



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA
CAMPUS CUITÉ

TOPIRAMATO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS SEUS USOS CLÍNICOS

CUITÉ-PB

2014

VALÉRIA RAYLA SILVA GOMES

TOPIRAMATO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS SEUS USOS CLÍNICOS

Monografia apresentada ao CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, campus Cuité, para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR:
Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira

CUITÉ-PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

G633t Gomes, Valéria Rayla Silva.

Topiramato: revisão integrativa dos seus usos clínicos. /
Valéria Rayla Silva Gomes. – Cuité: CES, 2014.

46 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro
de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientador: Fernando de Sousa Oliveira.

1. Alcoolismo. 2. Glaucoma. 3. Anticonvulsivante. I. Título.

616.89

CDU

VALÉRIA RAYLA SILVA GOMES

TOPIRAMATO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS SEUS USOS CLÍNICOS

Monografia apresentada ao CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, campus Cuité, para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 18/03/ 2014

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
Orientador – UFCG/UAS**

**Prof^a. Dr^a. Flávia Negromonte Souto Maior
Examinadora – UFCG/UAS**

**Prof^a. Ms. Glenda Agra
Examinadora – UFCG/UAS**

Aos meus pais **Josefa da Silva Gomes** e **Francisco Silva Gomes**, que foram e sempre serão meu espelho de vida, nos quais me ampararam nessa longa caminhada, a **minha família** que de modo particular me ajudou na trajetória acadêmica colaborando com meu sucesso e crescimento, assim dedico.

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, em primeiro lugar, que com toda sua divindade e misericórdia foi a luz que me guiou nesse caminho percorrido, e que é a força me sustenta todos os dias.

A **MEUS PAIS, Josefa da Silva Gomes e Francisco Silva Gomes**, que são à base da minha vida, os quais fizeram o impossível para a realização desse sonho, a eles agradeço e dedico toda minha conquista e o orgulho de poder dizer que cheguei ao fim de uma caminhada de luta e dedicação.

A **MINHA FAMILIA e AMIGOS**, que todos sem exceção me ajudaram com palavras e ação de carinho e motivação.

AOS **MEUS AMIGOS DE CURSO**, em particular, **Andréia Mayara, Bruna Rafaela, Fernanda Ilary, Iana Raissa e Maiala Liberato** que me ajudaram e me entenderam nos momentos mais difíceis durante todo o curso, sempre nos apoiando umas nas outras e nos mostrando o verdadeiro motivo de seguir, a você meninas todo meu carinho e amizade que levarei para sempre.

AOS **PROFESSORES** do curso Bacharelado em Farmácia, que contribuíram para meu crescimento profissional, sendo muitas vezes modelo de profissionais e com ensinamentos inesquecíveis, em sua maioria demonstrando o amor pela profissão. Ao **prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira**, que sempre se dispôs a me orientar contribuindo para meu crescimento e me apoiando sempre que possível.

AOS meus **AMIGOS e AMADO**, Átila, Tamyres Ramalho, Denise, Wesley, Hugo, Tamires Coelho, Cinthia, Mara Kelly, Jordanna, Roana, Yohanna e Lorena, que me incentivaram, orientaram e acreditaram no meu trabalho, e me deram forças para vencer.

RESUMO

GOMES, V. R. S. TOPIRAMATO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS SEUS USOS CLÍNICOS 2014. 46p. Monografia (Graduação do Curso de Bacharelado em Farmácia) Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, campus Cuité-PB.

Topiramato é um medicamento derivado da D-frutose. Inicialmente utilizado pela sua ação hipoglicemiante e com estrutura química diferente de outras drogas antiepilépticas. Possui um mecanismo de ação complexo que apresenta reconhecida efetividade clínica na epilepsia e enxaqueca. Esse fármaco apresenta múltiplos mecanismos de ação, como: bloqueio dos canais de sódio, potencialização da inibição do Ácido γ -amino butírico (GABA), redução da atividade excitatória do glutamato, inibição dos canais de cálcio de alta voltagem e inibição da anidrase carbônica. As inovações clínicas, os novos estudos e evidências farmacológicas em outras patologias, tais como epilepsia, alcoolismo e dependência, glaucoma e miopia, obesidade e transtorno compulsivo alimentar, fazem desse medicamento um alvo para estudos mais aprofundados, a fim de se obter uma melhor eficácia e indicação terapêutica do mesmo. Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada por meio da Biblioteca Virtual em Saúde através das seguintes bases de dados: LILACS; SciELO; BIREME; ScholarGoogle e Portal Capes. O universo foi composto por artigos que falassem acerca do topiramato. Para selecionar a amostra foram utilizados critérios de inclusão como: pesquisa dentro dos critérios obedecidos e como critérios de exclusão: estudos incompletos e artigos anteriores a 1995. Os artigos de revisão e ensaios clínicos mostraram que o topiramato é um fármaco que tem ação sobre a epilepsia, obesidade e alcoolismo. Portanto, o topiramato é um fármaco inovador de última geração que ainda precisa de muitos estudos para se compreender todo seu mecanismo diante de várias condições de saúde.

Palavras-chave: anticonvulsivante, alcoolismo, glaucoma, glutamato.

ABSTRACT

GOMES, V. R. S. TOPIRAMATE: AN INTEGRATIVE REVIEW OF ITS CLINICAL USES 2014. 45p. Monograph (Undergraduate Course of Bachelor of Pharmacy). Universidade Federal de Campina Grande, Center for Education and Health, campus Cuité-PB.

Topiramate is a drug derived from D - fructose. Initially used for their hypoglycemic action and different from other antiepileptic drugs chemical structure. Has a mechanism of action with plexus has recognized clinical efficacy in epilepsy and migraine. This drug has multiple mechanisms of action, such as blocking sodium , potentiation of GABA inhibition , reduced ativity excitatory glutamate , inhibition of calcium channels and high voltage anhydrase inhibition Carbonica channels. The clinical innovations, new studies and pharmacological evidence for other diseases such as epilepsy, alcoholism and addiction , glaucoma and myopia, compulsive eating and obesity, makes this drug a target for further studies in order to obtain a better efficacy and the same therapeutic indication. This literature review aimed to glean important information about this drug, seeking research data in the Virtual Health Library (VHL), indexed in LILACS and SciELO, Bireme ScholarGoogle and CAPES Portal database. Several studies that confirmed the action of topiramate, which is used for inclusion and exclusion criteria for this study were found. Review articles and clinical trials have shown that topiramate is a drug that acts on epilepsy, obesity and alcoholism. Therefore, topiramate is an innovative drug last generation that still needs a lot of study to understand the whole mechanism on various health conditions.

