



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**TOPIRAMATO NA PROFILAXIA DE ENXAQUECA EM
CRIANÇAS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

André Avelino de Souza

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Souza, André Avelino de
S729 Topiramato na profilaxia de enxaqueca em crianças: revisão sistemática / André
Avelino de Souza. Salvador: AA de, Souza, 2014.

VIII; 31 fls.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ponde de Sena.
Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de
Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia
(UFBA).

1. Topiramato. 2. Profilaxia. 3. Enxaqueca – Crianças. I. Sena, Eduardo Ponde de.
II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 615.213



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Topiramato na profilaxia de enxaqueca em crianças: Revisão sistemática

André Avelino de Souza

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Topiramato na profilaxia de enxaqueca em crianças: Revisão sistemática*, de **André Avelino de Souza**.

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

COMISSÃO REVISORA:

- **Eduardo Pondé de Sena** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde.
- **Nayara Silva Argollo Vieira**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Rita de Cássia Saldanha Lucena**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Vanessa Santana de Freitas**, Aluna do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

The answer my friend, is blowin' in the wind
The answer is blowin' in the wind ... (extraído da canção
"Blowin' in the wind", de **Bob Dylan, 1963**)

Aos meus pais e irmãos, farol dos meus dias.
À minha família, meu maior orgulho.

EQUIPE

- André Avelino de Souza, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: andre_souza270@hotmail.com;
- Eduardo Pondé de Sena, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Eduardo Pondé de Sena**, pelo exemplo de médico e professor, e pela paciência durante a elaboração desta monografia.
- ◆ Aos meus colegas **Lucas Rocha de Britto**, **Rudá Alves Lessa** e **Luis Augusto Souza de Carvalho** pelo apoio moral e acadêmico ao longo desta caminhada.
- ◆ À **Débora**, pela ternura e apoio diário durante os oito semestres que se passaram.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. O topiramato	5
III.2. Mecanismo de ação	5
III.3. Definição de enxaqueca	5
III.4 .Classificação	6
III.5. Diagnóstico	6
III.6. Tratamento	8
IV. METODOLOGIA	10
V. RESULTADOS	11
VI. DISCUSSÃO	18
VII. CONCLUSÕES	20
VIII. SUMMARY	21

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

QUADROS

QUADRO I. Critérios diagnósticos da enxaqueca	7
QUADRO II. Principais fármacos utilizados	9
QUADRO III. Artigos incluídos na revisão sistemática	12
QUADRO IV. Síntese de dados	17

FIGURAS

FIGURA I. Distribuição de idade nos grupos de pacientes em uso de topiramato e flunarizina	13
FLUXOGRAMA I. Descrição de busca de dados	11

I. RESUMO

TOPIRAMATO NA PROFILAXIA DE ENXAQUECA EM CRIANÇAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Introdução: Enxaqueca é a síndrome de dor de cabeça aguda mais comum e recorrente em crianças. É caracterizada por episódios periódicos de cefaleia paroxística acompanhada por náuseas, vômitos, dor abdominal e alívio com o sono. O tratamento da enxaqueca é baseado em mudanças de hábitos de vida, tratamento abortivo para as crises e no uso de medicação profilática. Existem poucos dados provenientes de ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados referentes ao tratamento profilático da enxaqueca em crianças e adolescentes. **Objetivo:** Determinar o nível de evidência acerca do papel do Topiramato na profilaxia de enxaqueca em crianças de 6 a 18 anos através de ensaios clínicos randomizados. **Metodologia:** Revisão sistemática na base de dados do *PubMed* utilizando estratégia de busca estruturada com os descritores Topiramate AND Migraine, Topiramate AND Migraine AND Children, Topiramate AND Prophylaxis AND Children. **Resultados:** Sete artigos foram incluídos na revisão sistemática. A análise demonstrou eficácia do topiramato quando utilizado na dose de 100mg/dia. Os principais efeitos colaterais relatados foram: parestesias, sonolência, perda de peso e anorexia. **Discussão:** O topiramato se mostrou eficaz na profilaxia de enxaqueca em crianças. Porém, a falta de padronização metodológica entre os ensaios clínicos que compuseram esta revisão sistemática limitou a validade dos dados encontrados. **Conclusão:** Apesar dos ensaios clínicos que compuseram esta revisão sistemática indicarem o uso do topiramato como agente profilático da enxaqueca em crianças, a carência de ensaios clínicos com número de participantes adequado limita o inserção de tal medicamento como droga de primeira linha.

Palavras-chave: 1. Topiramato; 2. Profilaxia; 3. Enxaqueca - Crianças

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Determinar o nível de evidência acerca do papel do topiramato na profilaxia de enxaqueca em crianças..

