

UMA DESCRIÇÃO DO USO DO TOPIROMATO PARA O TRATAMENTO DA OBSESIDADE

Karina Cordeiro Rodrigues Geffer¹
Francis Widmann Hiroito Obara²
Renato Nogueira Perez Avila³

RESUMO

Este artigo tem o objetivo apresentar o uso do topiramato como um agente auxiliador nos tratamento da obesidade, apesar de ser prescrito como antiepilético e que se mostra útil para o controle de enxaqueca. Esta pesquisa também busca reflexões sobre a prescrição e uso correto do Topiramato bem como seu mecanismo de ação na saúde do individuo. Os resultados deste estudo foram pautados através de estudos bibliográficos , pesquisados em Pubmed, Clinicaltrials.gov, Vivus inc, estudos realizados pela FDA (Food and Drug administration), agência regulatória dos Estados Unidos para medicamentos, também através de artigos escritos por VASQUES,MARTINS,AZEVEDO (2004) e autores como HSIA et al. (2019) e relatório estatísticos da VIGITEL 2018 (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), onde pode-se verificar que com o aumento da obesidade ,aumentou-se também o uso de fármacos para direcionar a redução de peso , e entre os principais está o topiramato, este medicamento apresenta como efeito colateral a perda de peso progressiva por longos períodos, e este resultado vem sendo algo desejável por milhares de pessoas que buscam pelo emagrecimento, embora por ser um efeito colateral nem todas as pessoas conseguem os mesmos resultados, no entanto ainda ocorre o aumento da prescrição deste medicamento.

Palavras-chave: Topiramato, efeitos colaterais, obesidade.

ABSTRACT

This article aims to present the use of topiramate as an auxiliary agent in the treatment of obesity, although it is prescribed as an anti-epileptic drug and is useful for migraine control. This research also seeks reflections on the prescription and correct use of Topiramate as well as its mechanism of action in the health of the individual. The results of this study were based on bibliographic studies, researched in Pubmed, Clinicaltrials.gov, Vivus inc, studies conducted by the US Food and Drug Administration (FDA), also through articles written by VASQUES, MARQUES, AZEVEDO (2004) and authors such as HSIA et al. (2019) and statistical report of VIGITEL 2018 (Surveillance of Risk Factors and Protection for Chronic Diseases by Telephone Inquiry), where it can be seen that with the increase of obesity, the use of drugs to direct the reduction of topiramate, this drug has the side effect of progressive weight loss over long periods, and this result has been desirable for thousands of people seeking weight loss, although not all side effects People get the same results, but there is still an increase in the prescription of this medicine.

Keywords: Topiramate, side effects, obesity

¹ Graduanda do Curso de Bacharelado em Farmácia. Graduada em Pedagogia e Licenciatura em Letras, especialista em Gestão escolar: supervisão e orientação, especialista em Psicopedagogia Clínica e Institucional, especialista em Neuropedagogia. ² Bacharel em Farmácia, Mestre em Biotecnologia, Coordenador do Curso de Bacharelado em Farmácia. ³ Tecnólogo em processamento de dados, Licenciatura Plena em Informática, Especialista em Ciência da Computação e Mestre em Telecomunicações, Doutor em Ciência da Educação, Pós Doutor em Educação.

INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, a obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo e tem desencadeado diversos fatores de risco e uma série de doenças como diabetes, hipertensão, colesterol, entre outras. As causas deste excesso de peso podem estar ligadas com a genética, maus hábitos alimentares, sedentarismo, disfunções endócrinas e até mesmo traumas psicológicos. Para se diagnosticar a obesidade é utilizada o IMC (Índice de Massa Corporal) um padrão estabelecido pela Organização Mundial de Saúde, para uma pessoa ser considerada obesa, seu IMC deve atingir acima de 30.

