

# Topiramato no tratamento preventivo da migrânea. Variação da resposta após mudança para genérico. Relato de caso.

Topiramate in the preventive treatment of migraine. Response  
variation after switching to the generic formulation.  
Case report.

*Abouch Valenty Krymchantowski (\*)*  
*Carla da Cunha Jevoux (\*\*)*  
*Ana Luisa Brasil Dozza (\*\*\*)*

## Resumo

O uso de genéricos se disseminou no Brasil há poucos anos devido ao menor custo do tratamento e a recomendações de balconistas de farmácia. Em pacientes com epilepsia, a troca de anticonvulsivantes originais por genéricos pode provocar crises e modificar o perfil de tolerabilidade em função de variações na bioequivalência e no nível plasmático destes medicamentos. No entanto, na prevenção da enxaqueca não há estudos disponíveis comparando o uso de anticonvulsivantes originais com genéricos na modificação dos parâmetros de eficácia e tolerabilidade. Relatamos o caso de uma paciente com enxaqueca sem aura que apresentou aumento da frequência de crises e modificação nos efeitos colaterais com a substituição do Topamax® por topiramato genérico, tendo voltado a apresentar melhora ao retomar o uso do preparado original.

**Palavras-chave:** topiramato, genérico, enxaqueca, migrânea.

## Abstract

The use of generic drugs has been disseminated in Brazil due to the better costs and a pushing behavior of pharmacists. In epileptic patients, the switching from original preparations to generics may trigger seizures or change the tolerability profile promoted by the variations in plasmatic levels and bioequivalence between the different preparations. However, in migraine prevention there are no studies so far evaluating the effects of original and generic anticonvulsants regarding effectiveness and tolerability. We report the case of a patient with migraine without aura who had an increasing frequency of attacks after switching from Topamax® to a generic topiramate. In addition, the patient improved after returning to the original topiramate.

**Keywords:** topiramate, generic, migraine.

(\*) MD, MSc, PhD, FAHS

(\*\*) MD, MSc

(\*\*\*) MD, Médica Residente do INDC-UFRJ

Rua Siqueira Campos 43/1002 Copacabana Rio de Janeiro

Brazil

21-22551055

abouchkrym@globo.com

www.dordecabeca.com.br

O uso de genéricos em neurologia tem se disseminado no Brasil devido aos custos mais baixos de tratamento e a políticas de “empurra” empregadas em algumas farmácias brasileiras (1). O tratamento da epilepsia com anticonvulsivantes de vários tipos permite ao médico prescritor a utilização de vários fármacos, muitos dos quais com apresentações genéricas e similares em nosso mercado. No entanto, a bioequivalência exigida por agências reguladoras nem sempre se traduz em equivalência na eficácia e na tolerabilidade. Pacientes em uso de antiepilépticos originais que realizam a substituição por genéricos podem apresentar crises ou episódios convulsivos após período assintomático (2,3). Na prevenção das crises de cefaléia da enxaqueca, os anticonvulsivantes neuromoduladores vem sendo usados com eficácia há pelo menos 10 anos e não há estudos comprovando que a substituição de originais por genéricos promove exacerbação do quadro clínico.

## Caso

Relatamos o caso de uma paciente de 37 anos, sexo feminino, comerciante, residente no Leblon, RJ, com história de crises intermitentes de cefaléia desde os 17 anos. As crises se manifestavam com cefaléia intensa, de localização habitual frontotemporal à direita ou à esquerda, em caráter latejante (por vezes em pressão), associadas a náusea, fotofobia, fonofobia e osmofobia. Duravam em média 12 horas e eram mais intensas e duradouras no período pré-menstrual, quando assumiam caráter incapacitante, eram associadas à vômitos e podiam durar 48 horas. A maior parte das crises fora do período menstrual atrapalhava, mas não a incapacitava para as atividades habituais. Os medicamentos para o tratamento agudo eram eficazes em reduzir a intensidade das crises. Nos episódios de dor associados ao período menstrual, podia permanecer incapacitada por até dois dias, a despeito de usar os medicamentos sintomáticos habituais.