SECUNDÁRIOS

1. Identificar as reações adversas associadas ao uso do topiramato.
2. Identificar a dose adequada para o tratamento profilático da enxaqueca em crianças.
3. Verificar a duração média de tratamento.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1) O topiramato

O Topiramato, ou 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-alfa-D-frutopiranosé sulfanato, um derivado da D-frutose foi desenvolvido originalmente como um composto antidiabético e que, casualmente, teve sua atividade antiepiléptica descoberta (1). Em 1978, os bioquímicos Gene Tutwiler e Bruce E. Maryanoff, em colaboração com o professor Stephen Benkovic estiveram à procura de novos inibidores da enzima 1,6-FBPase, capaz de converter a frutose- 1,6-bifosfato em frutose-6-fosfato na via metabólica da gliconeogênese. Essa busca culminou em 1979 com o desenvolvimento de um monossacarídeo sulfamato-substituído, a molécula McN-4853. Joseph Gardocki, farmacologista-chefe da divisão de sistema nervoso central da *McNeil Pharmaceutical*, atraído pela estrutura do McN-4853, semelhante à estrutura da acetazolamida, um medicamento antiepiléptico conhecido, identificou as propriedades antiepilépticas deste novo composto contra crises desencadeadas pelo modelo do eletrochoque máximo em camundongos. Estavam então lançadas as bases para o que conhecemos hoje como o *Topiramato*. O Topiramato está licenciado no Brasil desde 1997, sendo indicado para o tratamento de epilepsias e na profilaxia de enxaqueca.

III.2) Mecanismo de ação

Atualmente, sabe-se que o Topiramato possui múltiplos mecanismos de ação: bloqueio dos canais de sódio, potencialização da inibição GABA-mediada com atuação sobre receptores GABA_A, redução da atividade excitatória do glutamato através de sua ação sobre o receptor AMPA/cainato, inibição dos canais de cálcio de alta voltagem e inibição da anidrase carbônica que, em última análise, reduz a hiperexcitabilidade neuronal, fator responsável por sua ação antiepiléptica de amplo espectro para uma variedade de crises e síndromes epilépticas e na profilaxia de enxaqueca. (1)

III.3) Definição de enxaqueca

A enxaqueca é um distúrbio cefalálgico primário caracterizado por dor intensa geralmente associada a náusea, fotofobia e/ou fonofobia. A enxaqueca apresenta duas categorias principais: enxaqueca sem aura e enxaqueca com aura. A enxaqueca basilar é o diagnóstico nos pacientes nos quais predominam os sintomas do tronco cerebral. Em muitos

pacientes, os ataques basílares estão misturados com ataques de enxaqueca mais típicos. A enxaqueca é a síndrome de dor de cabeça aguda mais comum e recorrente em crianças. É caracterizada por episódios periódicos de dor de cabeça paroxística acompanhada por náuseas, vômitos, dor abdominal e alívio com o sono . O transtorno começa antes dos 20 anos em cerca de 50% dos casos e seu início tende a ser mais precoce em meninos que em meninas (7 e 10 anos respectivamente) (2). A preponderância do sexo masculino persiste até a puberdade, de dez a quatorze anos de idade, momento em que o sexo feminino passa a ser mais afetado. (3,4)

III.4) Classificação

A primeira classificação proposta pela International Headache Society (IHS) em 1988, não abordava especificamente a enxaqueca na criança. Esta classificação substituiu os termos enxaqueca “clássica” e “comum” pelos termos “com aura”, “sem aura”, “enxaqueca complicada” e “variantes de enxaqueca”. Tais termos foram revisados na classificação de 2004, momento em que o termo “enxaqueca complicada” foi substituído por “complicações da enxaqueca” (5). As revisões de 2004 e 2013 também reclassificaram algumas síndromes exclusivas para as crianças que, historicamente, eram consideradas manifestações da enxaqueca. Estas síndromes – Vômitos cíclicos, enxaqueca abdominal, vertigem paroxística benigna da infância, torcicolo paroxístico benigno – são usualmente associadas com uma história familiar positiva e frequentemente evoluem, com a idade, para sintomas mais característicos da enxaqueca. Em 2013, tais síndromes foram classificadas como “síndromes episódicas que podem estar associadas a enxaqueca”. (6)

III.5) Diagnóstico

O diagnóstico de enxaqueca é realizado com base em uma história típica de cefaleias paroxísticas nas quais a criança se apresenta normal entre os episódios. Entretanto, o diagnóstico pode ser difícil em crianças de menor idade, as quais podem não ser capazes de descrever os sintomas ou em pacientes com enxaquecas que não se apresentam com sintomas típicos. Os critérios diagnósticos da *International Classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD-3)* fornecem um guia razoável para caracterização da enxaqueca em crianças (quadro 1). No entanto, os critérios da ICDH-3 exigem a ocorrência de pelo menos cinco ataques para que se realize o diagnóstico de enxaqueca, o que leva a uma sensibilidade reduzida para realização do diagnóstico no ambiente de pronto socorro,

onde as crianças comumente se apresentam durante o primeiro episódio, com uma cefaleia de moderada a grave.

QUADRO 1. Critérios diagnósticos da enxaqueca

QUADRO I

Critérios diagnósticos da enxaqueca

Enxaqueca sem aura

- A. Pelo menos 5 ataques preenchendo os critérios de B a D
- B. Crises de cefaleia com duração de 4 a 72h (não tratada ou tratada sem sucesso)
- C. Dor de cabeça com pelo menos duas das seguintes características
 - Localização unilateral
 - Caráter pulsátil
 - Dor de moderada a grave intensidade
 - Piora com atividade física rotineira
- D. Durante a dor de cabeça pelo menos um dos seguintes:
 - Náusea, vômitos, ou ambos.
 - Fotofobia e fonofobia
- E. Não é atribuída a outro transtorno.