No Brasil existe atualmente cerca de 18 milhões de pessoas consideradas obesas, na última pesquisa divulgada pela Vigitel (2019), realizada entre 2006 a 2018, mostrou que a taxa de obesidade no Brasil passou de 11,8% para 19,8%. Sendo assim, uma doença que tem merecido atenção e estudos de diversas áreas de especialidade, inclusive a psiquiatria e a psicologia. Por isso Vasques, Martins e Azevedo (2004) relatam que o tratamento farmacológico não deva ser a primeira opção terapêutica, mesmo seu uso estando plenamente aprovado.

O tratamento farmacológico é comumente utilizado nesta prática clínica, sendo que o topiramato é um medicamento utilizado em epilepsia e na profilaxia da enxaqueca. Na Obesidade este medicamento tem impacto positivo na perda de peso, e na diminuição dos efeitos colaterais com doses inferiores às indicadas usualmente. Em 2012 foi publicado no site do governamental dos Estados Unidos Clinicaltrials, um ensaio clínico, envolvendo 676 pacientes, durou 4 anos, sobre o uso de topiramato no tratamento da obesidade, os pacientes poderiam receber placebo ou uma dose de 46 mg de topiramato, que demonstrou a eficácia do medicamento. A diferença ante ao placebo foi significativa para os dois grupos que receberam os princípios ativos. Os pacientes tiveram uma perda de 8,6% do peso corporal em um ano. A Food

and Drug Administration (FDA) mostra uma grande preocupação sobre o uso de fármacos, cuja indicação do profissional assistente diverge do que consta na bula do topiramato, por pessoas que querem reduzir o peso apenas por questões estéticas que não são aprovados para o tratamento da obesidade, fenômeno que também acontece no Brasil.

O topiramato é um medicamento fabricado pelo laboratório EMS S/A, como técnico responsável doutor Ronoel Caza de Dio, Hortolândia, Brasil. Só é comercializado em farmácias com retenção de receitas, em bula registrada na Anvisa, relata que é indicado em monoterapia para adultos e crianças com epilepsia recentemente diagnosticadas, como coadjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização, secundária e crises tônico-clônicas; tratamentos de síndrome de Lennox-Gastaut em adultos; e tratamento profilático da enxaqueca. Porém estudos realizados de 2008 a 2018, demonstra sua utilidade no auxílio da perda de peso .

Este estudo buscará descrever o uso do topiramato no tratamento da obesidade, e pesquisas realizadas entre 2008 a 2019, tal qual artigos e pesquisas neste mesmo período que apontem informações essenciais para o uso racional deste medicamento.

DESENVOLVIMENTO

LIN (2011) nos descreve que foi através do derivado da D-Frutose, um composto antidiabético, causalmente os bioquímicos Gene Tutwiler e Bruce Maryanoff, em colaboração com o professor Stephen Benkovia (Universidade do Estado da Pensilvania, EUA) a procura de novos inibidores, desenvolveram em 1979, a molécula McN-4853, um monossacarídeo sulfamato-substituído. Este composto apresentou grande potencial terapêutico, causando o interesse científico do farmacologista chefe da divisão de Sistema Nervoso Central (SNC) da McNeil Pharmaceutical, que realizou pesquisas mais elaboradas deste componente em animais, e comprovou a sua eficácia, identificando inicialmente propriedades antiepiléticas, assim lançando o princípio ativo Topiramato no mercado Farmacêutico. Mas somente em 1997 foi licenciado no Brasil, tendo sua nota técnica nº 335/2013 registrada no Ministério da Saúde , seu uso aprovado pela Anvisa, iniciou sua fabricação pelo laboratório EMS, mas

atualmente seu princípio ativo é patenteado por vários outros laboratório utilizando nomes comerciais como Arasid®, Sigmax®, Amato®, Topamax®, Temax®, Égide®, Topit®, Toptil®, é um medicamento inserido na assistência farmacêutica do SUS (Sistema Único de Saúde). O medicamento possui seu registro na Agencia Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA) onde tem finalidade anticonvulsivante, com múltiplos mecanismos de ação, eficaz no tratamento de epilepsia e na profilaxia da enxaqueca, influenciando vários processos químicos do cérebro reduzindo a hiperexcitabilidade de células nervosas, que pode causar crises epiléticas e crises de enxaquecas, este medicamento possui um mecanismo de ação como descrito pela indústria farmacêutica Iberoquimica:

