

VITOR LAINETTI

*Faculdades Oswaldo Cruz, FOC, São Paulo, SP,
Brasil.*

TÂNIA CARMEM PEÑARANDA GOVATO

*Faculdades Oswaldo Cruz, FOC, São Paulo, SP,
Brasil.*

FLÁVIA GEHRKE

*Universidade Paulista, UNIP, São Paulo, SP,
Brasil; Hospital do Servidor Público,
IAMSPE, São Paulo, SP, Brasil.*

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

VALDIR DE AQUINO LEMOS

*Universidade Braz Cubas, UBC, Mogi das
Cruzes, SP, Brasil; Universidade Federal de
São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*

RENATO RIBEIRO NOGUEIRA FERRAZ

*Universidade Nove de Julho, UNINOVE, São
Paulo, SP, Brasil.*

FRANCISCO SANDRO MENEZES RODRIGUES

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em maio de 2019.
Aprovado em agosto de 2019.*

USO DE TOPIRAMATO NA PROFILAXIA DA ENXAQUECA: REVISÃO DA LITERATURA

RESUMO

Introdução: A enxaqueca é uma doença caracterizada por crises recorrentes, acompanhada de náusea, vômito e aversão ao som e luz. O comprometimento cerebral é unilateral, pulsátil e de intensidade variável, sendo agravada pela atividade física. A enxaqueca causa importantes repercussões econômicas para o indivíduo e a sociedade, devido às faltas na escola, trabalho, redução de eficiência no emprego e procura de serviços médicos emergenciais. **Objetivo:** Analisar o uso de anticonvulsivantes para a prevenção de crises de enxaqueca. **Metodologia:** Estudo realizado através da pesquisa bibliográfica entre os anos de 2008 e 2018, de caráter exploratório e descritivo. **Conclusão:** O topiramato na dose de 100mg/dia é eficaz na terapia preventiva de enxaqueca, reduzindo a frequência de enxaqueca episódica com ou sem aura.

Palavras-Chave: anticonvulsivante; topiramato; enxaqueca; cefaleia; aura.

USE OF TOPIRAMATE IN THE MIGRAINE PROPHYLAXIA: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a disease characterized by seizures accompanied by nausea, vomiting, photo and phonophobia. It is usually unilateral and pulsatile, of variable intensity being aggravated by routine physical activity. This disorder has important repercussions for the individual and society due to school absenteeism, work, reduced work efficiency and the search for medical and emergency services. **Aim:** To analyze the use of anticonvulsants for the prevention of migraines. **Methods:** This is a study carried out through an exploratory and descriptive bibliographic research, with studies on the years 2008 and 2018. **Conclusion:** The topiramato in dose 100 mg/day reduce the frequency of migraine in patients with episodic migraine complaint with or without aura.

Keywords: anticonvulsants; topiramate; migraine; headache; aura.

INTRODUÇÃO

A cefaleia é caracterizada por uma dor latejante, perfurante ou urente (sensação de queimação), no rosto ou no pescoço, com prevalência de 93% em pessoas do sexo masculino e 99% em pessoas do sexo feminino (SPECIALI, 2011). Estima-se que no Brasil, a cefaléia seja responsável por 9% das consultas médicas emergenciais (SOUZA, 2015).

Dentre as cefaleias, a enxaqueca é caracterizada por crises recorrentes acompanhadas de náusea, vômito, foto e fonofobia. É usualmente unilateral e pulsátil, de intensidade variável sendo agravada por atividade física. Esse distúrbio tem importantes repercussões econômicas para o indivíduo e a sociedade, devido às faltas na escola, trabalho, redução de eficiência no emprego e procura de serviços médicos e emergenciais (REGO, 2014).

São considerados fatores de risco para o surgimento da enxaqueca, a predisposição familiar, estresse, ingestão de álcool, falta de alimentação e sono, mudanças climáticas, odores e exercícios físicos. O tratamento, que pode ser sintomático ou profilático, e tem por objetivo eliminar a dor e os sintomas associados a crise, ou diminuir a sua frequência (MARTINS, 2009).

As enxaquecas são categorizadas em duas classes, a enxaqueca sem aura e com aura. A enxaqueca sem aura é definida por cefaleia com traços específicos associado a outros sintomas. A enxaqueca com aura tem como principal característica, sintomas neurológicos e focais transitórios (SPECIALI, 2011; Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2014).