QUADRO I (CONTINUAÇÃO)

Critérios diagnósticos da enxaqueca

Enxaqueca com aura

- A. Pelo menos dois ataques preenchendo os critérios B e C
- B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura completamente reversíveis
 - Visuais
 - Sensoriais
 - De fala ou linguagem
 - Motores
 - Tronco cerebral
 - Retinianos
- C. Pelo menos dois dos seguintes critérios
 - Pelo menos um sintoma que começa gradualmente por mais de 5 minutos e/ou dois ou mais sintomas que ocorrem em sucessão.
 - Cada sintoma individual da aura durando de 5 a 60 minutos.
 - Pelo menos um sintoma da aura é unilateral
 - A aura é acompanhada, ou seguida dentro de 60 minutos por cefaleia.
- D. Não é atribuída a outro transtorno. Ataque isquêmico transitório deve ser excluído.

QUADRO I (CONTINUAÇÃO)
Características da enxaqueca na criança

- A. Os ataques podem durar de duas a setenta e duas horas.
- B. A cefaleia é mais frequentemente bilateral que nos adultos; um padrão de dor unilateral geralmente emerge no final da adolescência e início da idade adulta.
- C. Cefaleia occipital é rara, e é necessário investigar a presença de lesões estruturais.
- D. Fotofobia e fonofobia podem interferir no comportamento da criança.

Adaptado de: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition

III.6) Tratamento

O tratamento da enxaqueca é baseado em mudanças de hábitos de vida, tratamento abortivo para as crises, uso de medicação profilática e na eliminação de fatores desencadeantes da enxaqueca como cafeína, distúrbios do sono situações de stress. Existem poucos dados provenientes de ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados referentes ao tratamento profilático da enxaqueca em crianças e adolescentes. Assim, a maioria das recomendações de tratamento é baseada em estudos realizados em adultos (7,8,9). A utilização precoce de medicação abortiva é um princípio importante no tratamento agudo. Tal situação pode ser dificultada em crianças mais jovens, uma vez que, na maioria das vezes, estas não são capazes de relatar o que sentem. O plano de tratamento deve ser simples e seguro, cabendo aos pais administrarem a medicação no momento em que a criança se encontra em crise. No momento em que a crise se inicia, a criança deve repousar em uma sala tranquila e escura, iniciando-se então o tratamento com analgésico e, caso necessário, um antiemético. Algumas medidas gerais podem ser realizadas no intuito de reduzir os ataques de enxaqueca da criança. Como exemplo, pode ser citada a identificação e eliminação de agentes desencadeantes (gatilhos) como cafeína, distúrbios do sono e stress.

A terapia profilática é utilizada quando os quadros enxaquecosos ocorrem com frequência ou tem um impacto significativo sobre as atividades habituais da criança. Em geral a profilaxia é considerada se as dores de cabeça ocorrem mais de quatro vezes por mês e necessitam de medicação para alívio substancial da dor (10). A duração ótima do tratamento profilático é incerta. Tal como acontece em relação ao tratamento agudo, o tratamento crônico de enxaqueca em crianças possui dados limitados na literatura. O quadro 2 demonstra as medicações mais utilizadas no tratamento profilático da enxaqueca.

QUADRO 2. Principais medicações utilizadas no tratamento profilático

Medicamento	Mecanismo de ação	Dosagem	Principais efeitos colaterais
Ciproheptadina	Antagonista de histamina e serotonina Apresenta propriedades de bloqueio de canais de cálcio.	2 a 8mg/dia	Aumento do apetite e ganho de peso
Propranolol	Bloqueador beta-adrenérgico	1 a 4mg/kg/dia	Insônia e fadiga
Ácido valpróico	Bloqueador de canais de sódio dependentes de voltagem	15 a 60mg/kg/dia	Sonolência, tremores, alopecia
Amitriptilina	Desconhecido	5 a 60mg/dia	Alteração na condução atrioventricular
Topiramato	Redução da atividade excitatória do glutamato.	50 a 200mg/dia	Anorexia, perda de peso e gastroenterites.
Flunarizina	Bloqueador de canal de cálcio	5mg/dia	Sedação leve e insônia.

Adaptador de: Robert P Cruse, DO. Management of migraine headache in children; Literature review current through: Apr 2014

IV. METODOLOGIA

IV.1) Elegibilidade dos estudos para serem incluídos na revisão sistemática.

Os estudos caracterizados como elegíveis para inclusão na revisão sistemática possuem os seguintes critérios: Publicação realizada nos últimos dez anos; ser caracterizado como um ensaio clínico randomizado com uso de Topiramato; ter sido publicado na língua inglesa; incluir indivíduos na faixa etária entre 6 e 18 anos.

IV.2) Base de dados.

A fonte de informação utilizada para realização da pesquisa compreende a base de dados do PUBMED.

IV.3) Estratégias usadas para pesquisa na literatura.

A estratégia utilizada para pesquisa na literatura é baseada no PICO. A população alvo foi constituída de indivíduos na faixa etária entre 6 e 17 anos de idade. A intervenção constitui-se no uso de Topiramato como medicamento utilizado em ensaios clínicos randomizados. A comparação foi realizada com base em placebo ou medicamentos tipicamente utilizados na profilaxia da enxaqueca. Os desfechos clínicos objetivam avaliar a eficácia do topiramato na profilaxia de enxaqueca em crianças. Os termos booleanos foram utilizados da seguinte forma: Topiramate AND Migraine, Topiramate AND Migraine AND Children, Topiramate AND Prophylaxys AND Children.