Keywords: anticonvulsant, alcoholism, glaucoma, glutamate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química do topiramato -----	19
Figura 2. Principais efeitos secundários do topiramato a nível ocular -----	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resposta ao tratamento com topiramato em crianças com epilepsia parcial--28

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

(AC) – Anidrase Carbônica

(AMPA) - *α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato*

(BVS) – *Bibliotecas Vituais em Saúde*

(DAEs) – Drogas antiepilépticas

(FDA) – *Food and Drug Administration*

(GABA) – ácido γ -amino butírico

(MS) - Ministério da Saúde

(NMDA) - N-metil-D-aspartato

(OMS) – *Organização Mundial de Saúde*

(PIO) – Pressão Intraocular

(SAA) – Síndrome de Abstinência de Álcool

(SDA) – Síndrome de Dependência de Álcool

(SNC) – Sistema Nervoso Central

(TOP)- Topiramato

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos específicos	15
3. METODOLOGIA	16
3.1 Etapas da revisão integrativa	17
3.1.1 Estabelecimento do problema e questão da revisão integrativa	17
3.1.2 Definição dos critérios de inclusão e exclusão de busca da literatura.....	17
3.1.3 Categorização dos estudos	18
3.1.4 Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa	18
3.1.5 Discussão e interpretação dos resultados	18
3.2 Critérios de inclusão	19
3.3 Critérios de exclusão	19
4. REFERENCIAL TEÓRICO	20
4.1 Topiramato	20
4.2 Mecanismo de ação	21
4.2.1 Receptores Gabaérgicos	22
4.2.2 Anidrase Carbônica	23
4.2.2.1 Acidose metabólica associada com nefrolitíase	24
4.2.3 Atividade do glutamato	24
4.3 Farmacocinética	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1 Topiramato durante as crises epilépticas	27
5.2 Alcoolismo e síndrome da dependência de álcool	29
5.3 Glaucoma e miopização aguda versus topiramato	32
5.4 Topiramato no tratamento da obesidade e transtorno compulsivo alimentar....	35

5.5 Categorização das amostras.....	37
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma síndrome cerebral crônica de diversas etiologias, caracterizada por manifestações recorrentes clinicamente diversificadas, entre as quais figuram as convulsões. Uma correta caracterização clínica de epilepsia e classificação das crises epiléticas orienta racionalmente o tratamento. A maioria dos pacientes com crises não obtém remissão espontânea de sinais e sintomas. Logo, os antiepiléticos são prescritos para prevenir a recorrência de crises. O propósito do tratamento é propiciar melhor qualidade de vida para o paciente, com melhor controle das crises e o mínimo de efeitos adversos (ANVISA, 2010).

Existe um medicamento com mecanismo de ação complexo que apresenta reconhecida efetividade clínica na epilepsia e enxaqueca, tendo sido estudado também para o tratamento de transtornos relacionados à ansiedade, à compulsividade e abuso de drogas. O topiramato tem sido considerado como a mais promissora entre as novas alternativas farmacológicas para o alcoolismo apesar de ainda ser necessário determinar a dose terapêutica e o tempo apropriado de tratamento (ALMEIDA, 2012).

Essa síndrome neurológica comum, tendo alta prevalência mundial, é estimada entre 0,4 a 2% da população em geral. Países em desenvolvimento são os que aparentemente apresentam taxas mais elevadas de crises epiléticas, isto refletindo possivelmente uma maior exposição aos fatores de risco associados à epilepsia. No Brasil, apesar da falta de estudos epidemiológicos adequados envolvendo diferentes regiões sócio econômicas, supõe-se que algo em torno de 1 a 2% da população em geral esteja sendo acometida por algumas das formas de epilepsia (RIGATTI, 1999).

Apesar do indiscutível benefício à expansão do arsenal farmacológico para o tratamento da epilepsia, esta pode dificultar a escolha do fármaco mais adequado para cada paciente. Considerando a experiência clínica limitada com esses novos agentes, o conhecimento preciso sobre o mecanismo de ação de cada um deles pode ser importante critério de escolha da terapia adequada (OLIVEIRA, 2010).

Inicialmente, o topiramato foi sintetizado como um potencial antidiabético, ao promover a inibição da gliconeogênese através do bloqueio da enzima frutose-1,6-bisfosfatase. A sua estrutura química é similar à da acetazolamida, que por sua vez tem importantes propriedades anticonvulsivantes. Essa característica possibilitou a

realização de novos estudos visando investigar sua eficácia como anticonvulsivante, classificado com monossacarídeo sulfamato substituído (JOHNSON, 2004).

O topiramato tem sido promissor como medicamento antiepiléptico, e vários estudos recentes têm relatado suas ações neuroestabilizadora em vários receptores e canais iônicos. Esse fármaco também pode ser usado como estabilizador de humor no transtorno bipolar, para o tratamento da perda de peso em pacientes com ansiedade, como analgésico na neuropatia diabética e para o tratamento profilático das migrâneas (dor de cabeça aguda), entre outros usos terapêuticos. Considerado um dos novos fármacos mais efetivos para o tratamento de pacientes com epilepsia refratária e comprometimentos cognitivos de leves a moderados têm sido relacionado com seus principais efeitos adversos, síndrome depressiva, dor neuropática e obesidade, em detrimento de seu uso para o controle da epilepsia (TORRES, 2011).

Essa substância pode ser uma opção segura e efetiva em decorrência de sua ação nos sistemas gabaérgico e glutamatérgico. Atua como um antagonista dos efeitos do álcool sobre o sistema de recompensa cerebral ao inibir a liberação de dopamina no sistema mesocorticolímbico. É um derivado de monossacarídeo enantiômero D -frutose, com estrutura química diferente de outras drogas antiepilépticas (TORRES, 2011).

Esse age bloqueando os canais de sódio voltagem-dependente, antagonizando os receptores de glutamato e inibindo a enzima anidrase carbônica, tendo o mínimo de interação com outros anticonvulsivantes (ALMEIDA, 2012). Apresenta assim um largo espectro de eficácia (ANVISA, 2010).

Diversos relatos têm sido publicados relacionando o topiramato a efeitos secundários patológicos, tanto em adultos quanto em crianças, evidenciados no primeiro mês de tratamento. Entre os efeitos adversos sistêmicos estão: anorexia, perturbações do humor, nefrolitíase, acidose metabólica e redução da função hepática. Os achados oftalmológicos, apesar de incomuns, englobam uma síndrome composta por glaucoma secundário de ângulo fechado e miopia aguda (SGROTT, 2011).

