colaterais mais observados foram parestesias (39,6%); distúrbios emocionais (17,9%); distúrbios do raciocínio (12,7%); distúrbios da memória (12,7%) e alterações no paladar em 11,9% dos pacientes estudados. Concluímos que o topiramato foi eficaz e houve aderência ao seu uso na maioria dos pacientes. Além disso, sua tolerabilidade foi aceitável. Estudos controlados são necessários para confirmar estas observações.

PALAVRAS-CHAVE: topiramato, migrânea, tratamento profilático.

Topiramate in the preventive treatment of migraine: experience in a tertiary center

ABSTRACT - Frequent migraine attacks require prophylactic treatment. Anticonvulsants have been suggested due to the progressive knowledge that cortical hyperexcitability is involved in migraine pathophysiology. Topiramate is one of these drugs and its efficacy has been demonstrated in several studies. The aim of this study is to evaluate the adherence and response to topiramate in migraineurs under treatment in a tertiary center. During a 2-year period, all of the patients receiving topiramate for migraine were evaluated after 3 months. The parameters evaluated were adherence to treatment, frequency reduction of attacks >50% and adverse events. Among 175 patients included, 134 (76.6%) returned. Among the 134 patients evaluated, 82 (61.2%) revealed frequency reduction >50% and 105 (78.4%) patients presented weight loss (average 3.4Kg). The most frequent side effects were paresthesias (39.6%); emotional disturbances (including depression, irritability and anxiety) in 17.9%; thinking impairment (12.7%); memory disturbances (12.7%) and altered taste (11.9%). Despite methodological limitations we concluded that adherence to its use and efficacy occurred in most of the patients. In addition, the side effect profile was acceptable. Further controlled studies are necessary to confirm these observations.

KEY WORDS: topiramate, migraine, prophylactic treatment.

A migrânea é doença crônica caracterizada por crises intermitentes de cefaléia e sintomas associados. Sua prevalência na população geral situa-se em 12 a 15% acometendo 18-20% das mulheres, 6% dos homens e até 8% das crianças^{1,2}. A intensidade e a freqüência das crises variam de paciente para paciente e provocam severas perdas econô-

micas e sociais³. Pacientes com episódios dolorosos freqüentes, intensos e duradouros requerem tratamento preventivo e as drogas utilizadas nos últimos trinta anos incluem betabloqueadores, antidepressivos e bloqueadores de canais de cálcio. Essas drogas possuem mecanismo de ação desconhecido na migrânea e sua utilidade para esse fim foi eviden-

¹Departamento de Neurologia da Universidade Federal Fluminense, Niterói RJ, Brasil; ²Centro de Avaliação e Tratamento da Dor de Cabeça, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; ³Instituto de Neurologia Deolindo Couto, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

Recebido 4 Junho 2003, recebido na forma final 29 Julho 2003. Aceito 8 Setembro 2003.

Dr. Abouch Krymchantowski - Rua Siqueira Campos 43/1002 - 22031-070 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E-mail: abouchkrym@globo.com. Site: www.dordecabeça.com.br

ciada casualmente a partir da prescrição para outras condições patológicas⁴.

A década passada trouxe inúmeros avanços no tratamento da migrânea. O conhecimento progressivo do envolvimento da hiperexcitabilidade cortical e do desequilíbrio entre os sistemas neuronais inibitório [mediado pelo ácido gama-aminobutírico (GABA)] e excitatório (mediado pelo glutamato) na fisiopatologia migranosa, levou a identificação de novos fármacos com potencial de eficácia profilática^{4,5}.

O topiramato é uma desses novos agentes farmacológicos e seu uso tem sido preconizado tanto para a prevenção da migrânea episódica como para a migrânea crônica transformada em cefaléia crônica diária⁶⁻⁹. Esse anticonvulsivante possui estrutura química singular e foi sintetizado a partir de um projeto de pesquisa para descobrir substâncias análogas à frutose 1,6-difosfato inibidoras do processo de gliconeogênese. Sua cadeia estrutural apresenta semelhanças com um radical químico existente na molécula de acetazolamida e isso despertou o interesse pela possibilidade do topiramato exercer ação antiepiléptica¹⁰. Além disso, sua ação múltipla em canais de voltagem de cálcio, sódio e nos receptores GABA_A e Kainato/AMPA também despertou o interesse para sua utilização na prevenção da migrânea¹⁰. No final da década de 90 surgiram os primeiros estudos demonstrando a eficácia e a tolerabilidade do topiramato para o tratamento preventivo da migrânea.