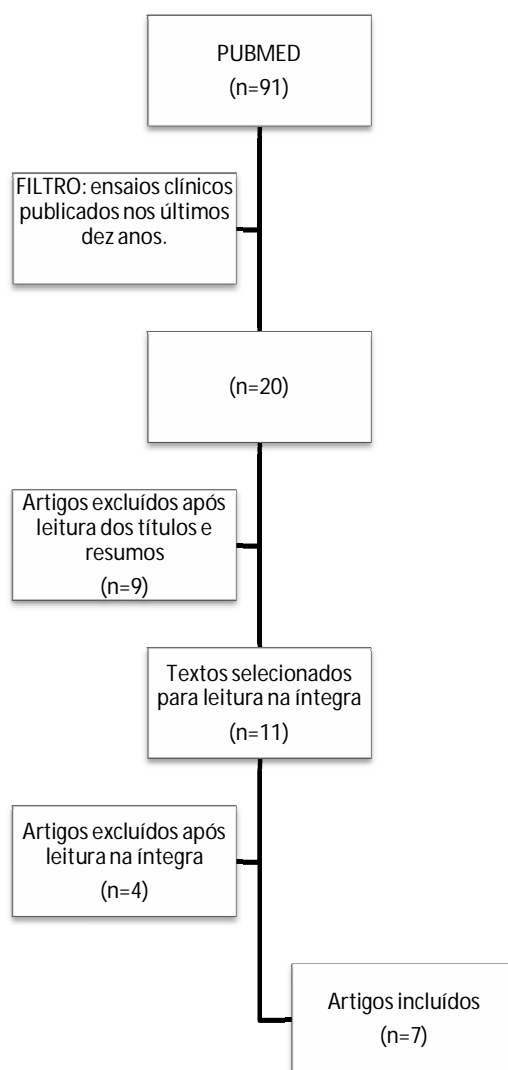
IV.4) Processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática

Os artigos foram identificados através da pesquisa realizada no PUBMED, selecionando através do ABSTRACT os artigos que se encaixam nas predefinições apresentadas acima. Artigos identificados como idênticos foram excluídos da pesquisa, diferentemente dos artigos que apresentam os critérios de inclusão, os quais foram lidos e avaliados de forma completa.

V. RESULTADOS

Foram encontrados 91 artigos na base de busca do PubMed (Fluxograma 1), dos quais 82 foram escritos nos últimos dez anos e, deste total, 20 correspondiam a ensaios clínicos. Após realização de pré-seleção destes artigos através da leitura de títulos e resumos, foram selecionados 11 artigos. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram incluídos sete artigos para compor esta revisão sistemática (Quadro 3).

FLUXOGRAMA 1. Descrição da busca de dados



QUADRO 3. Artigos incluídos na revisão sistemática

TÍTULO DO ARTIGO	PRIMEIRO AUTOR E ANO	DROGAS UTILIZADAS
Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraine	Hunmin kim et al.;2012	Flunarizina e topiramato
Comparison of the Effectiveness of Topiramate and Sodium Valproate in pediatric migraine	Ayacan Unalp et al.;2008	Topiramato e Valproato de sódio
Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatrics subjects 12 to 17 years of age.	Donald Lewis et al.;2009	Topiramato e placebo
Topiramate and propranolol for prophylaxis of migraine	Razieh Fallah et al.;2013	Topiramato e propranolol
Topiramate for migraine prevention in adolescents: A pooled analisys of efficacy and safety	Paul Winter,DO et al.;2006	Topiramato e placebo
Topiramate for migraine prevention in children: A randomized, double blind, placebo- controlled trial.	Paul Winter,DO et al.;2005	Topiramato e placebo
Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: A double-Blind placebo-controlled trial	C.V.S Lakshmi et al.;2007	Topiramato e placebo

Hunmin Kim et al (2012) (12) realizaram um estudo com objetivo de comparar a eficácia e tolerabilidade do Topiramato e da Flunarizina para a profilaxia de enxaqueca pediátrica. O estudo se baseou na realização de uma revisão retrospectiva de dados médicos provenientes de pacientes submetidos ao tratamento profilático de enxaqueca com ou sem aura. Neste estudo, apenas pacientes que completaram pelo menos três meses de tratamento foram incluídos na análise. A resposta ao tratamento foi avaliada de acordo com o número de episódios mensais de enxaqueca de cada indivíduo. Pacientes que apresentaram uma redução de mais de 50% no número de episódios mensais de enxaqueca, foram classificados como respondedores. Com relação às indicações para o tratamento profilático, indivíduos que apresentavam mais do que dez episódios de enxaqueca por mês ou ataques prolongados que limitavam as atividades diárias, receberam indicação para utilização do tratamento

profilático. Após o início do tratamento profilático, os pacientes passaram a ser avaliados mensalmente por um neurologista clínico, sendo então orientados a elaborar um diário com dados referentes aos episódios de dor de cabeça. A resposta ao tratamento foi avaliada de acordo com os dados registrados neste diário. Um total de 475 pacientes (206 meninos e 269 meninas), os quais foram tratados profilaticamente com Topiramato ou Flunarizina, foram identificados após procura e revisão de prontuários eletrônicos. Flunarizina foi prescrita para 212 pacientes (99 meninos e 113 meninas) e Topiramato foi prescrito para 212 pacientes (107 meninos e 156 meninas). A distribuição por idade é apresentada na FIGURA I. Com o objetivo de identificar diferenças na eficácia e tolerância nas diferentes faixas etárias, uma análise adicional foi realizada após dividir os pacientes de acordo com a idade no momento do tratamento (6-12 anos de idade para o grupo pré-adolescente e 13-18 anos para o grupo adolescente). 261 pacientes (106 meninos e 155 meninas) foram incluídos na comparação (111 pacientes tratados com Flunarizina e 150 pacientes tratados com Topiramato). A taxa de resposta foi de 80% (89/111 pacientes) para Flunarizina e 81% (122/150 pacientes) para o topiramato. Tais achados foram concordantes entre o grupo de pré-adolescentes (6-12 anos de idade) e adolescentes (13-18 anos de idade). De acordo com este estudo, o Topiramato não foi inferior a Flunarizina para o tratamento profilático de enxaqueca em crianças.