Há 3 tipos de comprimidos de topiramato, cada um contendo uma quantidade diferente. Os comprimidos são circulares e amarelos, podendo ser de 25 mg, 50 mg e 100mg. A dose diária recomendada para crianças é de 5 a 9 mg/kg, dividida em duas tomadas. O tratamento deve ser iniciado com 25 mg (ou menos, baseado na faixa de 1 a 3mg/kg/dia) a intervalos de uma ou duas semanas, até alcançar uma resposta clínica ótima. Já para adultos, o tratamento deve ser iniciado com 25 mg, administrado à noite, por uma semana. Então, a dose deve ser aumentada em 25 ou 50 mg ao dia, a intervalos

de uma ou duas semanas, dividida em duas tomadas. Se o paciente for incapaz de tolerar o esquema de tratamento, aumentos menores ou intervalos mais longos entre os aumentos da dose podem ser usados. Apresenta como nomes comerciais, Amato, Topamax, Toptil, entre outros (MARTINS, 2013).

A importância de demonstrar o trabalho sobre o topiramato, é a capacidade de contribuir com mais estudos específicos sobre esse medicamento, enriquecendo a literatura a cerca dos seus usos clínicos e os riscos trazidos a saúde com seu uso inadequado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão integrativa sobre os usos clínicos do topiramato, promovendo um melhor estudo desse fármaco.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Identificar os mecanismos de ação do topiramato;

2.2.2 Analisar as possíveis indicações terapêuticas desse fármaco;

2.2.3 Compilar dados importantes sobre seus efeitos adversos e consequências do uso frequente;

2.2.4 Contribuir para melhor uso do topiramato.

3 METODOLOGIA

Nesta revisão integrativa da literatura, buscou-se identificar em artigos, revistas e livros critérios de classificação dos efeitos farmacológicos do topiramato. Levando em consideração alguns questionamentos: Porque o topiramato está sendo bastante utilizado? Estudos em relação aos seus usos clínicos?

De acordo com Broome (2012), a construção de um conceito requer um trabalho de reconhecimento na área, bem como a identificação de quais as questões que permanecem sem resposta.

Em virtude da quantidade crescente e da complexidade de informações na área da saúde, tornou-se imprescindível o desenvolvimento de artifícios, no contexto da pesquisa baseada em evidências, capazes de delimitar etapas metodológicas mais concisas e com vistas a propiciar, aos profissionais, melhor utilização das evidências elucidadas em inúmeros estudos. Nesse cenário, a revisão integrativa emerge como uma metodologia que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (SOUSA et al., 2010).

Nesses estudos selecionamos a revisão integrativa, na qual inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, e permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO 2008).

De acordo com a concepção de Mendes; Rossi e Galvão (2008), a revisão integrativa proporciona aos profissionais de saúde dados relevantes de um determinado assunto, em diferentes lugares e momentos, mantendo-os atualizados e facilitando as mudanças na prática clínica como consequência da pesquisa.

Esse tipo de revisão para Pompeo, et al. (2009) é um método mais amplo, pois permite incluir literatura teórica e empírica bem como estudos com diferentes abordagens metodológicas (quantitativa e qualitativa). E tem como principal finalidade reunir e sintetizar os estudos realizados sobre um determinado assunto, construindo uma conclusão, a partir dos resultados evidenciados em cada estudo, mas que investiguem problemas idênticos ou similares. Os estudos incluídos na revisão são analisados de forma sistemática em relação aos seus objetivos, materiais e métodos, permitindo que o leitor analise o conhecimento pré-existente sobre o tema investigado.

Foram utilizados artigos em inglês, espanhol e português. Abordaram-se os seguintes assuntos relacionados ao uso do topiramato: mecanismos de ação, farmacocinética, tratamento das crises epiléticas, tratamento do alcoolismo, glaucoma de ângulo fechado e obesidade. Foram buscadas as teorias e hipóteses associadas ao uso desse medicamento no tratamento dessas enfermidades ou aparecimento de efeitos indesejáveis com seu uso.

Utilizaram-se as seguintes etapas percorridas:

3.1 Etapas da revisão integrativa

3.1.1 Estabelecimento do problema e a questão da revisão integrativa

Trata-se do primeiro passo e de suma importância para o desenvolvimento total da revisão. A primeira fase consiste na elaboração da questão de pesquisa do tema delimitado para a construção da revisão integrativa e, posteriormente, a definição das palavras-chave para a estratégia de busca dos estudos.

3.1.2. Definição dos critérios de inclusão e exclusão de busca na literatura (Amostragem)

O elemento chave para a realização adequada de uma revisão integrativa é a busca exaustiva da literatura. O processo de busca inclui artigos publicados em periódicos, pesquisas em bases de dados, consulta à lista de referências bibliográficas, teses, dissertações e livros-texto (POMPEO; ROSSI; GALVÃO 2009).

Esta etapa está intimamente atrelada à anterior, uma vez que a abrangência do assunto a ser estudado determina o procedimento de amostragem, ou seja, quanto mais amplo for o objetivo da revisão.

3.1.3 Categorização dos estudos

Para Pompeo, Rossi, Galvão (2009) esta fase envolve a elaboração ou a utilização de um instrumento de coleta de dados já validado, que tem como objetivo extrair as informações chaves de cada artigo selecionado.

3.1.4 Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa

De acordo com Pompeo, Rossi, Galvão (2009), a fase de análise da qualidade das pesquisas primárias incluídas em uma revisão integrativa é uma atividade complexa, exigindo tempo e conhecimento do pesquisador. Nesta fase, os artigos selecionados são analisados criticamente em relação aos critérios de autenticidade, qualidade metodológica, importância das informações e representatividade.

3.1.5 Discussão e interpretação dos resultados

Esta fase é análoga à discussão de resultados em estudos primários. Consiste na comparação dos dados evidenciados nos artigos incluídos na revisão integrativa com o conhecimento teórico (POMPEO; ROSSI; GALVÃO 2009).

A categorização, ordenação e sumarização dos resultados podem ser realizadas na forma descritiva, pontuando as questões mais significantes (BROMME, 1993).

O trabalho foi elaborado no intuito de compilar o maior número de informações sobre o Topiramato, em todos seus aspectos como: mecanismos de ação, farmacocinética, tratamento das crises epiléticas, tratamento do alcoolismo, glaucoma de ângulo fechado e obesidade.

Foram priorizados artigos científicos, periódicos eletrônicos e livros, de arquivos clássicos e atuais. Buscou-se as teorias e hipóteses associadas ao uso desse medicamento no tratamento dessas enfermidades ou aparecimento delas com seu uso.

A faixa anual para a pesquisa tendo início em 1993 até o ano de 2014 como também alguns arquivos clássicos que se tornaram imprescindíveis para a construção do trabalho.

