

Frovatriptano versus Zolmitriptano no Tratamento Agudo da Enxaqueca com Aura: Análise de um Subgrupo de um Estudo Italiano Multicêntrico, Aleatorizado e em Dupla Ocultação*

V. Tullo¹, G. Allais², M. Curone¹, M. D. Ferrari³, S. Omboni⁴, C. Benedetto², B. Colombo⁵, D. Zava⁶, G. Bussone¹

■ Resumo

A enxaqueca com aura afecta 20 a 30% dos doentes com enxaqueca e é muito menos comum do que a enxaqueca sem aura. O objectivo deste estudo foi comparar a eficácia do frovatriptano 2.5 mg e do zolmitriptano 2.5 mg no tratamento da enxaqueca com aura. A análise foi efectuada num subgrupo de 18 indivíduos com enxaqueca com aura (critérios IHS) de 107 doentes incluídos num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e cruzado. De acordo com o desenho do estudo, cada doente tinha de tratar três crises de enxaqueca, durante não mais de 3 meses, com um triptano antes de mudar para o outro triptano.

A taxa de ausência de dor às 2 horas foi significativamente ($p < 0.05$) maior sob terapêutica com o frovatriptano (45,8%) do que sob terapêutica com o zolmitriptano (16,7%). A ausência de dor às 4 horas, de alívio da dor às 2 e 4 horas e de crises recorrentes foi significativamente ($p < 0.05$) mais frequente durante a terapêutica com frovatriptano (33,3% vs. 8,3% para o zolmitriptano). O nosso estudo sugere que o frovatriptano é superior ao zolmitriptano no tratamento das crises de enxaqueca com aura e é capaz de manter esse efeito analgésico agudo durante 48 horas.

■ Abstract

Migraine with aura affects ~20-30% of migraineurs and it is much less common than migraine without aura. The aim of this study was to compare the efficacy of frovatriptan 2.5 mg and zolmitriptan 2.5 mg in the treatment of migraine with aura. Analysis was carried out in a subset of 18 subjects with migraine with aura (IHS criteria) out of the 107 enrolled in a multicenter, randomized, double-blind, cross-over study. According to the study design, each patient had to treat three episodes of migraine in no more than 3 months with one drug, before switching to the other treatment. The rate of painfree episodes at 2h was significantly ($p < 0.05$) larger under frovatriptan (45.8%) than under zolmitriptan (16.7%). Pain free at 4h, pain relief at 2 and 4h and recurrent episodes were similar between the two treatments, while sustained pain-free episode was significantly ($p < 0.05$) more frequent during frovatriptan treatment (33.3 vs. 8.3% zolmitriptan). Our study suggests that frovatriptan is superior to zolmitriptan in the immediate treatment of patients with migraine with aura, and it is capable of maintaining its acute analgesic effect over 48h.

■ INTRODUÇÃO

Aproximadamente 20 a 30% das pessoas que sofrem de enxaqueca apercebem-se de uma aura, ou seja de uma perturbação transitória visual, sensorial ou motora, que assinala a ocorrência

iminente de uma crise de enxaqueca ⁽¹⁾.

Embora a enxaqueca com aura tenha, com frequência, as mesmas características clínicas do que a enxaqueca sem aura, apesar disso as auras podem causar ansiedade e angústia ao doente sendo particularmente incapacitantes ⁽²⁾.

Os triptanos são geralmente considerados a terapêutica aguda mais eficaz da enxaqueca ^(3,4). Todavia, os estudos clínicos incluem, geralmente, uma população mista de doentes com enxaqueca (doentes com e sem aura) ou predominantemente com enxaqueca sem aura e não respondem

* Estudo originalmente publicado, em regime de acesso aberto e de reprodução livre para fins educacionais, em *Neural Sci* (2012) 33 (Suppl 1): S61–S64. DOI 10.1007/s10072-012-1043-8. Tradução de Carlos Pina e Brito (médico).