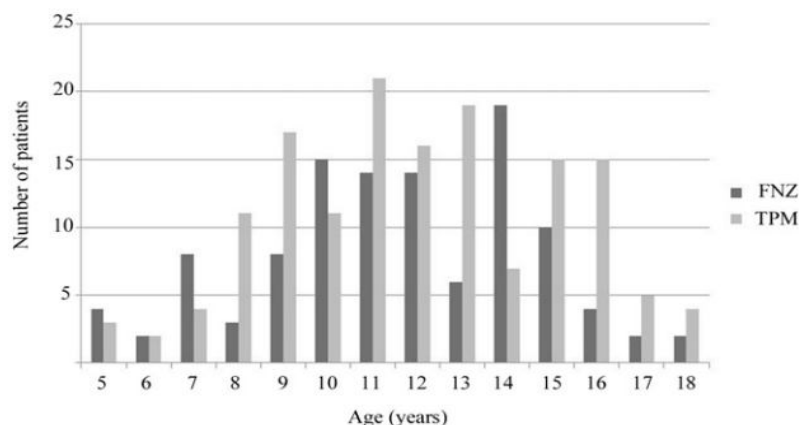


Fig 1 – Age distribution of patients in the FNZ and TPM group.

Retirado de: Hunmin kim et al.;2012; Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraine

Ayacan Unalp et al (2008) (13) realizaram um estudo comparando a eficácia do topiramato e do valproato de Sódio na prevenção da enxaqueca em crianças. O estudo

consistiu em uma análise retrospectiva de crianças que foram referenciadas para um hospital de neurologia infantil na Turquia entre outubro de 2005 e dezembro de 2007. As crianças foram avaliadas através da utilização de um questionário que avaliava características da cefaleia, como frequência, duração e gravidade. A utilização de medicação profilática foi considerada em crianças com mais de 3 episódios de enxaqueca por mês. 48 crianças (26 meninas e 22 meninos) foram classificadas aleatoriamente em dois grupos. O primeiro grupo recebeu 1mg/kg de peso de Topiramato; esta dose foi elevada gradualmente com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais, para 2mg/kg até que fosse obtida resposta. O segundo grupo recebeu Valproato de sódio, inicialmente, na dose de 10mg/kg; tal dose seria aumentada, caso necessário, para 15mg/kg após uma semana. A média mensal de episódios de enxaqueca no início do tratamento com Valproato de sódio e Topiramato era, respectivamente, $15,3 \pm 10,1$ e $20,1 \pm 10,2$. A duração média de cada episódio de enxaqueca no início do tratamento com Valproato de sódio e Topiramato foi de $10,2 \pm 9,4$ e 7 ± 12 , respectivamente. A quantificação da intensidade média da cefaleia (avaliada através de escala visual) no início do tratamento com Valproato e Topiramato foi de $6,8 \pm 1$ e $7,1 \pm 1$, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes valores. A média mensal de episódios de enxaqueca após o tratamento diminuiu em 6,2 ($P < .01$) episódios no grupo que utilizou valproato, enquanto no grupo que utilizou Topiramato a redução foi de 6,7 episódios ($P < .01$). A intensidade média da enxaqueca diminuiu de 7,5 ($P < .01$) no grupo que utilizou Valproato e 9,8 no grupo que fez uso do Topiramato ($P < .01$). A redução na duração média dos episódios de enxaqueca foi de 2,3 horas ($P < .05$) no grupo do Valproato e de 5 horas ($P < .01$) no grupo do Topiramato. Neste estudo, a análise estatística revelou melhora significativa em ambos os grupos de tratamento ($P = .000$ e $P = .002$).

Donald Lewis et al (2009) (14) realizaram um estudo randomizado, duplo cego e placebo – controlado com Topiramato para avaliar a eficácia e segurança de tal droga em crianças na faixa etária de 12 a 17 anos de idade. Crianças com história de no mínimo 6 meses de enxaqueca foram alocadas aleatoriamente em grupos, e, durante 16 semanas receberam tratamento com Topiramato (50mg ou 100mg) ou placebo. Um total de 29 (83%) dos 35 indivíduos tratados com Topiramato na dose de 50mg/dia, 30 (86%) dos 35 indivíduos tratados com Topiramato na dose de 100mg/dia, e 26 (79%) dos 33 indivíduos tratados com placebo completaram o tratamento duplo-cego. Neste estudo, o uso de Topiramato na dose de 100mg/dia resultou em uma redução estatisticamente significativa na média mensal de ataques de enxaqueca quando comparado com o placebo (média: 72,2% VS 44,4%) durante as 12 semanas de tratamento.