Buscaram-se publicações científicas na Bibliotecas Virtuais em Saúde (BVS), indexadas na base de dados LILACS e SciELO, *Bireme*, *ScholarGoogle* e o Portal

CAPES e com os seguintes descritores: Topiramato, Mecanismo de Ação, Indicações Terapêuticas, Obesidade, Anticonvulsivantes, Alcoolismo, Glaucoma, Reações Adversas.

3.2 Critérios de inclusão

Delimita o universo de artigos que retratassem da farmacodinâmica e farmacocinética do topiramato, que estivessem indexadas nas bases de dados supracitadas.

Os dos materiais para estudo, como livros, dissertações, teses, periódicos, serão validados se a publicação estiver de acordo com a pesquisa realizada, se os anos estabelecidos nos critérios, estão sendo obedecidos, exceto os artigos clássicos que complementam o trabalho de uma maneira mais refinada. Dando uma atenção especial as fontes dos materiais confirmando que possuem credibilidade para que o estudo se mostre fidedigno.

3.3 Critérios de exclusão

Como critério de exclusão optou-se por não utilizar estudos incompletos e artigos que não estejam disponíveis na íntegra *on-line* e trabalhos anteriores ao ano 1993. Os materiais que não atendam aos requisitos básicos não serão avaliados para o trabalho de conclusão de curso.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Topiramato

Topiramato ou 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- α -D-frutopiranosose sulfamato, de fórmula empírica $C_{12}H_{21}NO_8S$ (figura 1), um derivado da D-frutose, inicialmente foi descoberto com uma ação hipoglicemiante, porém com estrutura química diferente de outras drogas antiepilépticas, tendo uma estrutura semelhante aos fármacos do grupo sulfonamidas (LIN, 2011). Abaixo, segue a descrição ilustrativa da estrutura química do fármaco estudado.

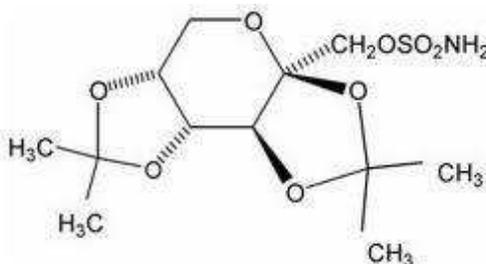


Figura 1: Estrutura Química do Topiramato.

Fonte: www.drugs.com/googleimagens2014

Este foi desenvolvido nos anos 1990 pelos laboratórios *Johnson&Johnson*[®], os quais patentearam este princípio ativo, elaborando o medicamento de referência Topamax[®]. Sua patente foi quebrada em setembro de 2006 pela *US Food and Drug Administration* (FDA), sendo então aprovada a formulação genérica de topiramato nas dosagens de 25 mg, 50 mg e 100 mg (KRUPP, 2012).

A terapia combinada de topiramato com outros fármacos antiepilépticos indicou que o mesmo foi eficiente em prevenir a neurodegeneração nos córtices entorrinal ventral e hipocampal quando combinado com diazepam, mas não foi eficiente em retardar a ocorrência e frequência de crises motoras espontâneas e recorrentes (LIN, 2011)

O início do tratamento deve começar com 25 a 50 mg à noite por uma semana. Subsequentemente, em intervalos semanais ou quinzenais, assim a dose será aumentada até 25 a 50 mg por dia, em duas doses divididas. A dose eficaz mínima é de 200 mg por dia e a dose de manutenção é de 200 a 400 mg por dia. Alguns pacientes podem necessitar de doses de até 1.600 mg por dia (RIVEROL, 2009)

A efetividade do topiramato como monoterapia em adultos e em crianças de 6 anos de idade e mais velhos com epilepsia recentemente diagnosticada foi estabelecida em quatro estudos randomizados, duplo-cego e paralelos. Um estudo foi conduzido em 487 pacientes (6 a 83 anos de idade) que tiveram um diagnóstico novo de epilepsia (de início parcial ou generalizado) ou um diagnóstico de epilepsia recorrente enquanto não estavam fazendo uso de drogas antiepilépticas (DAEs) (BRASIL, 2003).

4.2 Mecanismos de ação

Atualmente, discute-se que o topiramato possui múltiplos mecanismos de ação, ainda não bem esclarecidos. Os mais estudados são: o bloqueio dos canais de sódio, com isso reduzindo a duração de descargas epiléticas e a ativação dessa corrente, frequência e o número de potenciais de ação gerado em cada descarga; a potencialização da inibição pelo GABA, mediada com atuação sobre receptores gabaérgicos; 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 antiepiléptica de amplo espectro (LIN, 2011).

O topiramato inibe a atividade da anidrase carbônica (AC), mais especificamente as isoenzimas II e IV (RIGOULOT, 2003). Nos trabalhos de SUN e ALKON (2002), foi demonstrado que ativadores da anidrase carbônica fazem com que haja um aumento no efluxo de HCO_3^- (bicarbonato) nos receptores gabaérgicos, de forma a fazer com que o mecanismo inibitório que ocorre normalmente devido à entrada de cloro (hiperpolarização), se torne excitatório (despolarização). A inibição da anidrase carbônica pelo topiramato faz com que haja um aumento da ação gabaérgica (PERRENOUD, 2008).

O topiramato está licenciado no Brasil desde 1997, sendo indicado para o tratamento de epilepsias tanto em monoterapia quanto como terapia adjuntiva (PERRENOUD, 2008).

4.2.1 Receptores Gabaérgicos

O GABA é um aminoácido neutro, sendo o mais importante neurotransmissor inibitório das vias supraespinhais no SNC. Os fármacos que modulam os receptores de GABA afetam a reatividade e a atenção, a formação da memória, a ansiedade, o sono e o tônus muscular (STUART; CHOU; STRICHRARTZ, 2013).

Como a sua molécula é extremamente hidrossolúvel, isso impede a sua passagem pela barreira hematoencefálica, desse modo o GABA utilizado pelos neurônios centrais precisa ser sintetizado ao nível local. A matéria-prima para a sua síntese é o glutamato, aminoácido usado também como neurotransmissor central. A ação gabaérgica é rapidamente terminada por um sistema de captação sódio-dependente, altamente específico e de alta afinidade, localizado tanto nos terminais nervosos pré-sinápticos quanto nas células gliais (SILVA, 2012).

O GABA medeia seus efeitos neurofisiológicos através de sua ligação a receptores, sendo de dois tipos, ionotrópicos e metabotrópicos. Os receptores de GABA ionotrópicos ($GABA_a$ e $GABA_c$) consistem em proteínas de membrana de múltiplas subunidades que se ligam ao GABA e que abrem um canal iônico de cloreto intrínseco. Os receptores de GABA metabotrópicos ($GABA_b$) são receptores heterodiméricos acoplados à proteína G que afetam as correntes iônicas neuronais através de segundos mensageiros (STUART; CHOU; STRICHRARTZ, 2013).

