



10 Pontos Chave: Topiramato

Fabíola Dach

A migrânea é uma doença caracterizada pela presença de cefaleia, sintomas gastrointestinais, disfunções autonômicas e, em alguns casos, aura.¹ Afeta aproximadamente 15% da população brasileira², pode ser bastante incapacitante³ e tem sido estimada como a condição neurológica com maior custo, em torno de 27 bilhões de dólares por ano.⁴

Clinicamente é dividida nas formas episódica e crônica. A migrânea crônica é definida como presença de, no mínimo, 15 dias de cefaleia/mês, por período maior que três meses, sendo necessário que em prazo maior ou igual a oito dias do mês haja crises típicas de migrânea.¹ É a forma mais incapacitante,⁵ ocorre em torno de 2% da população em geral e é de 2,5 a 6,5 vezes mais comum em mulheres.⁶ Estima-se que a cada ano 3% dos migranosos progridem da forma episódica para a crônica.⁷ Dentre os riscos modificáveis para a cronificação estão o uso de analgésicos, a obesidade e o número de dias de dor por mês⁸. Indivíduos com períodos maiores que quatro dias de cefaleia/mês estão em risco exponencial para a cronificação.⁹

O topiramato (100 mg/dia) é uma droga anticonvulsivante com nível A de evidência no tratamento profilático da migrânea episódica¹¹ e crônica, com ou sem uso excessivo de analgésicos.¹² Seus efeitos colaterais mais comuns são parestesias, náuseas, tontura e distúrbio de atenção, contudo na maioria das vezes são transitórios e razoavelmente bem tolerados.¹³

Em resumo, o topiramato é eficaz na redução do número mensal de dias de cefaleia, tanto na migrânea episódica como na crônica; sua eficácia independe da presença do uso abusivo de analgésicos.

Professora responsável pelos ambulatórios de cefaleia do adulto e da infância do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia. Membro da *American Headache Society*. Membro da *International Headache Society*.

Recebido: 25 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Dach F. 10 Pontos Chave: Topiramato. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S18-S21.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4692>



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
2. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41(7):646-57.
3. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol*. 2000;57(3):418-20.
4. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12(Suppl 1):1-27.
5. Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2001;41(9):854-61.
6. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
7. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008;48(1):7-15.
8. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008;48(1):16-25.
9. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: Reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache*. 2007;47(1):13-21.
10. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45.
11. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD010610.
12. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalgia*. 2009;29(10):1021-7.
13. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*.

- 1 - Mecanismo de ação

O topiramato atua na prevenção de episódios de migrânea ao inibir os canais de sódio, aumentando o influxo de cloro induzido pelo ácido

gama-aminobutírico, e por seus efeitos inibitórios sobre os receptores de glutamato e sobre os canais de cálcio voltagem-dependentes.^{1,2}

- 2 - Eficácia demonstrada em estudo randomizado, duplo-cego e controlado

Em um estudo randomizado com 487 pacientes, o topiramato promoveu redução do número de crises mensais de migrânea nas doses de 100 mg/dia (de $5,4 \pm 2,2$ para $3,3 \pm 2,9$; $p < 0,001$) e 200 mg/dia (de $5,6 \pm 2,6$ para $3,3 \pm 2,9$; $p < 0,001$). Uma proporção maior de pacientes dos grupos “topiramato 100 mg” (54,0%) e “200 mg” (52,3%) apresentam redução $\geq 50\%$ das crises de migrânea em comparação ao grupo “placebo” (22,6%; $p < 0,001$).³

- 3 - Eficácia na migrânea crônica

Um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, com duração de 16 semanas, incluiu 306 pacientes com 15 ou mais episódios de cefaleia por mês (pelo menos metade com características de migrânea). O topiramato promoveu reduções significativas dos números de dias e de crises de migrânea ($p \leq 0,01$) em comparação ao placebo.⁴

- 4 - Melhora da qualidade de vida e do funcionamento

Uma análise conjunta de três estudos randomizados e controlados, com um total de 734 pacientes e seguimento de seis meses, mostrou que o topiramato melhora significativamente a funcionalidade e a qualidade de vida (conforme demonstrado por melhora do Questionário Específico de Migrânea – MSQ – em seus três domínios – restrição, prevenção e emocional).⁵