A enxaqueca afeta 6 a 20% da população adulta nos países industrializados, e 3 a 10% das crianças de ambos os sexos antes da puberdade. Sua incidência aumenta a partir da adolescência e atinge o pico aos 40 anos, acometendo 20% das mulheres e 10% dos homens. A enxaqueca possui uma prevalência anual mundial de 3,0 a 24,6%, e afeta de 2,9 a 7,8% dos homens e 10,1 a 17,4% das mulheres na América Latina (GIACOMOZZI et al, 2013).

No Brasil, o tratamento é estabelecido pela Sociedade Brasileira de Cefaleia. Dentre os medicamentos indicados, o topiramato tem mostrado eficácia no tratamento de distúrbios neurológicos, sendo utilizado no tratamento preventivo de enxaqueca (CAMPESATTO, MARQUES, 2012).

O tratamento visa aliviar os sintomas parcialmente ou integralmente, através do uso de analgésicos comuns como dipirona e paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINE). A enxaqueca possui tratamento farmacológico e o não farmacológico (Projeto Diretrizes, 2009).

A escolha do tratamento farmacológico depender do nível da dor, sendo recomendado quando afeta diretamente a qualidade de vida, quando ocorrem mais de três episódios mensais ou quando o paciente apresenta resistência durante a crise no tratamento agudo (REGO, 2014).

O tratamento profilático utiliza diversas classes de fármacos, como os betabloqueadores, antidepressivos, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas de serotonina e anticonvulsivantes (CAMPESATTO, MARQUES, 2012; SOUZA, 2015).

O objetivo deste estudo foi analisar o uso de anticonvulsivantes para a prevenção de enxaquecas. Este trabalho foi por meio da pesquisa bibliográfica exploratória e descritiva através da realização de um levantamento de publicações científicas sobre a temática da pesquisa. Foram incluídos artigos publicados em periódicos, tanto em língua portuguesa com em língua inglesa, indexados e publicados entre os anos de 2008 a 2018, utilizando os descritores topiramato, enxaqueca, cefaleia. Foram consultadas as bases de dados informatizadas: BVS (Biblioteca Virtual

em Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde).

CAUSAS DA ENXAQUECA

A enxaqueca é multifatorial, podendo ser desencadeada através do consumo de alimentos como chocolate, frutas ácidas, frutas cítricas, cafeína, bebidas alcoólicas ou jejum prolongado. Outros fatores estão presentes, como período menstrual, variação climática, excesso ou privação de sono, e fadiga (CHAVES, MELLO, GOMES, 2009).

A enxaqueca possui origem é neurovascular, não sendo decorrente de vasodilatação doloroso, mas por ativação do sistema trigêmeo-vascular (STV) (OLIVEIRA, BRÁS-SILVA, 2010).

A teoria vascular se baseia na ideia de a isquemia focal ser a causa da aura da enxaqueca, e a teoria neurogênica tem sua base nas alterações no débito sanguíneo como consequência de eventos neuronais (SPECIALI, 2011).

Durante a enxaqueca, ocorre hiperexcitabilidade do cérebro, com depressão cortical alastrante e inflamação dos vasos sanguíneos, ou como resultado de tensão prolongada, que causa vaso-espasmo reflexo de artérias cerebrais, e isquemia cerebral em algumas porções (OLIVEIRA, BRÁS-SILVA, 2010).

As fibras perivasculares são sensíveis a dor por causa da vasodilatação reativa, o que explica a sensibilidade pulsátil, aliviada através do uso de vasoconstritores (NORONHA, BERTOLINI, 2008).

Na teoria neurogênica a depressão cortical se alastra, com alterações no débito sanguíneo como resultado de eventos neuronais (OLIVEIRA, BRÁS-SILVA, 2010), causando dor idiopática, recorrente, hemcraniana, pulsátil, moderada ou intensa, com duração de 4 a 72 horas, que pode ser acompanhada de dor de cabeça uni ou bilateral pulsátil, náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia (CHAVES, MELLO, GOMES, 2009).

A aura é o complexo de sintomas neurológicos focais de caráter transitório, com alterações visuais, sensitivos ou déficit motor, que precede ou acompanha uma crise. A maioria dos pacientes tem exclusivamente crises de migrânea sem aura (NORONHA, BERTOLINI, 2008).