Esse neurotransmissor exerce suas funções fisiológicas através da interação com duas classes de receptores, designados $GABA_a$ e $GABA_b$. Ambos os tipos de receptores gabaérgicos coexistem em muitas áreas cerebrais. No entanto, em certas regiões existe uma predominância de um tipo sobre o outro. Esses podem ser diferenciados tanto farmacologicamente quanto fisiologicamente. Os tipo $GABA_b$ são minoritários nos vertebrados, são encontrados tanto pré quanto pós-sinápticamente. Os pós-sinápticos parecem ser localizados, sobretudo em dendritos, e sua ativação gera potenciais inibitórios resultantes de um aumento de condutância para efluxo de potássio, no hipocampo. Esse receptor opera acoplado a proteína G regulatória, gerando os seguintes

efeitos: abertura de canais de potássio adjacentes, inibição da adenilato ciclase, fechamento de canais de cálcio voltagem-dependente e estimulação da fosfolipase A₂. Eles possuem uma homologia estrutural muito alta com o receptor de cálcio, que se encontra normalmente na paratireóide e em várias regiões cerebrais. Foi recentemente documentado que podem funcionar como sensores de cálcio, na medida em que a presença desse íon potencializa as respostas desses receptores ao próprio GABA (SILVA, 2012).

Os receptores GABA_c exibem propriedades farmacológicas distintas, que diferem daquelas da maioria dos receptores GABA_a. No momento atual, não existe nenhum fármaco disponível dirigido para os receptores GABA_c (STUART; CHOU; STRICHRARTZ, 2013).

De acordo com Silva (2012), o principal tipo de receptor gabaérgico é o GABA_a, a estrutura molecular e as interações funcionais dos receptores GABA_a são extremamente complicadas. Tais receptores são constituídos de um complexo protéico pentamérico que forma um canal central que promove um influxo celular de cloreto. Devido a essa complexibilidade estrutural, a função de receptores GABA_a pode ser modificada por vários fármacos. O controle do tônus inibitório gabaérgico por fármacos é largamente utilizado terapêuticamente. Drogas que potencializam esse tônus podem funcionar como anticonvulsivante, como é o caso do topiramato.

4.2.2 Anidrase Carbônica

A anidrase carbônica (AC) é encontrada, sobretudo, em células do túbulo proximal tanto no citoplasma quanto nas membranas apical basolateral. No espaço intracelular, essa enzima catalisa a reação:



De acordo com Silva (2012), ocorre uma dissociação em H⁺ e HCO₃⁻. O íon hidrogênio é secretado para a luz do tubular, em troca do sódio. Na luz tubular, o H⁺ reage com o HCO₃⁻, resultando na formação de H₂CO₃, que se dissocia em CO₂ e H₂O na presença da anidrase carbônica localizada na orla da escova da célula tubular

proximal. O CO_2 por ser lipofílico, rapidamente se difunde para o interior da célula, reagindo com água. O resultado final é a reabsorção tubular de bicarbonato de sódio e água. Os inibidores da AC disponíveis para uso clínico inibem tanto a enzima citossólica quanto a ligada à membrana tubular.

4.2.2.1 Acidose metabólica associada com nefrolitíase

A acidose metabólica é uma acidez excessiva do sangue caracterizada por uma concentração anormalmente baixa de bicarbonato no sangue. Quando um aumento do ácido ultrapassa o sistema de amortecimento do pH do corpo, o sangue pode se tornar ácido. Quando o pH do sangue diminui, a respiração torna-se mais profunda e mais acelerada, porque o corpo tenta libertar o sangue do excesso de ácido diminuindo o volume do anidrido carbônico (MERCK, 2013).

A acidose metabólica é provavelmente devido ao efeito inibitório da anidrase carbônica de topiramato, o que aumenta o bicarbonato perdido na urina, e, conseqüentemente, diminui os níveis séricos de CO_2 (MOTENEGRO, 2000).

A combinação de topiramato e dieta cetogênica ou acetazolamida é contraindicada, não só porque o aumento do risco de acidose metabólica, mas pode aumentar a ocorrência de nefrolitíase. Até 1,5% dos doentes tratados com topiramato apresenta nefrolitíase por ação inibidora da anidrase carbônica. É mais regular em mulheres e em pacientes com cálculos renais familiares ou hipercalcúria ou história pessoal. Pelo mesmo mecanismo de ação de topiramato, existem doentes que desenvolveram acidose metabólica com reduções ligeiras ou moderadas do bicarbonato, normalmente no início do tratamento (RIVEROL, 2009).

4.2.3 Atividade do glutamato

O glutamato parece desempenhar papel importante na diagramação dos circuitos neuronais e nos processos de memória e aprendizado. O glutamato é liberado por exocitose das vesículas contendo o transmissor através de um processo dependente de cálcio. O glutamato é removido da fenda sináptica por transportadores de recaptação do

glutamato, que estão localizados nas terminações nervosas pré-sinápticas e nas membranas plasmáticas das células gliais (STUART; CHOU; STRICHRARTZ, 2013).

Segundo Silva (2012), as ações do glutamato no SNC são mediadas por dois tipos de receptores. Aqueles que desencadeiam respostas celulares após geração de segundos mensageiros, resultantes da ação da fosfolipase C ou da adenilato ciclase funcionalmente acoplada à proteína G regulatória, sendo chamados de metabotrópicos. Os outros tipos de receptores são conhecidos como ionotrópicos por serem constituídos de canais catiônicos seletivos e pertencem à mesma família do receptor GABA_A. Os metabotrópicos se envolvem numa série de efeitos que incluem um aumento de excitabilidade neuronal e modulação da atividade sináptica. Os canais de potássio são um dos alvos preferenciais da modulação por esses receptores.

Os receptores ionotrópicos para o glutamato são divididos em três subtipos: AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato), cainato e NMDA (N-metil-D-aspartato). Estes estão difusamente localizados no SNC.

O subtipo AMPA é encontrado em todo o SNC e localiza-se particularmente no hipocampo e no córtex cerebral, a ativação do receptor de AMPA resulta primariamente no influxo de Na⁺ (bem como em certo efluxo de K⁺), permitindo que esses receptores regulem a despolarização pós-sináptica excitatória rápida nas sinapses glutamatérgicas. E os do tipo cainato são expressos em todo o SNC, sendo encontrados particularmente no hipocampo e no cerebelo, seguindo o exemplo dos receptores de AMPA, os receptores de cainato permitem o influxo de Na⁺ e o efluxo de K⁺ através de canais que possuem uma cinética rápida de ativação e desativação. O subtipo NMDA é expresso primariamente no hipocampo, no córtex cerebral e na medula espinal. A ativação do receptor NMDA, que exige a ligação simultânea de glutamato e glicina, abre um canal que permite o efluxo de K⁺, bem como o influxo de Na⁺ e Ca²⁺ (STUART; CHOU; STRICHRARTZ, 2013).