- 5 - Eficácia em pacientes com migrânea crônica e abuso de medicamentos

Uma análise de subgrupo de pacientes com abuso de medicamentos para alívio da dor mostrou

que o topiramato se associa à redução de $3,5 \pm 7,1$ do número de dias por mês com crises em relação ao basal, em comparação ao aumento de $0,8 \pm 4,8$ dias com o placebo ($p = 0,03$).⁶ Um estudo norte-americano também mostrou redução dos dias com crises com o topiramato, em comparação ao placebo, em pacientes com abuso de medicamentos ($p = 0,037$).⁷

- 6 - Eficácia na redução da frequência de crises

Uma metanálise de 17 estudos prospectivos e controlados (total de 1.737 pacientes) mostrou que o topiramato promove redução considerável da frequência de crises de migrânea e se associa ao dobro do número de respondedores em comparação ao placebo (Risco relativo: 2,02; intervalo de confiança: 1,57 – 2,60; número necessário tratar: 4).⁸

- 7 - Menor necessidade de atendimentos de urgência e hospitalização

Um estudo de prática clínica “mundo real”, com 2.645 pacientes, mostrou que o uso do topiramato se associou à redução de 46% da necessidade de atendimento de urgência, à diminuição de 39% de realização de exames de imagem e a 33% menos internações hospitalares.⁹

- 8 - Recomendado pelas diretrizes

O topiramato é recomendado pelas diretrizes de prevenção de episódios de migrânea da *American Academy of Neurology* como nível A, sendo considerado um fármaco que possui evidências fortes de sua eficácia.¹⁰

- 9 - Fácil titulação da dose

O tratamento profilático da migrânea deve ser iniciado com 25 mg, em dose noturna, durante uma semana. Após, deve-se aumentar a dose

em 25 mg/dia, uma vez por semana, até obter o resultado clínico desejado. A administração deve ser feita em duas doses diárias. Alguns pacientes já obtêm resultado com dose diária total de 50 mg/dia (25 mg, a cada 12 horas), e a dose máxima é de 200 mg/dia (100 mg a cada 12 horas).¹¹

- 10 – Segurança

O topiramato é estudado há mais de duas décadas, inclusive com vigilância pós-comercialização, sendo bem estabelecido seu perfil de segurança e tolerabilidade.¹ Eventos adversos, quando ocorrem, são geralmente de intensidades leve/moderada e dose-dependentes. Os resultados indesejados são mais frequentes durante a fase de titulação do fármaco e, se não ocorrem nas primeiras seis semanas de uso, pouco provavelmente ocorrerão após.¹

- Migrânea

A migrânea é a terceira doença mais comum em todo o mundo, sendo a principal causa de incapacidade em pessoas com menos de 50 anos de idade e representa um importante problema de saúde pública, com custos diretos e indiretos.^{1,12} Os objetivos do tratamento profilático da migrânea são a redução da frequência das crises e as diminuições da duração e da intensidade delas. Outros benefícios incluem a melhora do funcionamento e a diminuição da incapacidade.¹

- Topiramato

O topiramato é um fármaco anticonvulsivante que age na prevenção de episódios de migrânea^{1,2}, sendo recomendado pelas diretrizes atuais como nível A, com fortes evidências para seu uso.¹⁰ Diversos estudos clínicos randomizados e metanálise demonstraram que o topiramato se associa à redução do número de episódios de migrânea, assim como às diminuições da intensidade e da duração das crises em adultos,^{1,3,8}



sendo também eficaz na migrânea crônica.⁴ O topiramato ainda reduz a incapacidade e melhora a qualidade de vida, diminuindo a necessidade de procura por atendimento de urgência por causa da dor.^{5,9}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017;57(1):165-78.
2. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14(2):120-42.
3. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490-5.
4. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170-80.
5. Diamond M, Dahlöf C, Papadopoulos G, Neto W, Wu SC. Topiramate improves health-related quality of life when used to prevent migraine. *Headache*. 2005;45(8):1023-30.
6. Diener HC, Bussone G, Van Oene J, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby P, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007; 27(7):814-23.
7. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia*. 2009;29(10):1021-7.
8. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD010610.
9. Silberstein SD, Feliu AL, Rupnow MF, Blount AC, Boccuzzi SJ. Topiramate in migraine prophylaxis: long-term impact on resource utilization and cost. *Headache*. 2007;47(4):500-10.
10. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45.
11. Égide®. [Bula]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda.; 2016.
12. Peres MFP, Queiroz LP, Rocha-Filho PS, Sarmento EM, Katsarava Z, Steiner TJ. Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from two national surveys. *J Headache Pain*. 2019;20(1):85.