Para o diagnóstico, são utilizados critérios como: Para migrânea sem aura deve haver pelo menos 5 crises com as características a seguir, crise com duração de 4 a 72 horas, deve haver duas das seguintes características, localização unilateral, qualidade pulsátil, intensidade moderada ou forte, ou agravamento por esforço físico, e também deve haver no mínimo um dos seguintes sintomas: náuseas e/ou vômitos, fotofobia e fonofobia (OLIVEIRA, BRÁS-SILVA, 2010).

Para que seja classificada do tipo migrânea com aura, é necessário haver ao menos 2 crises seguidos de pelo menos três das quatro situações seguintes: ausência de sintoma da aura por tempo maior que 60 minutos, um ou mais sintomas de aura que sejam reversíveis, podendo indicar disfunção focal cortical e/ou do tronco cerebral. Caso haja mais de um sintoma, consequentemente a duração aumenta, e a dor surge com intervalo menor que 60 minutos (FAIA et al, 2012).

Um dos mais medicamentos com eficácia na profilaxia da enxaqueca é o topiramato, um monossacarídeo substituído por sulfamato, relacionado à frutose. É rapidamente absorvido (pico de concentração plasmática cerca de 2 horas após a ingestão) com alta biodisponibilidade (81% a 95%). A fração principal do topiramato é eliminada primariamente como droga inalterada. Apresenta uma farmacocinética de estado estacionário linear, e a sua semivida de eliminação em monoterapia varia de 19 a 25 horas após administração oral de dose única (MARTINS, SÁ, BARROS, 2013).

O topiramato foi inicialmente aprovado em 1995 no Reino Unido como tratamento adjuvante de crises parciais em pacientes adultos com epilepsia. O

topiramato bloqueia os canais de sódio e cálcio dependentes de voltagem. Também inibe a via do glutamato excitatório, enquanto aumenta o efeito inibitório do GABA, e inibe a atividade da anidrase carbônica (NORONHA, BERTOLINI, 2017).

Os pontos mais importantes na decisão sobre se a terapia profilática são a frequência e a gravidade da enxaqueca e seu impacto na qualidade de vida. Possíveis problemas com medicação aguda devem ser considerados (uso excessivo, eventos adversos, contraindicações, ausência de eficácia), bem como efeitos colaterais e eficácia do tratamento profilático. Importante para a adesão do paciente à terapia profilática é o ajuste das expectativas dos pacientes para um nível adequado, por exemplo (SILBERSTEIN, 2010).

Os objetivos apropriados da terapia preventiva com o uso do topiramato são: 1) frequência, gravidade e duração reduzidas do ataque; 2) melhor resposta ao tratamento de ataque agudo; 3) melhoria da qualidade de vida e redução da incapacidade (STEFANE et al, 2012; SILBERSTEIN et al, 2009; NAEGEL, OBERMANN, 2010; MILDNER et al, 2012; NORONHA, BERTOLINI, 2017), sendo comprovado que o topiramato é eficaz na redução da frequência de enxaqueca na dose de 100mg/dia (WANNMACHER, 2013).

Profilaxia em longo prazo com topiramato

Recomenda-se uma duração mínima de 6 a 12 meses para a terapia de enxaqueca preventiva, porém, a maioria dos pacientes exige um período de tratamento mais longo (NORONHA, BERTOLINI, 2017).

Pacientes tratados com topiramato durante um ano e que não manifestam perda de eficácia ao longo do tempo, mesmo quando os pacientes mudaram de uma dose maior para uma dose menor (SILBERSTEIN et al, 2009).

Em 2007, um ensaio clínico randomizado e controlado introduziu um novo desenho de estudo. Todos os pacientes foram tratados com topiramato de forma aberta por um período de 26 semanas, em seguida, randomizados em grupos de topiramato e placebo. Após um período de uso de 4 a 8 semanas (dose inicial de 25mg/dia de topiramato, aumento de 25mg/semana semanalmente, dose-alvo de 100mg/dia) 818 doentes entraram numa fase aberta de 26 semanas de ocultação simples, com doses adicionais ajustes (intervalo de 50 a 200mg/dia) e recebeu uma dose estável durante as últimas 4 semanas dentro deste período de 26 semanas. 514 pacientes (de 559 pacientes que completaram a fase de ocultação simples) entraram na seguinte fase de 26 semanas em dupla ocultação, na qual os doentes foram distribuídos aleatoriamente para continuar a sua dose (n = 255) ou mudaram para placebo (n = 259). Enquanto na fase ocultação simples o motivo mais comum para a descontinuação foi tolerância insuficiente (21%), na fase dupla ocultação a eficácia insuficiente foi o motivo mais comum (7% no topiramato, 13% no placebo) (WANNMACHER, 2013).