O NMDA é o mais estudado. Os receptores do tipo AMPA e cainato diferem consideravelmente do receptor tipo NMDA no que concerne à susceptibilidade aos antagonistas. Como até recentemente inexistiam antagonistas que distinguíssem entre os receptores tipo cainato e AMPA, esses ainda são frequentemente referidos na literatura como receptores não NMDA (SILVA, 2012).

4.3 Farmacocinética

Segundo Lin (2011), o topiramato foi identificado em estudos pré-clínicos como uma droga antiepiléptica com perfil semelhante ao da fenitoína e carbamazepina, com baixa neurotoxicidade e longa duração de ação. Estudos clínicos demonstraram-se sua absorção rápida e completa, boa biodisponibilidade oral e uma meia-vida plasmática prolongada de aproximadamente 20 horas. Em virtude de seus múltiplos mecanismos de ação com função neuroestabilizadora, muitos de seus efeitos psicofarmacológicos ainda estão sendo discutidos.

A absorção desse medicamento quando administrado por via oral é rápida e quase completa em ambas as doses única e múltipla, atingindo uma concentração máxima (C_{max}) no plasma após 2 horas, retardando um pouco de absorção com a ingestão concomitante de alimentos. Sua biodisponibilidade pode chegar a ser de 80-90%. As concentrações plasmáticas aumentam em proporção com a dose administrada, fato demonstra uma cinética linear da droga. Esta é rapidamente absorvida com uma farmacocinética linear, apresentando uma meia-vida prolongada (SAAVEDRA, 2008)

O seu volume de distribuição é de 0,6-0,8/L. A ligação a proteínas do plasma é inferior a 15%, ou seja, uma baixa ligação a proteínas e uma percentagem maior dos eritrócitos, o que faz com que a concentração de plasma seja menor do que a concentração no sangue total. Menos de 20% é metabolizado no fígado por hidroxilação, glicuronidação e por hidrólise, dando origem a seis metabólitos. Os 80% da droga administrada é excretada na urina, sem ser modificado. Assim a meia-vida é de 7 e 12 horas para crianças entre os 4 e os 17 anos e 20 a 30 horas para adultos (cerca de 21 horas, é atingido um nível estável de plasma entre 4 e 8 dias). Esse fármaco atravessa a barreira hematoencefálica e penetra no SNC (SAAVEDRA, 2008).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Topiramato durante as crises epiléticas

Segundo Oliveira (2010), estudos sugerem o envolvimento do sistema gabaérgico e/ou a propagação da epilepsia humana. Esse sistema tem como neurotransmissor o ácido amino γ -amino butírico (GABA), um importante neurotransmissor inibitório cerebral. A estimulação inibitória induzida pelo GABA ocorre através da ativação de muitas vias gabaérgicas diferentes do sistema nervoso central. O sistema glutaminérgico tem como neurotransmissor o glutamato, que, juntamente com o aspartato, é um dos mais abundantes neurotransmissores excitatórios extremamente potentes sobre os neurônios, em virtude de todas as regiões do SNC. Devido a suas altas concentrações e larga distribuição estes aminoácidos influenciam todas as funções do SNC. Podem contribuir para anormalidade associadas com a epilepsia.

As epilepsias caracterizam-se por alterações crônicas, recorrentes e paroxísticas na função das áreas corticais e subcorticais envolvidas. No entanto, considerada o evento mais comum na infância e se classifica em segundo lugar entre as doenças neurológicas, precedida apenas pela subnormalidades mentais. Dessa forma, muitas crises epiléticas manifestam-se através de alterações sensitivas, emocionais ou cognitivas. O evento mais perigoso de alguns quadros de epilepsia é a crise epilética, estando associada à atividade simultânea e repetitiva de um grupamento neuronal do córtex cerebral e estruturas hipocampais, cuja distribuição anatômica e duração de sua atividade determinam a natureza da crise (PORTO, 2007).

Cada síndrome epilética pode ter diferentes tipos de crises, mas é a própria que determina o prognóstico, se há tratamento ou não, a agressividade do presente, a necessidade de estudos de neuroimagens. A ILAE é a organização internacional responsável pela definição e classificação dos diferentes tipos de crises epiléticas (GUILHOTO, 2009).

As novas drogas antiepiléticas foram desenvolvidas com o objetivo de evitar o surgimento de novas crises convulsivas. O paradoxo atual é que, mesmo quando o fazem, não parece alterar o prognóstico da doença, exceto em circunstâncias muito específicas. Crianças com epilepsia fazendo uso regular de drogas antiepiléticas, em monoterapia, evoluem em 75% dos casos com controle completo das crises (Tabela 1).

No entanto, os 25% restantes dependem de politerapia, com seus conhecidos riscos, ou de novas drogas antiepilépticas para melhorar a eficácia desse controle (ROCHA, 2001).

Tabela 3. Resposta ao tratamento com TPM.

Paciente	Nº crises antes/ mês	Nº crises depois/ mês	Controle
1	120	zero	100%
2	4	1	75%
3	90	>90	piora
4	20	1	95%
5	300	120	60%
6	4	>4	piora
7	90	12	recidiva após 1 mês
8	8	1	87,5%
9	4	1	75%
10	120	120	inalterado
11	90	1	99%

Tabela1: Resposta ao tratamento com Topiramato em crianças com epilepsia parcial.

Fonte: Rocha, 2001

5.2 Alcoolismo e síndrome da dependência de álcool

O uso desapropriado de bebidas alcoólicas representa um sério problema de saúde pública em todo o mundo, o que tem provocado inúmeras investigações buscando uma melhor compreensão dos problemas relacionados ao consumo de etanol e das suas formas de tratamento. Sabendo-se que cerca da metade dos pacientes com Síndrome de Dependência ao Álcool (SDA) recaem após curto período de desintoxicação e que estudos em neurociências estão implicando novos sistemas de neurotransmissores, tais como os envolvidos com estruturas mesocorticolímbicas na sua fisiopatologia, o desenvolvimento de novos modelos farmacológicos de tratamento tem-se tornado área de interesse crescente em todo o mundo (ALMEIDA; SOUTO, 2012)

Os avanços da neurociência têm impulsionado o desenvolvimento do interesse clínico e científico na descoberta de intervenções farmacológicas para tratar a SDA, um sério problema de saúde pública que acomete cerca de 11,2% da população adulta brasileira (CARLINI, 2002).