Razieh Fallah et al. (2013) (16) conduziram um ensaio clínico simples cego, paralelo, realizado na *Pediatric Neurology Clinic of Shahid Sadoughi Medical Sciences University, Yazd, Iran*. Tal estudo comparou a eficácia e segurança do uso de Topiramato e Propranolol na profilaxia de enxaqueca em crianças de 5 a 15 anos de idade, entre maio e outubro de 2011. Os pacientes foram separados em dois grupos, cada um com um total de 50 crianças. No grupo 1 (50 crianças), as crianças foram tratadas com 3mg/kg/dia de Topiramato, enquanto no grupo 2 (50 crianças) foram tratadas com 1mg/kg de Propranolol. Ambos os grupos foram tratados por um período de três meses. Após os três meses de tratamento observou-se uma redução maior que 50% na frequência média de ataques de enxaqueca em 41 crianças (82%) que usaram Topiramato ($P=0.0001$) e em 31 crianças (62%) que usaram Propranolol ($P=0.0001$). Quando comparadas entre si, o Topiramato se mostrou mais efetivo que o Propranolol ($P=0.02$).

Paul Winter, DO et al. (2006) (15) realizaram uma análise agrupada de dados provenientes de três grandes ensaios clínicos randomizados controlados com placebo que envolviam o uso de Topiramato na profilaxia de enxaqueca. Foram selecionados dados provenientes de pacientes entre 12 e 17 anos de idade, totalizando um grupo de 51 adolescentes. Os três estudos apresentavam desenhos semelhantes, e utilizaram o Topiramato na dose de 100mg/dia, 200mg/dia e placebo por 26 semanas. O tratamento com Topiramato na dose de 50mg/dia esteve presente em 2 dos 3 estudos. A análise primária de eficácia consistiu na comparação entre a redução no número médio mensal de episódios de enxaquecas entre os grupos que foram tratados com 50, 100, 200mg/dia e placebo em cada um dos três estudos. Um total de 1543 pacientes foram randomizados nos ensaios clínicos originais. Do número total de indivíduos, 51 eram adolescentes e receberam placebo ($n=12$) ou Topiramato na dose de 50mg/dia ($n=12$), 100mg/dia ($n=13$) e 200mg/dia ($n=14$). Deste grupo, 32 pacientes completaram o estudo e 19 foram retirados. O Topiramato na dose de 100 e 200 mg/dia produziu uma redução estatisticamente significativa na porcentagem média de episódios de enxaqueca mensal ($P \leq 0.04$) quando comparado com o grupo placebo. O tratamento com Topiramato produziu uma redução no número médio de dias com enxaqueca de 1, 4 e 5 dias respectivamente para o tratamento com 50, 100 e 200mg/dia. O tratamento com placebo promoveu uma redução de 1 dia. O tratamento com Topiramato foi geralmente bem tolerado, entretanto, efeitos adversos foram mais evidenciados no grupo que utilizou o tratamento na dose de 200mg/dia.

Paul Winter, DO et al. (2005) (17) realizaram um ensaio clínico randomizado duplo cego, placebo-controlado em 17 centros médicos dos Estados Unidos com o objetivo de avaliar a eficácia do Topiramato na profilaxia de crianças entre seis e quinze anos de idade.

O tratamento consistiu em duas fases. Na primeira fase (8 semanas), o Topiramato foi administrado em doses de 15mg/dia (1ª semana), 30mg/dia (2ª semana), 50mg/dia (3ª semana). A dose era então elevada até que, ao final de 8 semanas tivesse atingido valores de 2-3mg/kg/dia. A segunda fase (12 semanas) foi considerada como fase de manutenção, onde os pacientes envolvidos recebiam Topiramato na dose de 2-3mg/kg/dia, sendo a dose máxima permitida de 200mg/dia. Um total de 162 crianças foram randomizadas em uma taxa de 2:1 para receber Topiramato (n=112) ou placebo (n=50). Um total de 131 crianças (80.9%) completaram as 20 semanas de tratamento, e 31 crianças (19.1%) abandonaram o estudo. A redução no número de dias com enxaqueca nos pacientes que usaram Topiramato foi de 2.6 ± 2.6 dias, enquanto nos pacientes tratados com placebo foi de 2.0 ± 3.1 dias. Esta redução no número médio de dias com enxaqueca apresentou significância estatística ($P=0.061$). A redução na média mensal de dias com enxaqueca durante os últimos 28 dias de tratamento, em relação ao início do tratamento também foi avaliada. Tal análise demonstrou que o tratamento com Topiramato reduziu significativamente o número médio de dias com enxaqueca em 3.1 ± 3.0 dias, enquanto o placebo reduziu em 2.4 ± 2.8 dias. Esta redução foi estatisticamente significativa ($P=0.023$).

C.V.S Lakshmi et al. (2007) (18), através de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo-controlado realizado em Chandigarh na Índia, avaliaram a eficácia do Topiramato no tratamento profilático da enxaqueca em crianças de 8 a 14 anos de idade. Um total de 42 crianças terminou o tratamento (21 no grupo que recebeu topiramato e 21 no grupo que foi tratado com placebo). O objetivo principal do estudo consistiu em avaliar a redução na média mensal de episódios de enxaqueca, assim como a redução na gravidade dos ataques. A análise dos dados demonstrou que o topiramato esteve associado a uma redução na média mensal de episódios de enxaqueca de $16,14 \pm 9,35$ no início do tratamento para $4,27 \pm 1,95$ ao final do estudo. A redução percentual média nos episódios de enxaqueca mensais foi estatisticamente significativa ($P=0.02$). A porcentagem de indivíduos tratados com Topiramato que apresentou uma redução maior do que 50% na média mensal de episódios de enxaqueca foi de 95.2% (n=20), valor significativamente maior do que no grupo placebo, que foi de 52.4% (n=11; $P=0.002$). O quadro 4 abaixo resume os principais dados obtidos a partir dos artigos incluídos na revisão sistemática.