O objetivo desse estudo é avaliar a eficácia, tolerabilidade e aderência ao tratamento com o topiramato em pacientes com migrânea episódica e crônica sob tratamento em um centro privado terciário.

MÉTODO

A metodologia empregada foi a de um estudo longitudinal prospectivo aberto no qual todos os pacientes para os quais foi prescrito o topiramato em um período determinado deveriam ser avaliados após três meses quanto a determinados parâmetros previamente estabelecidos. Seriam incluídos todos os pacientes com diagnóstico de migrânea de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Cefaléia¹¹ e de migrânea crônica (transformada) de acordo com os critérios propostos por Silberstein e col¹² que obtivessem a prescrição de topiramato para a profilaxia dessas cefaléias primárias entre agosto de 2000 e fevereiro de 2003. O estudo foi realizado em um centro privado especializado em cefaléias. Como se tratou de um estudo observacional da evolução de um tratamento regular, que teria sido realizado mesmo na ausência de um estudo, os pacientes não foram informados sobre a participação no mesmo. A escolha

do topiramato como droga preventiva a ser usada nesses pacientes deveu-se a critérios de experiência pessoal do primeiro autor, não tendo havido como pré-requisito a utilização prévia de quaisquer agentes farmacológicos específicos ou a refratariedade a eles. Entretanto, todos os pacientes regulares da clínica assinam autorização legal permitindo o uso das informações sobre sua cefaléia e evolução do tratamento na realização de estudos retrospectivos e evolutivos de tratamento, o que foi realizado por todos os pacientes desse estudo.

Pacientes não pertencentes à faixa etária situada entre 18 e 70 anos, em uso regular de drogas para quaisquer outras patologias (com exceção de drogas para o tratamento de doenças cloridro-pépticas como a ranitidina e o omeprazol), com história prévia de litíase ureteral e em uso excessivo de medicações sintomáticas para cefaléia¹³ foram excluídos da avaliação. Pacientes em uso isolado de nortriptilina em doses de até 30 mg/dia e que não tivessem modificado a dose em uso durante os dois meses anteriores não foram excluídos.

Todos os pacientes iniciaram o uso do topiramato com o esquema a seguir: 1) 12,5 mg pela manhã e a noite nos primeiros dez dias; 2) 25 mg pela manhã e a noite nos quatorze dias seguintes; 3) 37,5 mg pela manhã e a noite durante os quatorze dias seguintes; 4) 50 mg duas vezes ao dia até o retorno após três meses.

Os comprimidos de 25 mg e sua partição foram empregados antes da dose de 100 mg/dia ser atingida. Quando atingiram essa dose, os pacientes deveriam usar os comprimidos de 50 mg duas vezes ao dia. Todos deveriam contatar o médico responsável pelo tratamento após 45 dias do início da droga para comunicar eventuais efeitos adversos e a todos foi claramente explicados a necessidade e o fundamento em se utilizar um medicamento para epilépticos na ausência de epilepsia. Os pacientes também foram orientados a ingerir pelo menos 3 litros de água por dia e a respeito da ocorrência dos efeitos colaterais mais freqüentes. Diários da cefaléia e anotações de todo e qualquer efeito adverso surgido foram fornecidos aos pacientes e sua cobrança enfatizada para o retorno.

Os parâmetros avaliados após três meses foram: a) aderência ao tratamento; b) obtenção de redução superior a 50% na freqüência da cefaléia; c) presença de distúrbios no paladar (em +/4); d) presença de distúrbios no raciocínio (em +/4); e) presença de distúrbios na memória (em +/4); f) presença de parestesias em quirodáctilos e/ou em pododáctilos (em +/4); g) presença de emagrecimento (em Kg); h) presença de quaisquer outras alterações.

Este estudo não teve nenhum suporte ou ajuda financeira.

RESULTADOS

Cento e setenta e cinco pacientes, 155 mulheres e 20 homens, com idades entre 18 e 70 anos (média de 41,7 para os homens e 39,6 para as mulheres)

foram incluídos. Os diagnósticos da cefaléia eram migrânea crônica em 89 (50,8%) e migrânea episódica em 86 (49,2%) pacientes (Tabela 1). Em 19 pacientes a nortriptilina em doses não superiores a 30 mg/dia foi usada concomitantemente e essas doses não foram elevadas nas seis semanas anteriores. Após três meses 134 (76,6%) pacientes aderiram ao tratamento. Trinta e quatro (19,4%) pacientes não retornaram e 7 (4%) pacientes interromperam antes dos três meses. Dentre os pacientes que aderiram ao tratamento 121 (90,3%) pertenciam ao sexo feminino e 13 (9,7%) ao masculino. As doses médias em uso após três meses de tratamento eram de 100 mg/dia para 124 (92,5%) pacientes; 75 mg/dia para 4 (3%) pacientes; 125 mg/dia para 4 (3%) pacientes e 150 mg/dia para 2 (1,5%) pacientes.