A administração crônica de álcool induz alterações de neuroadaptação do SNC, conhecidas como *down-regulation* (dessensibilização ou subsensibilidade) e *up-regulation* (supersensibilidade ou hipersensibilidade). Esses fenômenos neuroquímicos são responsáveis pela manifestação clínica dos sintomas da SDA. No sistema gabaérgico, o fenômeno de *down-regulation* dos receptores GABA está associado à redução do influxo de íons cloreto e, conseqüentemente, a uma diminuição da ação inibitória desse sistema sob a forma de ansiedade e excitabilidade do SNC e do sistema periférico (CASTRO; COUZI 2006).

Segundo Almeida e Souto (2012), o topiramato passou a ser testado no tratamento do alcoolismo mais recentemente e ainda estão aguardando aprovação para tal finalidade. O topiramato tem sido considerado como a mais promissora entre as novas drogas para o alcoolismo apesar de ainda ser necessário determinar a dose terapêutica e o tempo apropriado de tratamento.

Em um estudo, no qual o grupo tratado com topiramato apresentou uma proporção significativamente maior de indivíduos abstinentes, comparado ao grupo placebo, após quatro semanas (67,3% vs. 42,6%) e 8 semanas de tratamento (61,5% vs. 31,5%). No entanto, transcorridas as 12 semanas, a diferença deixou de ser estatisticamente significativa (46,2% vs. 27,8%). Entre esses grupos, diferenças também

foram observadas para outras medidas: (a) tempo para a primeira recaída (7,8 e 5 semanas, respectivamente); (b) duração do período de abstinência (8,2 e 5,6 semanas, respectivamente) e (c) número de semanas de consumo pesado de álcool (3,4 e 5,9 semanas, respectivamente). Conforme os autores, uma explicação plausível para as diferenças observadas entre o topiramato e naltrexona seja a amplitude de ação do topiramato, que atua sobre a redução da impulsividade, ansiedade e mudanças no humor vigente na situação de abstinência alcoólica (BALTIERI et al., 2014).

Esse medicamento é um antagonista do receptor AMPA de glutamato, que reduz a propriedade de reforço positivo relacionada ao consumo de etanol. Jonhson et al. (2003) demonstraram, em estudo duplo-cego e controlado com placebo, a eficácia do topiramato em pacientes dependentes de álcool, em termos de taxas de abstinência, redução da fissura e diminuição dos níveis séricos de gama-glutamil transpeptidase sérica (GGT).

Dessa forma, o topiramato reduz dias de ingestão elevada, aumento de dias de abstinência e melhora nos níveis de γ -GT (glutamil tranferase) em pacientes com essa dependência. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer dose ótima e utilidade em diferentes subtipos de alcoolismo (ARBAIZAR, 2010).

As dificuldades em estabelecer um tratamento farmacológico mais eficaz para a síndrome de abstinência de álcool (SAA) estão ligados a um, ainda incompleto, entendimento do funcionamento de neurotransmissores ligados a dependência e síndrome de abstinência de álcool (LARANJEIRA, 2000):

- *SAA e monoaminas*: os sinais e sintomas estão relacionados à alteração dos níveis de dopamina e noradrenalina. A hiperestimulação adrenérgica, que pode ser intensa na SAA, deve-se a uma redução da atividade de adrenoreceptores inibitórios pré-sinápticos do subtipo α_2 , um fenômeno conhecido com down –regulation.
- *SAA e aminoácidos neurotransmissores*: o etanol atua como um antagonista dos receptores NMDA, um receptor do tipo excitatório do SNC. O consumo crônico de bebidas alcoólicas provoca um aumento na densidade desses receptores. Nessa síndrome há uma hipoatividade gabérgica, os receptores GABA_a tem uma atividade inibitória, e a medida que deixam de exercer sua atividade durante a SAA, há uma estimulação do SNC.

- *SAA e canais de cálcio*: Há uma alteração nos canais de cálcio do tipo L, um dos canais mais conhecidos. A ação desses íons nos terminais nervosos é de fundamental para a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica.

De acordo com Baltieri et al. (2014), embora o emprego de topiramato ainda não tenha sido aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sua ação farmacológica sugere que seja uma alternativa eficaz para o tratamento do alcoolismo, possibilitando maior adesão do paciente não só ao tratamento farmacológico, mas a outros tipos de intervenção.

Portanto, em um papel mais ativo de cuidados primários na gestão destes pacientes seriam introduzidos em uma prática clínica na identificação de triagem de um costume de risco e percepção precoce em doentes com dependência de álcool (JOHNSON, 2008).

5.3 Glaucoma e Miopização aguda versus Topiramato

O glaucoma inclui um grupo de condições oculares caracterizado pela perda do campo visual, freqüentemente atribuído a um aumento da pressão intra-ocular. Esse é um problema de saúde pública e uma das mais importantes causas de cegueira no Brasil e no mundo. Nos Estados Unidos, 2,25 milhões de pessoas maiores de 45 anos têm glaucoma. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência de glaucoma no mundo é estimado em 2,4 milhões de casos por ano, e a prevalência de cegueira por glaucoma é de 5,2 milhões de pessoas, representando a terceira causa de cegueira no mundo (SOUZA FILHO, 2003).

O glaucoma de ângulo fechado pode ser primário ou secundário, e este, agudo ou crônico. Devido à diversidade de mecanismos fisiopatológicos relacionados a cada uma dessas entidades, faz-se necessário, além do tratamento do glaucoma, a busca pela identificação de sua etiologia, a fim de ser tomada melhor conduta terapêutica para cada caso. Enquanto, o glaucoma primário de ângulo fechado é mais frequente entre pacientes femininos, idosos e asiáticos, o glaucoma secundário não apresenta predileção por população específica, já que pode ser desencadeado por inúmeras situações distintas, como traumatismos, associação com anomalias congênitas e uso de determinadas medicações, entre outras (BRANDÃO, 2009).

A miopia aguda (Figura 2) e o glaucoma de ângulo fechado são considerados efeitos adversos graves do uso de topiramato, sendo reversíveis com a descontinuação do uso deste medicamento. A elevação da pressão intraocular geralmente ocorre após duas semanas do início da terapia. É conhecido o fato de que a elevação aguda da pressão intra-ocular por períodos prolongados, qualquer que seja sua etiologia, leva a um dano severo e irreversível do nervo óptico. Uma hipótese sugerida para o surgimento do glaucoma seria uma ação diminuída do fármaco sobre o inibidor da anidrase carbônica ou um efeito mediado por prostaglandina (MARCON, 2008).