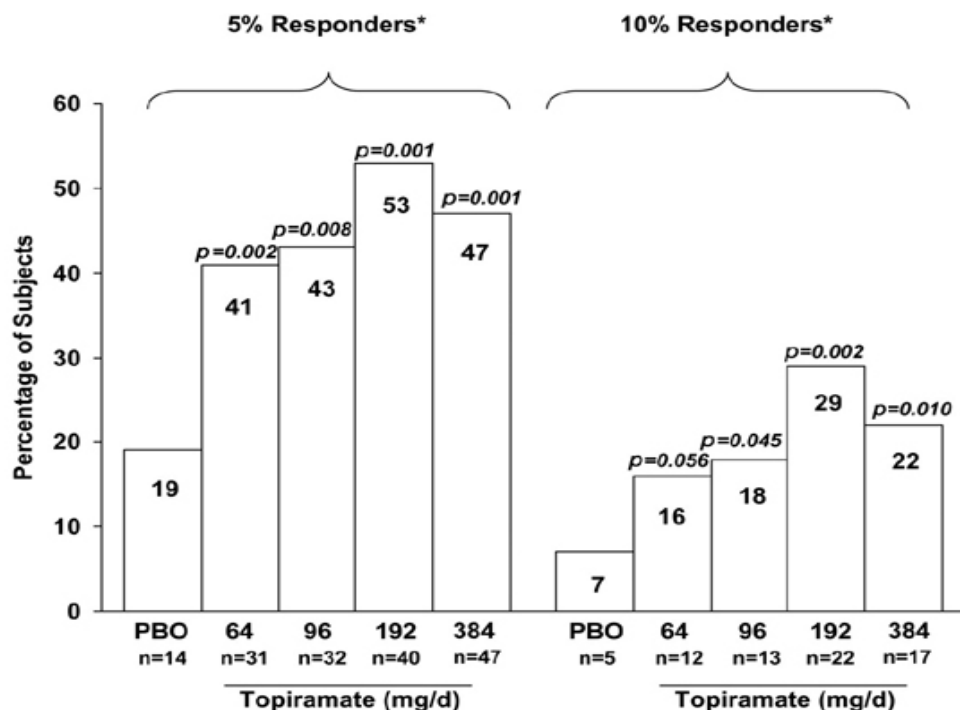
Atualmente, sabe-se que o topiramato possui múltiplos mecanismos de ação: bloqueio dos canais de sódio, potencialização da inibição GABA-mediada com atuação sobre receptores GABA, redução da atividade excitatória do glutamato através de sua ação sobre o receptor AMPA/cainato, inibição dos canais de cálcio de alta voltagem e inibição da anidrase carbônica que, em última análise, reduz a hiperexcitabilidade neuronal, responsável por sua ação antiepilética de amplo espectro para uma variedade de crises e síndromes epiléticas e na profilaxia da migrânea (Iberoquimica, Portaria. Nº344/98)

Devido seus múltiplos mecanismos de ação, LIN (2011) relata que estudos tem demonstrado a potencial utilidade do topiramato em uma variedade de condições do Sistema Nervoso Central, como distúrbios alimentares, dependências de álcool e químicas. Isto também é afirmado por Zanella (2015) referindo-se o topiramato como um inibidor fraco da anidrase carbônica e a modulação dos receptores de ácido- γ aminobutírico, contendo um mecanismo em potencial para induzir menor ingestão de alimentos.