Entre os 134 pacientes que retornaram 82 (61,2%) obtiveram redução da freqüência superior a 50% e 52 (38,8%) pacientes obtiveram redução inferior a 50% ou não obtiveram redução na freqüência das crises. Além disso, 105 (78,4%) pacientes revelaram emagrecimento e 29 (21,6%) pacientes não apresentaram redução de peso. A perda média de peso entre os pacientes que obtiveram emagrecimento foi de 3,44 Kg (Tabela 1).

Os efeitos colaterais referidos foram: parestesias em quirodáctilos e/ou em pododáctilos (53 pacientes; 39,6%); distúrbios do raciocínio (17 pacientes; 12,7%); distúrbios do paladar (16 pacientes; 11,9%); distúrbios emocionais incluindo depressão, ansiedade e irritabilidade (24 pacientes; 17,9%) e distúrbios de memória (17 pacientes, 12,7%). A intensidade média destes efeitos está apresentada na Tabela 2. Os pacientes foram ainda orientados a reportar todo e qualquer efeito adverso durante o uso da medicação. Estes foram relatados como: sonolência (4 pacientes; 3%); diarreia (3 pacientes; 2,2%); taquicardia (4 pacientes; 3%); insônia (4 pacientes, 3%); astenia (4 pacientes, 3%) e epigastria, constipação, tremor, diminuição da libido, tonteira, queda de cabelo, litíase ureteral e securos nos olhos cada um em 1 paciente (1,3%) (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Este foi um estudo aberto e não controlado para observar a evolução de pacientes regulares de um centro terciário que utilizaram o topiramato como opção de tratamento. Alguns cuidados devem ser tomados na interpretação deste estudo. Em primeiro lugar a metodologia empregada não permite comparações com o uso de outras opções para o tratamento preventivo da migrânea. Em segundo

Tabela 1. Características da amostra e aderência ao tratamento com redução na freqüência da cefaléia com topiramato.

Pacientes pertencentes ao sexo feminino e idade média	155 (41,7)
Pacientes pertencentes ao sexo masculino e idade média	20 (39,6)
Pacientes com migrânea episódica	86 (49,2%)
Pacientes com migrânea crônica	89 (50,8%)
<hr/>	
Aderência	n (%)
Pacientes que retornaram	134 (76,6%)
Pacientes que não retornaram	34 (19,4%)
Pacientes que interromperam antes	7 (4%)
Redução da freqüência	n=134
Pacientes que obtiveram redução >50%	82 (61,2%)
Pacientes que não obtiveram redução >50%	52 (38,8%)

lugar a população de pacientes foi uma amostra não representativa da população geral, pois foi composta de pacientes que recorrem a um centro privado especializado em cefaléias. Além disso, estudamos a evolução de uma amostra heterogênea com pacientes de migrânea episódica e crônica. Não se pode inferir conclusões da evolução apresentada pelos pacientes dessa amostra para todos os pacientes com migrânea. Entretanto, entendemos ser um estudo interessante para orientar aqueles que labutam em clínicas neurológicas e utilizam o topiramato como parte de seu arsenal terapêutico para estes pacientes, principalmente devido ao aspecto da aderência. O topiramato ainda não apresenta a indicação formal para a prevenção da migrânea em seu bulário e isso pode representar um obstáculo ao seu uso por parte dos pacientes, mesmo os mais motivados.