QUADRO 4. Síntese de dados

TÍTULO	AMOSTRA	ACOMPANHAMENTO NA FASE DE MANUTENÇÃO	DOSE DO TOPIRAMATO UTILIZADA
Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraine	457 pacientes	3 meses	1mg/kg/dia
Comparison of the Effectiveness of Topiramate and Sodium Valproate in pediatric migraine	48 pacientes	3 meses	1mg/kg/dia a 2mg/kg/dia
Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age.	102 pacientes	3 meses	50mg/dia e 100 mg/dia
Topiramate and propranolol for prophylaxis of migraine	100 pacientes	3 meses	3mg/kg/dia
Topiramate for migraine prevention in adolescents: A pooled analysis of efficacy and safety	51 pacientes	26 semanas	50mg/dia, 100mg/dia e 200mg/dia
Topiramate for migraine prevention in children: A randomized, double blind, placebo-controlled trial.	162 pacientes	3 meses	2mg/kg/dia a 3mg/kg/dia
Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: A double-Blind placebo-controlled trial	42 pacientes	3 meses	100mg/kg/dia

VI. DISCUSSÃO

O tratamento profilático da enxaqueca em crianças se torna complicado devido a carência de ensaios clínicos randomizados sobre o tema. Tal situação foi citada em revisão de literatura realizada em 2007 (19), onde foram identificados apenas dois ensaios clínicos randomizados com uso de Topiramato e placebo, sendo que, estes dois estudos estão incluídos na revisão sistemática aqui realizada. Com relação aos resultados aqui encontrados, é importante destacar que o tratamento com flunarizina foi reconhecido como efetivo na profilaxia de enxaqueca em crianças através de uma revisão sistemática do banco de dados da Cochrane Library com bom nível de evidência (11). A comparação entre topiramato e flunarizina para profilaxia de enxaqueca em crianças realizada por Hunmin Kim et al. (2012) (12) revelou que os níveis de efetividade e segurança do topiramato não foram diferentes dos encontrados para a flunarizina. Os efeitos adversos comuns encontrados devido ao tratamento com topiramato foram: sonolência, diminuição da função de memória, linguagem e parestesia, enquanto que os observados com o uso da flunarizina foram: ganho de peso, sonolência e tontura. Este estudo comparativo entre o topiramato e a flunarizina se mostra importante, uma vez que, a flunarizina é um medicamento comprovadamente efetivo quando utilizado para profilaxia de quadros de enxaqueca. Logo, tais resultados demonstram a similaridade do topiramato quando comparado com tal droga para a profilaxia de enxaqueca. Um número relativamente grande de pacientes envolvidos neste estudo é um ponto importante a ser destacado, diferentemente do estudo realizado por Ayacan Unalp et al. (2008) (13), onde o número reduzido de pacientes participantes não permitiu uma avaliação consistente dos resultados encontrados na comparação entre topiramato e valproato de sódio. Outra importante limitação deste estudo é demonstrada pela utilização de crianças provenientes de um único centro, provavelmente, caracterizando um viés de seleção.

Com relação a dose diária de topiramato, é destacado um estudo realizado por Donald Lewis et al. (2009) (14), onde foi avaliada a efetividade do Topiramato nas doses de 50mg/dia, 100 mg/dia comparados entre si e com o placebo, onde evidenciou-se que a utilização de 100mg/dia promoveu uma redução estatisticamente significativa na média mensal de episódios de enxaqueca quando comparado com o grupo placebo. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo produzido por Paul Winter, DO et al. (2006) (15), diferindo no fato de que, em tal estudo, foi utilizado Topiramato na dose de 50mg/dia, 100mg/dia e 200mg/dia. Neste estudo, o uso de Topiramato nas doses de 100mg/dia e 200mg/dia se mostraram efetivas em reduzir a média percentual de

episódios de enxaqueca quando comparados com o placebo e com o topiramato na dose de 50mg/dia. Porém, efeitos adversos como parestesias, perda de peso, infecções de vias aéreas superiores estiveram aumentados no grupo que fez uso de 200mg/dia, fato que não justifica a utilização de tal dosagem em detrimento do uso de 100mg/dia, uma vez que não foi encontrada maior efetividade desta dose quando comparada com a citada anteriormente. Semelhantemente ao estudo realizado por Ayacan Unalp et al. (2008) (13), a pequena população participante confere uma limitação para o estudo em questão, assim como a análise retrospectiva de dados.

Em outra análise, Razieh Fallah et al. (2013) (16) demonstraram que o Topiramato, quando comparado com o propranolol, se mostrou mais efetivo em reduzir a frequência de episódios, duração e intensidade da enxaqueca, melhorando assim a qualidade de vida do grupo que fez uso de tal droga. De maneira similar a estudos citados anteriormente, a sonolência foi efeito colateral presente nos pacientes que fizeram uso de topiramato, associada a anorexia, perda de peso e hipertermia. Questão relevante a ser destacada com relação a este estudo é o fato do mesmo apresentar um desenho frágil, susceptível a inúmeros vieses, como por exemplo o viés de informação, uma vez que não avaliaram a adesão das crianças participantes do estudo ao tratamento, comprometendo assim a validade dos resultados apresentados.