Inúmeras pesquisas vem sendo realizadas a partir destas informações citadas uma delas é a do pesquisador ASTRUP (2012) onde analisa os dados apresentados por 03 ensaios clínicos aplicados por BRAY (2003) et al , em seu estudo randomizado por placebo, com intervalo de doses para perda de peso na obesidade, onde utilizou –se Dados de estudos de topiramato realizados em vários modelos animais sugeriram sua eficácia como agente de perda de peso, a pesquisa de WILDING (2004) et al, um estudo Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, sobre a eficácia e segurança a longo prazo

do topiramato no tratamento de individuo obeso e também a de ASTRUP (2004) et al. Topiramato: manutenção a longo prazo da perda de peso induzida por uma dieta hipocalórica em obesos. Estes três ensaios clínicos foram realizados de 6 meses a 2 anos, ambos com restrição alimentar, uso medicamentoso do Topiramato, modificação comportamental como incentivo da perda de peso por meio da educação nas áreas de dieta, nutrição, atividade física, estruturação psicossocial e apoio.

Dados desmontado por ASTRUP (2012) em pesquisa realizada por BRAY (2003) os indivíduos que foram randomizados para receber topiramato 64, 96, 192 ou 384 mg / d, ou placebo, administrados em doses divididas duas vezes ao dia. No grupo com intenção de tratar com a ultima observação realizada , a perda de peso media em 24 semanas foi de 2,6% do peso corporal inicial no grupo placebo e 5,0%, 4,8%, 6,3% e 6,3% nos quatro grupos de topiramato. A perda de peso para todos os grupos de topiramato foi significativamente maior do que para o placebo e perderam pelo menos 5% do seu peso inicial (figura1).



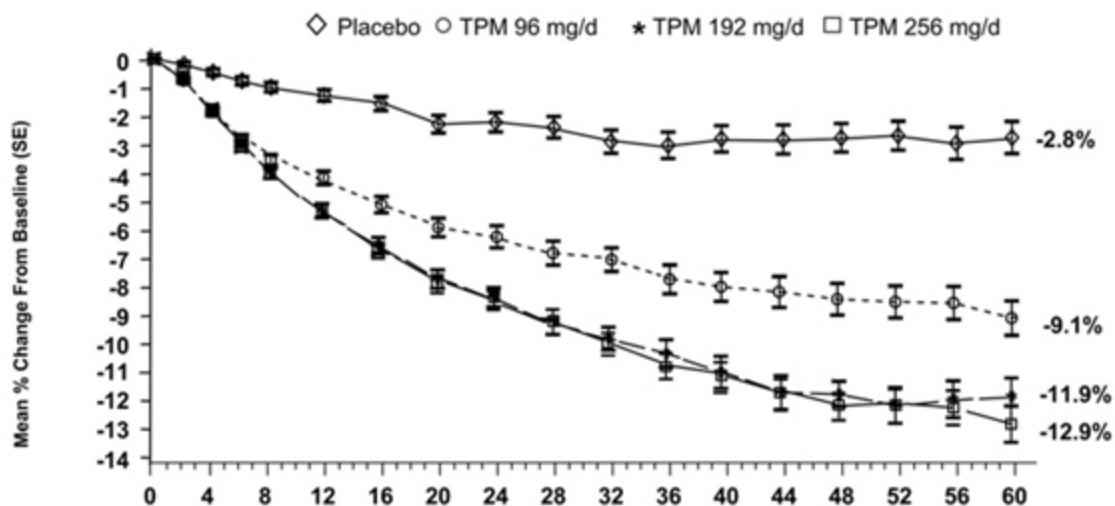
*n represents the number of responders occurring in the respective treatment group.

Figura 1

fonte: <https://onlinelibrary.wiley.com/>

Pacientes (porcentagem) na população com intenção de tratar que perderam > 5% ou 10% do seu peso corporal basal . Reproduzido com permissão.

Ainda na análise de ASTRUP , indivíduo que ingeriram Topiramato perderam peso durante e após um ano de tratamento segundo WILDINGS(2004). Figura 2.