O topiramato foi inicialmente sugerido para a profilaxia da migrânea em um estudo aberto de 37 pacientes refratários a tentativas anteriores de tratamento⁶. Os autores utilizaram doses de 25 a 100 mg/dia, portanto, inferiores às do presente estudo. Entretanto, observaram os pacientes após um tempo mais longo, entre três e nove meses, tendo obtido redução da freqüência > a 40% em 60% de sua amostra. Embora tenhamos avaliado o parâmetro de redução superior a 50% obtivemos números semelhantes. Apenas 8% da amostra desses autores abandonaram ou interromperam o tratamento enquanto em nossos pacientes observamos esse comportamento em 23,5%. Krucz e

Tabela 2. Perfil de efeitos colaterais.

	n (%)	Intensidade
Emagrecimento	105 (78,4%)	3,44 Kg (média)
Parestesias	53 (39,6%)	+/4 - 8,9% ++/4 - 24,6% +++/4 - 3,7% ++++/4 - 2,2%
Distúrbios do raciocínio	17 (12,7%)	+/4 - 4,5% ++/4 - 7,5% +++/4 - 0,7%
Distúrbios do paladar	16 (11,9%)	+/4 - 6% ++/4 - 5,2% +++/4 - 0,7%
Distúrbios emocionais*	24 (17,9%)	+/4 - 4,5% ++/4 - 6,7% +++/4 - 4,5% ++++/4 - 3%
Distúrbios de memória	17 (12,7%)	+/4 - 3% ++/4 - 7,5% +++/4 - 2,2%
Outros efeitos colaterais**	Sonolência Diarréia Taquicardia Insônia Astenia Epigastralgia, constipação, tremor, diminuição da libido, tonteira, queda de cabelo, litíase ureteral, secura nos olhos	4 (3%) 3 (2,2%) 4 (3%) 4 (3%) 4 (3%) 1 (1,3%)

*Inclui depressão, ansiedade e irritabilidade; ** Inclui sonolência, diarréia, taquicardia, insônia, astenia, epigastralgia, constipação, tremor, diminuição da libido, tonteira, queda de cabelo, litíase ureteral, secura dos olhos.

Scott⁷ usaram doses bem superiores, da ordem de 325 mg/dia e obtiveram redução superior da frequência (72%) em 18 (64,2%) dos pacientes. Entretanto, 35,7% da amostra desses autores abandonaram ou interromperam o tratamento.

Os estudos controlados se iniciaram com Edwards e cols em 2000⁸. Nesse estudo foram avaliados 30 pacientes que foram randomizados para topiramato (30 pacientes) ou placebo (30 pacientes) após um período de observação inicial ("run in") que durou quatro semanas. Os pacientes do grupo do topiramato ajustaram suas doses durante seis semanas até atingirem a dose máxima de 200 mg/dia. Em 4 pacientes desse grupo também eram utilizadas outras medicações preventivas. Os autores observaram que 46,7% dos pacientes pertencentes ao grupo da droga ativa e 6,7% dos pacientes alocados no grupo do placebo obtiveram redução na frequência de cefaléia superior a 50%. Esses números foram inferiores aos observados no presente estudo a despeito da dose utilizada por nós ter sido inferior. Em relação à aderência, sete (23,4%)

pacientes de Edwards abandonaram o tratamento o que revela números inferiores aos nossos.

Potter e col.⁹ estudaram 40 pacientes randomizados para topiramato (n=19) ou placebo (n=21). A aderência foi de 87,5% (35 pacientes) e a dose média usada foi de 125 mg/dia, portanto superior a de nossa amostra. Doze dos 19 pacientes do grupo recebendo topiramato usavam concomitantemente outras drogas preventivas. Foram avaliadas a frequência média basal e a frequência média após vinte semanas. Houve redução estaticamente significativa no grupo de pacientes que utilizaram topiramato (5.14 para 3.31, p=0.0015) e mais pacientes do grupo do topiramato obtiveram redução da frequência superior a 50%. No entanto, esses autores não informaram a porcentagem de pacientes pertencentes aos dois grupos que obtiveram essa redução. A redução média de frequência após vinte semanas foi de 33% entre os pacientes com topiramato e apenas dois pacientes deste grupo abandonaram por efeitos adversos.

Storey também estudou o topiramato para a

profilaxia da migrânea¹⁴. Este autor randomizou 19 pacientes para o topiramato e 21 para placebo com doses médias 125 mg/dia durante um total de 4 meses (8 semanas para ajuste de doses e 8 semanas de estudo). Os pacientes deveriam gradualmente elevar suas doses até 200 mg/dia ou até a dose máxima tolerada. A aderência foi superior à observada em nossa amostra com 2 pacientes suspendendo a medicação. Entretanto, apesar do estudo de Storey ter durado mais tempo do que o nosso, uma porcentagem menor de pacientes (26%) obteve redução da frequência superior a 50%. Os efeitos colaterais observados nos pacientes desse autor foram mais freqüentes do que os reportados em nossos pacientes com parestesias em 68% da amostra, perda de peso em 53%, distúrbios do paladar em 37%, anorexia e distúrbios de memória, cada um em 21% dos pacientes.