Nos últimos três anos, percebeu aumento progressivo da frequência (antes de uma a três vezes no mês) para uma a duas vezes na semana, obrigando-a a utilizar os medicamentos de resgate em caráter cada vez mais frequentemente. A paciente relatava história familiar de cefaléias frequentes na mãe e na irmã mais velha. Relatava ainda, início das crises quando ingeria vinho tinto, queijos amarelos, exposição ao estresse e perda ou atraso de refeições.

Em uma consulta de avaliação inicial realizada em Janeiro de 2007, o diagnóstico de migrânea sem aura foi realizado e o exame neurológico apresentava-se inteiramente normal. A paciente encontrava-se acima

do peso com índice de massa corporal (IMC) de 28 e praticava exercícios físicos regulares apesar de informar que não conseguia perder peso. Foram prescritos Topiramato na dose progressiva de 25mg/dia até 100mg/dia em duas tomadas (início com 25mg/dia com aumentos de 25mg a cada 10 dias) e rizatriptano 10mg associado a lumiracoxibe 400mg para as crises intermitentes. A frequência de uso máximo dessas drogas não deveria ultrapassar duas vezes na semana. Para as crises menstruais, foram prescritos sumatriptano injetável e indometacina retal.

Após cinco semanas, a paciente retornou à consulta com a dose de 100mg/dia de Topamax® e apresentava diminuição na frequência de crises (demonstrado pelo diário de dor corretamente preenchido) para uma vez por semana. Relatou ainda parestesia leve em quirodáticos que não a incomodava e perda de 1-2 kg com clara redução do apetite por carboidratos. Cabe ressaltar que apetite exacerbado por carboidratos era comum e a paciente relatou claramente redução desta com o uso do Topamax®. Foi orientada então a ingerir mais água (2-3 litros/dia) e a aumentar a dose para 125mg/dia (75mg pela manhã e 50mg a noite) e a retornar após seis semanas.

Na segunda consulta de retorno, após seis semanas, a paciente queixou-se de aumento na frequência das crises para duas por semana e aumento do apetite por carboidratos. Também notou que a parestesia em quirodáticos havia desaparecido e que a resposta aos medicamentos da crise, inicialmente eficazes em até duas horas, mesmo nas crises menstruais, passaram a demonstrar menor eficácia e menor velocidade de ação. Argüida sobre a possibilidade de ter falhado na utilização regular da medicação preventiva, no início recente do uso de outras drogas, na troca do anticoncepcional que utilizava há seis anos (Yasmin®), na ocorrência de traumas de crânio ou emocionais importantes e na ocorrência de quaisquer alterações intercorrentes, negou-as de forma veemente enfatizando que manteve a conduta inicial com exceção da troca do Topamax® por um genérico que lhe foi recomendado pelo balconista da farmácia.

A paciente foi orientada a retomar o uso do Topamax®, na dose de 125mg/dia, e a retornar após mais seis semanas.

No retorno seguinte, o diário de dor demonstrava redução da frequência de crises para três episódios no período (seis semanas), melhor resposta aos sintomáticos e perda de 4 kg com retorno do sintoma de parestesia leve em quirodáticos.

## Discussão

O uso de genéricos e similares é comum no Brasil, fundamentalmente em função de preços inferiores aos medicamentos de marca e da pressão que balconistas de farmácia, por vezes mal orientados e com interesses comerciais pessoais, exercem sobre os pacientes ou compradores (1). No entanto, apesar desta substituição ser “fortemente” recomendada por Estados e por empresas que custeiam medicamentos de terceiros (2), a Academia Americana de Neurologia (AAN) (4) publicou documento normativo enfatizando a possibilidade de troca por genérico apenas quando houver anuência do médico prescritor. Além disso, a AAN destaca a discrepância observada por médicos e pacientes quando anticonvulsivantes genéricos são usados em substituição a medicamentos originais e que essa substituição pode provocar, no caso de tratamento para prevenção de crises epiléticas, a ocorrência de crises intermitentes (4).