	Baseline	Week 32	Week 60
Placebo	n = 215	n = 139	n = 102
96 mg/d	n = 214	n = 162	n = 133
192 mg/d	n = 215	n = 152	n = 122
256 mg/d	n = 210	n = 153	n = 124

Figura 2

fonte: <https://onlinelibrary.wiley.com/>

Alteração percentual média do peso da linha de base ao longo do tempo para indivíduos na população modificada de intenção de tratamento que completaram pelo menos 60 semanas de tratamento (última observação realizada; o estudo foi encerrado prematuramente pelo patrocinador; portanto, o número de indivíduos diminuiu ao longo do tempo) A perda de peso continuou após 1 ano em um pequeno número de indivíduos para os quais havia dados disponíveis. Reproduzido com permissão.

Astrup et al encontraram perda de peso continuado por até 44 semanas, além disso os três estudos demonstraram eficácia do topiramato na perda de peso como um complemento à dieta e à terapia de modificação comportamental. O efeito de perda de peso é observado rapidamente

O auge do uso do topiramato como medicamento OFF Label (indicação fora da bula) aumentou-se após a publicação em 2012 sobre pesquisas como a do site Clinicaltrials, onde comprovou-se a perda de peso com o uso do Topiramato, não demorou muito tempo para a notícia se espalhar pelo mundo, chegando ao Brasil, sendo divulgado seus benefícios nos meios de

comunicação como jornal O Estado de São Paulo (2012) Revista Veja , entre outros, causando preocupação e discussões entre a área médica, então no mesmo ano a OBESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica) se pronunciou, que o uso deste medicamento para fins de emagrecimento foi proibido pela ANVISA – pois não são eficazes para todas as pessoas, e estava sendo utilizado como remédios off label (indicação fora da bula) de drogas para epilepsia. Conforme pesquisas do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Estado de São Paulo (Sindusfarma), solicitada na mesma época pelo jornal O Estado, pode se perceber que a venda do topiramato obteve seu consumo elevado em 64% no primeiro semestre de 2012 em comparação com o mesmo período de 2010, antes da Anvisa proibir estes medicamentos com o intuito de ser usados para emagrecer.

Segundo Penteado (2011) estudos realizados por diferentes fontes, mas um referencial realizado por Gadde et al (2011) comprovaram que o Topiramato pode diminuir a fome, estabilizar o humor e facilitar o auto-controle, resultando a perda de peso em muitos pacientes. O médico endocrinologista Bruno Geloneze (2008) descreve que se pode ter dois tipos de pacientes: aqueles desmotivados a perder peso e os pacientes, “prontos” para perder peso. Quando os pacientes não atingem as suas metas realistas de tratamento, a abordagem farmacológica pode ser implementada, seguindo sempre a posição oficial da Associação Brasileira de Estudos para a Obesidade (ABESO), indicando as medicações anti-obesidade para pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 Kg/m² ou 25 Kg/m² na presença de comorbidades. O especialista ainda relata que “Apesar da presença de um grande interesse no tratamento farmacológico, a modificação no estilo de vida tem sido considerada como o ponto central no manejo da obesidade”. Ele descreve o topiramato como o único entre os antiepiléticos com tendência de perda de peso ,mas ressalta importância do nenhum tratamento farmacológico ou não farmacológico poderá ser considerado como ideal para grandes populações. Zaros (2018) ainda reforça que a terapia medicamentosa pode ser considerada como um adjunto para pacientes que falharam em atingir perda de peso adequada após seis meses de dieta, exercícios físicos e

mudanças comportamentais, sendo processo para vida toda do paciente, dependendo de um monitoramento cuidadoso para segurança e eficácia do tratamento da obesidade.

Na mesma perspectiva o médico endocrinologista Alfredo Halpern (2014) declarou que há uma grande necessidade do uso de fármacos para combater a doença da obesidade, salientou que a obesidade hoje é uma doença complexa multifatorial, na qual influências genéticas e ambientais interagem com menor ou maior grau afetando, os mecanismos da fome e saciedade do paciente, outros fatores importantes são a queima calórica, capacidade de formar gordura e de proliferação das células adiposas e maior ou menor oxidação de gorduras, onde cada indivíduo apresenta um tipo de reação a obesidade e sua co-morbidade sendo necessário um tratamento pontual a cada indivíduo.