1) Departamento de Neurociências, Instituto Neurológico Nacional Carlo Besta, Milão, Itália.

2) Departamento de Ginecologia e Obstetria, Centro de Cefaleias da Mulher, Universidade de Turim, Turim, Itália.

3) Centro de Leiden para as Neurociências Translacionais, Departamento de Neurologia, Centro Médico da Universidade de Leiden, Leiden, Holanda.

4) Instituto Italiano de Telemedicina, Varese, Itália.

5) Departamento de Neurologia, Hospital de San Raffaele, Milão, Itália.

6) Instituto LusoFarmaco de Itália, Milão, Itália.

especificamente à questão da eficácia da terapêutica farmacológica nos doentes com aura⁽⁵⁾. Para obter novas evidências, apoiando a eficácia dos triptanos também em doentes com enxaqueca sem aura, analisámos um subgrupo desse tipo de doentes, incluídos num grande estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação, comparativo do frovatriptano com o zolmitriptano⁽⁷⁾.

MÉTODOS

População Estudada

Indivíduos de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos, com uma história actual de enxaqueca com ou sem aura, de acordo com os critérios da *International Headache Society* (IHS), com pelo menos uma crise de enxaqueca por mês nos 6 meses anteriores à entrada no estudo, eram elegíveis para inclusão no estudo principal^(6,7).

Os detalhes do desenho do estudo principal (desenho, critérios de inclusão e exclusão) estão disponíveis noutra publicação⁽⁶⁾. Nesta análise seleccionámos os doentes desse estudo com enxaqueca com aura, diagnosticada de acordo com os critérios da IHS: pelo menos duas crises de enxaqueca com aura, consistindo em sintomas visuais e/ou sensoriais e/ou a nível da fala⁽⁷⁾.

Desenho do Estudo

O estudo principal teve um desenho multicêntrico, aleatorizado, cruzado e foi extensamente descrito numa publicação anterior⁽⁶⁾. Em resumo, cada doente foi tratado com frovatriptano 2.5 mg ou zolmitriptano 2.5 mg de forma aleatorizada sequencial. Após tratamento de um máximo de três crises de enxaqueca durante não mais de 3 meses, com um dos dois triptanos, o doente tinha de mudar para o outro triptano e tratar um máximo de três crises de enxaqueca durante não mais de 3 meses.

O estudo envolveu três consultas e a participação de cada doente neste não excedeu 6 meses após a aleatorização. Os doentes que não tiveram crises de enxaqueca durante um ou dois períodos de observação foram excluídos do estudo.

Quadro 1 - Características na linha de base dos doentes com enxaqueca, com e sem aura (população ITT).

	Enxaqueca com aura (n = 18)	Enxaqueca sem aura (n = 89)	P
Idade (anos, média ± DP)	38.3 ± 6.1	38.1 ± 10.5	NS
Mulheres (n, %)	16 (88.9)	69 (77.5)	NS
Altura (cm, média ± DP)	164.2 ± 5.7	166.2 ± 8.3	NS
Peso (kg, média ± DP)	61.1 ± 6.7	63.7 ± 12.2	NS
Idade no início da enxaqueca (anos, média ± DP)	16.5 ± 9.6	16.3 ± 5.7	NS
Duração da crise de enxaqueca > 2 dias (n, %)	3 (16.7)	14 (15.7)	NS
Pontuação MIDAS (média ± DP)	21.6 ± 14.3	22.8 ± 16.1	NS
Não utilização de triptanos nos 3 meses anteriores (n, %)	8 (44.4)	22 (24.7)	NS
Doentes com crises moderadas (n, %)	11 (61.1)	49 (55.1)	NS
Doentes com crises graves (n, %)	7 (38.9)	40 (44.9)	NS

Os dados são apresentados como média (±DP), ou números absolutos (n) e frequências relativas (%). P designa o grau de significância estatística das diferenças entre grupos de tratamento.