Dos sete artigos incluídos nesta revisão sistemática, apenas um (Hunmin Kim et al. (2012) (12) realizou estratificação dos participantes em dois grupos de acordo com a idade, possibilitando então a comparação dos efeitos profiláticos e adversos de acordo com a faixa etária da criança. A realização desta estratificação deveria ter sido realizada nos demais estudos, permitindo assim que se avalie as possíveis evidências referentes a idade de início do tratamento profilático com topiramato. Em todos os estudos analisados o topiramato se mostrou geralmente bem tolerado, porém deve-se destacar a presença dos efeitos colaterais relatados, como anorexia, perda de peso, infecções de vias aéreas superiores, sonolência e parestesias identificados nos sete estudos que compuseram esta revisão sistemática. Mais ensaios clínicos de qualidade superior devem ser realizados com objetivo de avaliar a segurança e eficácia do topiramato na profilaxia de enxaqueca em crianças, uma vez que a baixa disponibilidade de dados presente na literatura não permite que se inclua o topiramato como medicação de primeira linha na profilaxia da enxaqueca em crianças.

VII. CONCLUSÕES

- 1.** De acordo com os estudos que compuseram esta revisão sistemática o topiramato se mostrou eficaz como medicação de uso profilático na enxaqueca em crianças.
- 2.** A carência de ensaios clínicos de boa qualidade e com desenhos adequados sobre o tema, limita as evidências disponíveis na literatura sobre o uso de topiramato como agente profilático.
- 3.** Os principais efeitos adversos associados ao uso do topiramato foram: parestesias, perda de peso, sonolência, infecções de vias aéreas superiores e anorexia.
- 4.** De acordo com os artigos avaliados nessa revisão sistemática, a dose recomendada para tratamento profilático da enxaqueca é de 100mg/dia, se mostrando eficaz por um período de três meses.

VIII. SUMMARY

TOPIRAMATE FOR MIGRAINE PREVENTION IN CHILDREN : SYSTEMATIC REVIEW

Introduction: Migraine is the most common acute and recurrent headache syndrome in children. It is characterized by recurrent episodes of paroxysmal Headche accompanied by nausea, vomiting, abdominal pain and relief with sleep. The management of migraine consists of general measures, abortive treatment, and prophylactic treatment. There are limited data from clinical trials, regarding prophylactic treatment of migraine in children and adolescents. **Objective:** To evaluate the efficacy of topiramate in the prophylaxis of migraine in children 6-18 years analyzed by randomized clinical trials. **Methodology:** A systematic review in PubMed database using a structured search strategy using the keywords Topiramate AND Migraine, Topiramate AND Migraine AND Children, Topiramate AND Prophylaxys AND Children. **Results:** Seven articles were included in the systematic review, the analysis showed efficacy of topiramate when used at a dose of 100mg/day. The main side effects reported were: paresthesia, somnolence, weight loss and anorexia. **Discussion:** Topiramate is effective in the prophylaxis of migraine in children. However, the lack of methodological standardization between clinical trials that comprised this systematic review limit the use of topiramate as prophylactic medication. **Conclusion:** Despite clinical trials that comprised this systematic review indicate the use of topiramate as a prophylactic agent for migraine in children, further randomized studies would be required to definitively establish the efficacy of topiramate for pediatric migraine prevention.

Keywords: 1. Topiramate; 2. Prophylaxis; 3. Migraine - Children

IX. REFERÊNCIAS

1. Lin K. Topiramato: uma molécula multifacetada. *Revista de neurociências*. 2011; 19:9-8.
2. Sillanpää M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983; 23:15.
3. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, et al. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 2004; 24:373.
4. Bigal ME, Lipton RB, Winner P, et al. Migraine in adolescents: association with socioeconomic status and family history. *Neurology* 2007; 69:16.
5. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1:9.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629.
7. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 63:2215
8. El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, et al. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2013; 167:250.
9. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. Treating pediatric migraine: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13:959.
10. Prensky, AL. Headache. In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan, JA, Feigin, RD, DeAngelis, C, Jones, MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p. 2388.
11. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev*2003;(4). CD002761, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002761>.
12. Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae J-H, Choi J, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jan [cited 2014 May 10];17(1):45–9.
13. Unalp A, Uran N, Oztürk A. Comparison of the effectiveness of topiramate and sodium valproate in pediatric migraine. *J Child Neurol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2014 May 10];23(12):1377–81.
14. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Mar [cited 2013 Mar 14];123(3):924–34.
15. Winner P, Gendolla A, Stayer C, Wang S, Yuen E, Battisti WP, et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* [Internet]. 2006 [cited 2014 May 10];46(10):1503–10.
16. Fallah R, Divanizadeh MS, Karimi M, Mirouliaei M, Shamszadeh A. Topiramate and propranolol for prophylaxis of migraine. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 May 10];80(11):920–4.
17. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* [Internet]. 2005 [cited 2013 Mar 14];45(10):1304–12.

18. Lakshmi CVS, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 Jul [cited 2013 Jun 6];22(7):829–35.
19. Ferraro D, Di Trapani G. Topiramate in the prevention of pediatric migraine: literature review. *J Headache Pain* [Internet]. 2008 Jun [cited 2013 Jun 6];9(3):147–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385933>