Em 2018, a médica Luma Beatriz Peril descreveu a recente revisão sobre medidas para a perda de peso em pacientes com obesidade da A US Preventive Services Task Force onde destacou a necessidade de medidas comportamentais, como programas orientados de exercício físico, orientações dietéticas e uso de aplicativos de celular com mensagens que estimulassem a adesão e educação dos pacientes ou farmacológicas como uso do topiramato, liraglutida, orlistate, entre outros. Além de avaliar a perda de peso, também foi analisada a manutenção da perda de peso que era maior quando medicação era adjunta de medidas comportamentais.

Zanella(2015) apresenta um estudo de uma meta-análise realizado por Kramer CK et al com o título “Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials”, onde pudesse verificar a veracidade dos efeitos do Topiramato para a perda de peso, mas não pode-se deixar de refletir sobre os efeitos adversos apresentados pelo medicamento, já citados acima. Selecionaram-se, de acordo com os critérios estabelecidos, dez estudos incluindo 3.320 indivíduos. Os dados referentes aos 6.620 indivíduos estiveram disponíveis para a análise dos eventos adversos (população de segurança) Seus resultados demonstraram que os paciente tratados com Topiramato perderam uma média de 5,34 kg (95% intervalo de confiança [IC 95%] -6,12 para -4,56) acima do peso perdido pelos pacientes em uso de

placebo. Uma análise retrospectiva de dados clínicos mostra que os pacientes em uso do topiramato apresentam perda de peso progressiva por períodos de até 18 meses e seu efeito pode levar à perda de peso em média de 5,3 kg que é semelhante ou até melhor que o efeito obtido com os outros fármacos antiobesidade.

Zanella ainda destacou os benefícios do uso do topiramato, particularmente nas suas maiores doses, entretanto, associaram-se a um maior número de eventos adversos que levaram à uma chance aproximadamente duas vezes maior de ter que suspender o tratamento no grupo em uso do medicamento em comparação ao grupo em uso do placebo. A maioria dos efeitos adversos do topiramato relatados em 6.620 pacientes estão relacionados ao sistema nervoso periférico, incluindo parestesias e hipoestésias, alterações do paladar e alterações psicomotoras caracterizadas principalmente por tonturas. Penteado (2011) também relatou em sua pesquisa sobre os efeitos colaterais, destacando a alta eficácia mas o entusiasmo com a droga diminuiu consideravelmente devido à elevada incidência de efeitos colaterais muito pouco tolerados pelos pacientes, tais como: parestesias, alterações de memória, dificuldade de concentração e alterações do humor.

Em consonância com os demais autores, uma pesquisa realizada em HSIA et al (2000) no USA por O tratamento de adolescentes com obesidade que utilizou uma combinação de dose fixa de fentermina / topiramato por 8 semanas resultou em exposição ao PHEN e TPM comparável à observada em adultos, perda de peso estatisticamente significativa e perfil de segurança tolerável, obtiveram a perda de peso substancial, e também os efeitos colaterais desagradáveis acima citados, mas nenhum foi associado um evento grave que possa colocar os pacientes em risco, no entanto é necessária uma análise do paciente para quando decide-se prescrever este agente. Para OBESO os efeitos colaterais são descritos lentidão cognitiva, diminuição do raciocínio, esquecimento de palavras em um discurso e malformação fetal (risco de lábio leporino) estão entre os principais efeitos colaterais do topiramato.

CONCLUSÃO

Conclui-se a obesidade é uma doença que vem atingindo grande parte da população, agravada por inúmeros fatores do contexto de convivência do indivíduo, e precisa ser tratada de forma séria e com uma combinação de tratamentos sendo eles comportamentais, físicos e farmacológicos, no caso dos medicamentos, é fundamental a participação e escolha de um bom profissional da saúde para fazer o diagnóstico global e a prescrição consciente, mas principalmente o maior engajamento deve partir do paciente para o sucesso do tratamento, sendo necessário o uso racional do medicamento, sendo ele o topiramato ou não, respeitando a dispensação, doses adequadas e duração do tratamentos, pois como verificado nesta pesquisa nem todos pacientes conseguem o mesmo resultado.