Os pacientes que receberam topiramato estavam mais satisfeitos com a eficácia da terapia do que aqueles que receberam placebo, enquanto a tolerabilidade foi semelhante em ambos os grupos de tratamento. Os pacientes que interromperam a terapia receberam placebo tiveram um aumento no número de dias de enxaqueca e uma qualidade de vida mais baixa do que os pacientes que ainda estavam recebendo topiramato (NAEGEL, OBERMANN, 2010).

Tratamento da enxaqueca crônica com topiramato

A transição da enxaqueca episódica para a enxaqueca crônica não é incomum. A enxaqueca crônica, a cefaleia de tensão crônica e a cefaleia por uso excessivo de medicamentos são as formas mais comuns de cefaléia crônica diária. Os fatores de risco para o desenvolvimento de enxaqueca crônica são o uso excessivo de medicamentos e uma

alta frequência de ataque na linha de base. A definição de enxaqueca crônica é a cefaleia que ocorre ≥ 15 dias por mês, com pelo menos 8 ataques preenchendo os critérios para enxaqueca sem aura ou respondendo a medicação de enxaqueca aguda (triptanos) (STEFANE et al, 2012).

O topiramato reduz a frequência da enxaqueca crônica, e o risco de desenvolver formas crônicas de cefaleia (SILBERSTEIN et al, 2009; WANNMACHER, 2013; NORONHA, BERTOLINI, 2017).

O topiramato na dose de 50 a 100 mg/dia é considerado eficaz no tratamento da enxaqueca crônica. O efeito do tratamento é independente do uso excessivo de medicação, portanto, não sendo necessário retirar pacientes com enxaqueca crônica do uso excessivo de medicação antes de uma tentativa de tratamento com topiramato (NAEGEL, OBERMANN, 2010).

Segurança do tratamento com topiramato

O topiramato é considerado seguro e bem tolerado no tratamento da enxaqueca. Os efeitos adversos mais comuns são parestesia, fadiga, anorexia e náusea, sendo mais frequentes em pacientes tratados com dose de 200mg (KRYMCHANTOWSKI, JEVOUX, DOZZA, 2008; SILBERSTEIN, 2010), ao passo que a dose de 100mg/dia leva ao surgimento de parestesia (NAEGEL, OBERMANN, 2010).

O topiramato pode levar a surgimento de sensação de dormência e formigamento, e o uso de suplementos contendo potássio pode proporcionar alívio. A fadiga, anorexia, infecção do trato respiratório superior, náusea e diarreia podem ocorrer (NORONHA, BERTOLINI, 2017).

Outros efeitos adversos incluem redução do peso, tontura, perversão gustativa, hipoestesia, insônia, dificuldade de memória, sonolência, problemas de linguagem, dificuldade de concentração/atenção e problemas de humor. Efeitos colaterais são descritos na forma de depressão, alucinações ou paranóia, problemas de visão que podem estar associados à dor ocular, trombose venosa profunda, hiperglicemia, perda de cabelo, impotência, anorgasmia e constipação (STEFANE et al, 2012).

Em doses mais altas, existe um risco raro de oligo-hidrose, que pode resultar em hipertermia potencialmente fatal, comum em pacientes mais jovens. A acidose hiperclorêmica, clinicamente pouco significativa, pode ocorrer em mais de 10% dos pacientes, podendo levar ao aumento do risco de cálculos renais e osteomalácia, exigindo a monitorização sanguínea do pH, bicarbonato e cloreto. A nefrolitíase ocorre a uma taxa de 1% como subproduto da inibição da anidrase carbônica pelo topiramato (MARTINS, SÁ, BARROS, 2013).

CONSIDERAÇÕES

O topiramato é bem tolerado pelos pacientes com enxaqueca e eficaz na redução da frequência de enxaqueca na dose de 100 mg/dia em pacientes que sofrem de enxaqueca episódica com ou sem aura, assim como para o tratamento da enxaqueca crônica. Os efeitos gerais do tratamento são independentes do uso excessivo de medicação na enxaqueca crônica e, pode não ser necessário retirar os pacientes do uso excessivo de medicação antes de tentar o tratamento farmacológico com topiramato.