Apesar da importância e da necessidade da existência de drogas genéricas, desejadas por médicos e pacientes devido à possibilidade de redução do custo de tratamento, e a despeito da aprovação pela agência reguladora americana de alimentos e medicamentos (Food and Drug Administration – FDA) de inúmeros genéricos, deve-se reconhecer como genéricos as drogas terapeuticamente equivalentes ao composto químico de referência, que contenha a mesma quantidade do princípio ativo, na mesma dose e que apresente os mesmos padrões de eficácia, qualidade, pureza e identidade (5). Isso nem sempre é observado na prática clínica uma vez que há diversos relatos de pesquisas realizadas com médicos e pacientes comprovando diferenças obtidas com parâmetros de eficácia, efeitos colaterais e ocorrência de crises de epilepsia em pacientes que realizaram a substituição de antiepilépticos originais por genéricos (3,6,7,8).

Além disso, em doenças como epilepsia onde margens de níveis terapêuticos são estreitas e cruciais para manutenção do controle sintomático, as políticas de recomendação para troca por genéricos são menos empregadas até mesmo pela ausência de dados seguros sobre bioequivalência (9). Mais ainda, recomenda-se que diante da necessidade de troca por genéricos em uso de antiepilépticos se realizem monitorizações frequentes de níveis plasmáticos em busca de maior segurança na manutenção das doses requeridas para o controle das crises (9). Diante disso, os críticos do uso de genéricos alegam que essas monitorizações encarecem o tratamento e podem inclusive inviabilizá-lo uma vez que se tornam mais dispendiosas do que o custo das drogas originais (10).

Na paciente relatada, embora não estivéssemos realizando tratamento profilático para epilepsia, foi clara a modificação do padrão de resposta aliado à mudança de apresentação no perfil de tolerabilidade. Isso sugeria alterações de efeito do preparado genérico do topiramato. No entanto, foi o retorno ao padrão de resposta anterior e o retorno à apresentação dos efeitos colaterais, com a retomada do uso do produto original, o que mais chamou a atenção para esse caso. Na verdade, quando notamos tal comportamento sequer conhecíamos a existência de um genérico de topiramato no mercado brasileiro. Em função das diferenças de custo, percebemos informalmente a repetição desse fato com outros pacientes tendo concluído até o momento, que a prescrição de genéricos de topiramato no Brasil não deve ser rotineira no tratamento preventivo da enxaqueca e ainda depende de estudos que comprovem a equivalência de eficácia com o medicamento original.

## Referências

1. Krymchantowski AV, Irikura S, Barbosa JS, Lysia R, Tavares C, Rocha N, Moreira PF. Perfil de orientação, recomendação e venda de medicamentos para cefaléia em farmácias brasileiras. *RBM* 2002;59:10-21.
2. Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs? A call to action. *Neurology* 2007;68:1245-1246.
3. Berg MJ, Gross R. Physician and patients perceive that generic drug substitution of antiepileptic drugs can cause breakthrough seizures: results from a US survey. *Epilepsia* 2006;47 (suppl 4):155. Abstract.
4. Liow KK, Barkley GL, Pollard JR, Harden C, Bazil CW. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007;68:1249-1250.
5. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations (Orange Book), 27th ed. 2007. <http://www.fda.gov/cder/ob/>. Acessado em Março 26, 2008.
6. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004;5:995-998.
7. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:98-105.
8. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006;15:165-176.
9. Kramer G, Biraben A, Carreno M, Guekht A, de Haan GJ, Drzejczak J, Josephs D, Van Rijckevorsel K, Zaccara G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*. 2007;11:46-52.
10. Majkowski J, Lason W, Daniel W, et al. Brand-name and generic drugs in the treatment of epilepsy: biopharmaceutical, pharmacological, clinical and economic problems. *Epileptologia* 2004;12:3.