Mas pode-se observar que o Topiramato foi um medicamento que mostrou uma significativa perda de peso no paciente e com uma boa duração de tempo, mesmo sendo um medicamento prescrito Off label, seu tratamento tem sido eficaz, porém todo cuidado é pouco, devido aos seus efeitos colaterais serem um pouco agressivo ao organismo, deve ser utilizado com cautela e não para grande massa da população. Muitas pesquisas realizadas desde a descoberta do seu princípio ativo, foram realizadas, e no Brasil ainda não é liberado seu uso específico para obesidade, mas recentemente a empresa de VIVUS, dos Estados Unidos, lançou pesquisas e conseguiu comprovar a utilidade para tratamento da Obesidade, lançou no mercado farmacêutico o Fármaco, Qsymia® (fentermina e topiramato), aprovado pela FDA, mas como no Brasil ainda é proibido, serão necessário muitos testes científicos e compra da patente deste medicamento, para então um dia chegar a nossas farmácias.

Ainda para se tratar a Obesidade o melhora a ser feito são dietas alimentares, pratica regulares de exercícios físicos, entretanto em casos, mais graves opta-se para um profissional da saúde que verificará o melhor tratamento, sendo com os fármacos ou até cirurgias bariátricas, cada indivíduo é singular e deve ser tratado com equidade.

REFERÊNCIAS

ASTRUP , Arne. Topiramato: um novo potencial tratamento farmacológico para a obesidade *,2012. disponível <<https://onlinelibrary.wiley.com/>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

GELONEZE, Bruno . Obeso Diabético: Tratamento Medicamentoso ou Cirurgia?. 14º Congresso ENDORCIFE. 2018. Disponível em <<https://www.endocrino.org.br> >

Bula do Topiramato. disponível em < WWW.ANVISA.GOV.BR >

Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011; 16;377:1341-52.

HSIA DS, Gosselin NH, Williams J, Farhat N, Marier JF, Shih W, Peterson C, Siegel R. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of a Fixed-Dose Combination of Phentermine/Topiramate in Adolescents with Obesity, 2019. Disponível em <Pubmed>

LIN, Katia. Topiramato: Uma Molécula Multifacetada. Disponível <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2011/RN1901/editorial/ed%20Katia.pdf>>

PENTEADO, Erica. Tratamento com topiramato melhora a sensibilidade hipotalâmica à insulina em camundongos obesos. Campinas, 2011.

PERIL, Luma Beatriz . Obesidade: diretriz revisa recomendações para estimular perda de peso, 2018. Disponível em < WWW.PEBMED.COM.BR >

Stanley BG, Urstadt KR, Charles JR, Kee T. Glutamate and GABA in lateral hypothalamic mechanisms controlling food intake. *Physiol Behav.* 2011; 25;104:40-6.

VASQUES, Fátima; MARTINS, Fernanda Celeste and AZEVEDO, Alexandre Pinto de. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2004, vol.31, n.4, pp.195-198.

TOPIRAMATO. Disponível em _____ <
<http://iberoquimica.com.br/Arquivos/Insumo/arquivo-173840.pdf> >

ZANELLA ,Maria Teresa ESTUDO COMENTADO TOPIRAMATO I. disponivel em <<https://www.eurofarma.com.br/> >

ZAROS, Karin Juliana Bitencourt. O USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS PARA OBESIDADE. Disponível em < <https://www.crf-pr.org.br/>>

WWW.VIVOS.COM

WWW.EMS.COM.BR

Video:

Topiramato emagrece: Disponível
<https://www.youtube.com/watch?v=Hd8NNo0IRU8>