A aleatorização foi efectuada em blocos de 4. A ocultação foi assegurada por uma técnica de encapsulação, isto é inserindo os comprimidos dos fármacos estudados em cápsulas.

Análise dos Dados

A presente análise foi efectuada no subgrupo de doentes com enxaqueca com aura, que trataram pelo menos uma crise em cada período de tratamento. Os "endpoints" do estudo foram⁽⁷⁾: a) ausência de dor às 2 e 4 horas após a crise (ausência de enxaqueca 2 e 4 horas após a toma de uma dose da medicação em estudo e sem qualquer outra medicação em SOS); b) alívio da dor às 2 e 4 horas após a crise (definida como uma redução da intensidade da enxaqueca de grave ou moderada para ligeira ou nenhuma, às 2 e 4 horas); c) recorrência (ausência de dor às 2 horas e enxaqueca de qualquer grau de gravidade recorrendo dentro de 48 horas); d) ausência de dor mantida durante 48 horas (crise de enxaqueca com ausência de dor às 2 horas, sem recorrência e não requerendo medicação de SOS ou uma segunda toma do triptano em estudo dentro de 48 horas). As variáveis contínuas foram obtidas pelo cálculo dos valores médios e desvios padrão (DPs) e as variáveis categóricas calculando o valor absoluto

e a frequência (como percentagem). Entre os grupos de tratamento, os "endpoints" foram comparados por análise de uma equação estimativa. O nível de significância estatística utilizado foi 0.05.

RESULTADOS

A população intenção de tratar (ITT) incluía 107 doentes, dos quais 18 (16,8%) tinham enxaqueca com aura e 89 (83,2%) enxaqueca sem aura. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois subgrupos de doentes, relativamente às características na linha de base (Quadro 1).

Nos 18 doentes padecendo de enxaqueca com aura foram reportadas 48 crises: 24 foram tratadas com frovatriptano (7.9% das 304 crises tratadas com este triptano) e 24 com zolmitriptano (8.0% de um total de 299 crises).

Como se mostra na Figura 1, a taxa de crises com ausência de dor às 2 horas foi significativamente ($p < 0.05$) maior sob terapêutica com o frovatriptano (45.8%), versus zolmitriptano (16.7%). Da mesma forma, os doentes com ausência de dor às 4 horas, após a crise, estavam igualmente distribuídos entre os dois grupos de tratamento

(continua na página 19...)

(...continuado da página 14)

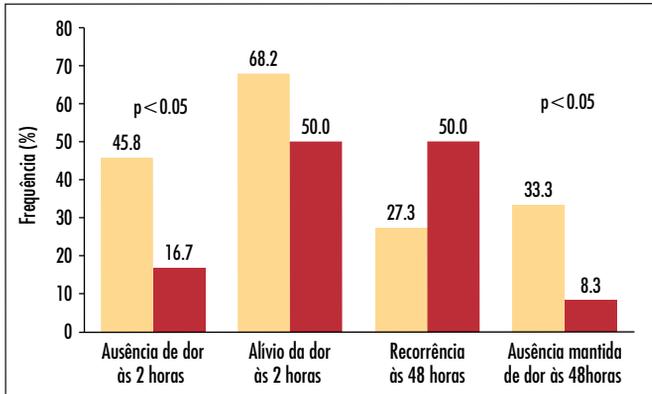


Figura 1 - Taxas de ausência de dor às 2 horas, alívio da dor às 2 horas, recorrência às 48 horas e ausência mantida de dor às 48 horas, em doentes com enxaqueca com aura tratados com frovatriptano (barras amarelas) ou zolmitriptano (barras vermelhas). Os dados são apresentados como frequências relativas (%); $p =$ significância estatística das diferenças entre os tratamentos.