Mathew ainda estudou o uso do topiramato para a prevenção de migrânea episódica (n=70), migrânea crônica (n=96) e cefaléia em salvas (n=12)¹⁵. Os pacientes com migrânea crônica utilizavam outras medicações preventivas e os com migrânea episódica usaram o topiramato como monoterapia em primeira opção de tratamento. As comparações com as nossas observações foram prejudicadas pelo fato de que esse autor realizou uma análise retrospectiva e ainda usou uma dose média de 87,5 mg/dia, portanto, inferior a nossa dose. Além disso, Mathew avaliou parâmetros diversos daqueles que estudamos, mas obteve números semelhantes aos de nossos pacientes com melhora substancial ou moderada em 53% dos pacientes pertencentes ao grupo da migrânea crônica e em 61% daqueles com migrânea episódica. Os efeitos adversos mais encontrados nos três grupos de pacientes foram parestesias em 12%, distúrbios cognitivos em 11% e tonteira em 6% dos pacientes. Houve interrupção da medicação do estudo em 8 pacientes (4,5%) e a perda média de peso oscilou, no estudo de Mathew, em 2,3 a 54,5 Kg, mas não foi especificado em quanto tempo isso ocorreu.

Em um outro estudo multicêntrico com duração de 26 semanas, Brandes e col.¹⁶ avaliaram 483 pacientes randomizados para receberem placebo, 50 mg/dia, 100 mg/dia ou 200 mg/dia de topiramato. O parâmetro primário de avaliação foi a redução média da frequência mensal, mas esses autores também avaliaram a redução na frequência superior a 50%. A diminuição da frequência de cefaléia foi observada já no final do primeiro mês de tratamen-

to e 39% dos pacientes sob 50 mg/dia e 49% dos pacientes sob uso de 100 mg/dia obtiveram redução da frequência superior a 50% após 26 semanas de estudo. O emagrecimento médio foi de 4,8% do peso corporal. Esses autores referiram que parestesias, astenia, náusea e dor abdominal foram os efeitos colaterais mais reportados, mas não apresentaram números para comparação.

Embora as comparações com estes estudos sejam dificultadas pelas diferenças e pelas falhas na metodologia empregada, inclusive em nosso estudo, o topiramato aparenta ser uma droga promissora para o tratamento profilático da migrânea. A aderência à sua utilização foi observada na maior parte dos pacientes a despeito da ausência formal de sua indicação para a profilaxia da migrânea. Estudos controlados com placebo em diferentes populações de pacientes são necessários para confirmar estas observações.

REFERÊNCIAS

1. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Migraine and headache: a meta-analytic approach. In Crombie IK (ed). *Epidemiology of pain*. Seattle: WA: IASP Press; 1999:159-170.
2. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995;15: 45-68.
3. Stewart WF, Schechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity and attack frequency and duration. *Neurology* 1994;44:24-39.
4. Krymchantowski AV, Bigal ME, Moreira PF. New and emerging prophylactic agents for migraine. *CNS Drugs* 2002;16:611-634.
5. Bigal ME, Lipton RB, Krymchantowski AV. The medical management of migraine. *American J Therap* 2003; in press.
6. Schuaib A, Ahmed F, Muratoglu M, Kochanski P. Topiramate in migraine prophylaxis: a pilot study. *Cephalalgia* 1999;19:379-380. [Abstract].
7. Krucz JC, Scott V. Topiramate in the treatment of chronic migraine and other headaches. *Headache* 1999;39:363 [Abstract].
8. Edwards KR, Glautz MJ, Shea P. Topiramate for migraine prophylaxis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Headache* 2000;40:407-411.
9. Potter DL, Hart DE, Calder CS, Storey JR. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to determine the efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of migraine. *Neurology* 2000;54(Suppl 3):A15.
10. Krymchantowski AV. Cefaléias primárias: como diagnosticar e tratar. São Paulo: Lemos Editorial; 2002:35-80.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(Suppl 7):S1-S96.
12. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headache: field trial of revised criteria. *Neurology* 1996;47:871-875.
13. Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994;34:1-7.
14. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001; 41:968-975.
15. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache* 2002;42:796-803.
16. Brandes JL, Jacobs D, Neto W, Bhattacharya S. Topiramate in the prevention of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study. *Neurology* 2003;60(Suppl 1): A238.