REFERÊNCIAS

- CAMPESATTO, Eliane Aparecida; MARQUES, Camila Emily Batista Sales. Uso de gabapentina no tratamento da dor neuropática e do topiramato na enxaqueca. Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 1, n. 1, 2012.
- CARVALHO, Deusvenir de Souza. O uso do topiramato na enxaqueca. Rev. Bras. Med., v. 70, n. 4, p. 144-149, 2013.
- CHAVES, Ana Cláudia Perles; MELLO, Josiane Medeiros de; GOMES, Célia Regina de Godoy. Conhecendo sobre as enxaquecas. Revista Saúde e Pesquisa, v. 2, n. 2, p. 265-271, 2009.
- FAIA, Tânia et al. Uma perspectiva multidimensional do tratamento da enxaqueca. Rev Port Farmacoter, v. 4, p. 198-216, 2012.
- GIACOMOZZI, Alex Rodrigo Espinoza et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 71, n. 7, p. 478-486, 2013.
- KRYMCHANTOWSKI, Abouch Valenty; JEUVOUX, Carla da Cunha; DOZZA, Ana Luisa Brasil. Topiramato no tratamento preventivo da migrânea. Variação da resposta após mudança para genérico: Relato de caso. Rev Bras Neurol, v. 44, n. 2, p. 13-15, 2008.
- MARQUES, Catarina Martinho Pires. Enxaqueca: da teoria à prática. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/43068/1/M_Catarina%20Marques.pdf>. Acesso em: 06/04/2018.
- MARTINS, Isabel Pavão. Enxaqueca: da clínica para a etiopatogenia. Acta Med Port, v. 22, p. 589-598, 2009.
- MARTINS, Maria Ingra Oliveira; SÁ, Tamires Santana de; BARROS, Luiz Felipe Oliveira. Avaliação do tratamento da enxaqueca uma abordagem literária. Revista Saúde e Pesquisa, v. 6, n. 3, p. 517-524, 2013.
- MILDNER, Natália Machado et al. Características da cefaléia do tipo migrânea em pacientes atendidos no ambulatório médico da Universidade do Extremo Sul Catarinense no período de 2004 a 2009. Arq. Catarin. Med., v. 41, n. 4, p. 57-62, 2012.
- NAEGEL, Steffen; OBERMANN, Mark. Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference. Neuropsychiatr Dis Treat, v. 6, p. 17-28, 2010.
- NORONHA, Sibelli Massarenti; BERTOLINI, Gisele Lopes. Fisiopatologia da enxaqueca. Revista UNINGÁ, Maringá-PR, n.16, p.95-115,abr./jun. 2008.
- PEIXOTO, Maria João Canavez. Genética da enxaqueca. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade do Porto. Porto, 2011.
- Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Cefaleias em Adultos na Atenção Primária à Saúde: Diagnóstico e Tratamento, p. 4-11, 2009.
- REGO, Kelly Cristina dos Anjos. Fisiopatologia, Classificação e Tratamentos da Enxaqueca: Uma Breve Revisão. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Católica de Brasília. 24 folhas. Brasília, 2014.
- SILBERSTEIN, Stephen. Meeting acute migraine treatment needs through novel treatment formulations. Neurotherapeutics, v. 7, n. 2, p. 153-158, 2010.

SILBERSTEIN, Stephen et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache*, v. 49, n. 8, p. 1153-1162, 2009.

SPECIALI, Jose G.. Cefaleias. *Cienc. Cult.*, São Paulo , v. 63, n. 2, p. 38-42. 2011.

SOUZA, André Avelino de. Topiramato na profilaxia de enxaqueca em crianças: revisão sistemática. Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal da Bahia, 2015. 31 folhas.

STEFANE, Thais et al. Influência de tratamentos para enxaqueca na qualidade de vida: revisão integrativa de literatura. *Rev Bras Enferm*, v. 65, n. 2, p. 353-60, 2012.

WANNMACHER, Lenina. Tratamento de Enxaqueca: escolhas racionais. *Uso racional de medicamentos. Hórus Sistema Nacional de Gestão*, n. 6, p. 1-15, 2013.