(58.3%, nos grupos do frovatriptano e do zolmitriptano, $p =$ NS). A proporção de doentes com alívio da dor às 2 e 4 horas e com recorrência da crise não diferiu significativamente entre o frovatriptano (68.2, 72.7 e 27.3%) e o zolmitriptano (50.0, 63.6 e 50.0%). As crises com ausência de dor mantida foram significativamente ($p < 0.05$) mais frequentes durante a terapêutica com frovatriptano (33.3 vs. 8.3% com o zolmitriptano, Figura 1).

DISCUSSÃO

Neste estudo, tivemos como objectivo comparar, de forma específica, a eficácia de dois triptanos em doentes com enxaqueca com aura através de uma análise de um subgrupo de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e cruzado⁽⁶⁾. O tratamento com frovatriptano 2.5 mg resultou em quase metade dos doentes estarem livres de dor às 2 horas, após a crise, e mais de um terço mostrarem ausência de dor às 48 horas, após a crise, em proporções maiores do que as observadas com o zolmitriptano. Estes resultados poderão ter

implicações clínicas interessantes.

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de comparação directa de dois triptanos em doentes com enxaqueca com aura aplicando estritamente os critérios da IHS para definir os "end-points". Embora não existam estudos anteriores comparando especificamente a eficácia do fro-

vatriptano e do zolmitriptano na enxaqueca com aura, os nossos resultados estão em consonância com os estudos aleatorizados ou meta-análises anteriores que incluíram também uma pequena amostra de doentes com enxaqueca com aura e estão também em consonância com os resultados obtidos na enxaqueca sem aura⁽⁸⁻¹¹⁾.

Em conclusão, os resultados do nosso estudo multicêntrico, aleatorizado e em dupla ocultação apoiam a indicação do frovatriptano também para o tratamento da crise aguda de enxaqueca com aura. A esse respeito, o frovatriptano parece ser superior ao zolmitriptano, embora sejam necessários estudos bem desenhados de grande escala para reforçar a nossa observação, derivada de uma amostra limitada de doentes analisados retrospectivamente. ■

BIBLIOGRAFIA

- Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD (2012) Chronic migraine-classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol*. Feb 14

(Epub ahead of print).

- Cutrer FM, Huerter K (2007) Migraine aura. *Neurologist*. 13:118-125.
- Johnston MM, Rapoport AM (2010) Triptans for the management of migraine. *Drugs*. 70:1505-1518.
- Loder E (2010) Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med*. 363:63-70.
- Hauge AW, Hougaard A, Olesen J (2010) On the methodology of drug trials in migraine with aura. *Cephalalgia*. 30:1041-1048.
- Tullo V, Allais G, Ferrari MD, Curone M, Mea E, Omboni S, Benedetto C, Zava D, Bussone G (2010) Frovatriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, multicenter, Italian study. *Neuro Sci*. 31(Suppl 1):S51-S54.
- International Headache Society Clinical Trials Subcommittee (2000) Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia*. 20: 765-786.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB (2002) Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 22:633-658.
- Adelman JU, Belsey J (2003) Meta-analysis of oral triptan therapy for migraine: number needed to treat and relative cost to achieve relief within 2 hours. *J Manag Care Pharm*. 9:45-52.
- Géraud G, Keywood C, Senard JM (2003) Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache*. 43:376-388.
- Chen LC, Ashcroft DM (2008) Meta-analysis of the efficacy and safety of zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Headache*. 48:236-247.



Na página da "Anamnesis" no Facebook (procurar em: Anamnesis - Revista Médica), são partilhadas com regularidade notícias relevantes sobre Medicina (num sentido lato, abrangendo o Diagnóstico, a Clínica, a Terapêutica a Investigação Biomédica, a Medicina Comportamental, a Psicologia Médica, a Sociologia Médica, a Economia Médica e a Ecologia Médica) e Saúde (incluindo Sistemas e Políticas de Saúde, Saúde e Segurança, Saúde e Consumidores, Saúde e Ambiente, e Saúde na União Europeia).