A etiologia do processo é um edema do corpo ciliar com conseqüente deslocamento anterior do diafragma irido-cristaliniano, câmara anterior rasa e fechamento do seio camerular sem bloqueio pupilar. Os sinais e sintomas ocorrem tipicamente durante o primeiro mês de tratamento, e incluem decréscimo na acuidade visual, dor ocular, estreitamento da câmara anterior, hiperemia e aumento da pressão intra-ocular. Pode ocorrer também diplopia (visão dupla) e nistagmo (STANGLER; PRIETSCH; B. FILHO, 2007).

Segundo Quagliato (2013), de acordo com estudo de caso realizado, a avaliação oftalmológica demonstrou aumento da pressão intra-ocular, a câmara anterior rasa, um edema da córnea moderado e hiperemia conjuntival moderada, sendo os sinais mais frequentemente descritos na literatura. Este quadro clínico é agudo e bilateral, como comumente visto em outros relatórios de glaucoma induzido por topiramato, podendo ocorrer em qualquer idade.

Ao estudar a prevalência de glaucoma agudo entre doentes que tomam topiramato, outros autores descobriram que em pacientes com 25% de miopia exibiram até 8,75 D e 50% destes exibiram efusões supracoroídeo. Eles propuseram que um anterior deslocamento do diafragma cristalino irido poderia ser o causador, mas no nosso caso a pressão intraocular (PIO) foi de 18 em ambos os olhos e no BMA a câmara anterior não apresentaram quaisquer sinais de estreitamento. Este tem sugerido que o medicamento pode provocar uma alteração nos íons sódio e cloreto o que leva a um acúmulo de líquido da lente, o que pode explicar o deslocamento anterior do diafragma e, portanto o cristalino irido miopização. No entanto, alguns dos autores sugerem que a causa pode ser um edema no corpo ciliar, que dá origem a um aumento na curvatura da lente (DORRONSORO et al., 2010).

Segundo Dorrnzoro et al. (2010), há apenas um caso na literatura descrevendo estrias da retina, miopia aguda e pressão intraocular normal associada ao topiramato que também acabou por ser rapidamente reversível.

A seguir apresenta-se uma ilustração do efeito secundário do topiramato a nível ocular, como acontece a miopização.

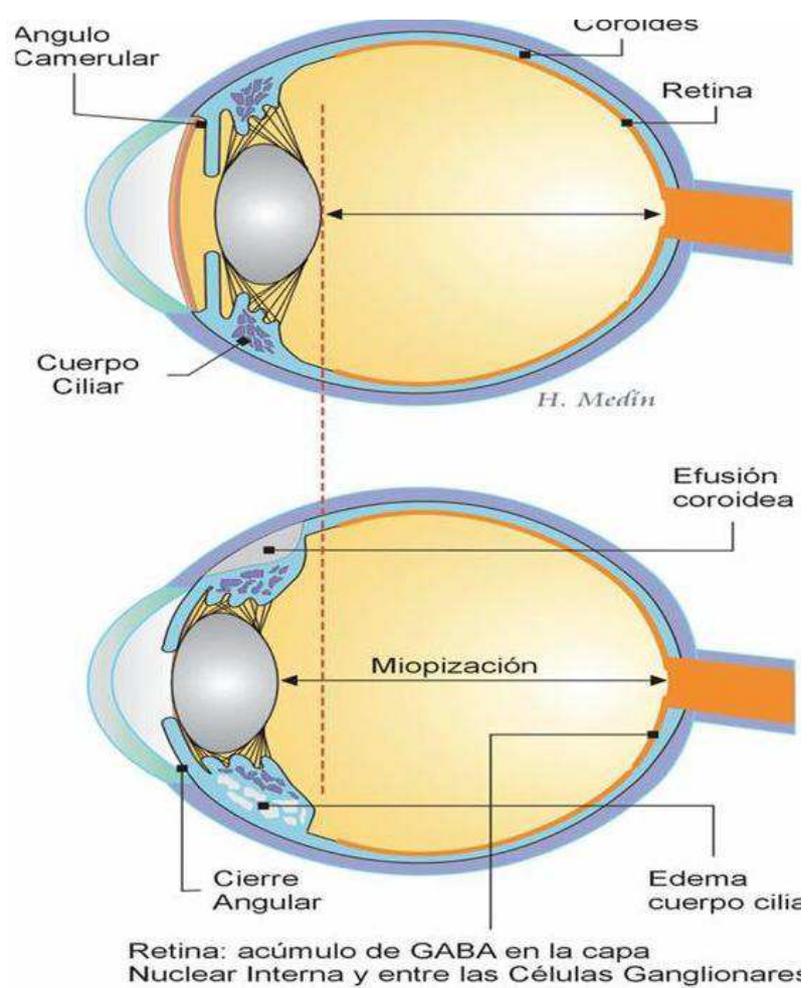


Figura 2: Principais efeitos secundários do topiramato a nível ocular.

Fonte: MEDIN, 2011.

5.4 Topiramato no tratamento da obesidade e transtorno compulsivo alimentar

A compulsão alimentar foi descrita pela primeira vez por *Stunkard* em 1959, como uma forma patológica de hiperfagia que acometia alguns pacientes obesos. Conforme está definida no apêndice da quarta versão do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana (DSM IV – 1995), a expressão no Inglês *Binge Eating* está definida como: Ingestão, em um curto período de tempo (por exemplo, cerca de duas horas), de uma quantidade de comida nitidamente maior do que a maioria das pessoas pode consumir em um período semelhante e em circunstâncias idênticas (COUTINHO, 2006).

Segundo a Organização mundial da saúde (OMS), excesso de peso é definido como acúmulo anormal ou excessivo de gordura, condição considerada como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis e o quinto maior fator de risco de mortalidade no mundo (FAGGIANI, 2011).

O anticonvulsivante mais bem avaliado no tratamento do transtorno compulsivo alimentar foi o topiramato. Os estudos clínicos demonstraram eficácia do topiramato para as seguintes medidas de desfecho: frequência de episódios compulsivos, frequência de dias com compulsão alimentar, gravidade total da doença, IMC (Índice de Massa Corporal) e redução do peso corporal (COUTINHO, 2006).

Um estudo relevante com topiramato, envolvendo 1.289 pacientes, divididos em um grupo medicado com topiramato e outro controle, a redução do peso no tratamento com topiramato foi de 7% a 9,7%, enquanto a perda de peso do grupo-controle se limitou a apenas 1,7%. Uma diferença estatisticamente significativa. Seus efeitos colaterais mais citados foram a parestesia e na área cognitiva uma menor concentração e, conseqüentemente, memória (BERNIK, 2013).

Krupp (2012), explica que o topiramato inicialmente utilizado como estabilizador do humor e no controle da impulsividade apresenta um potencial futuro na promoção da perda de peso e no tratamento do transtorno da compulsão alimentar periódica. Alguns estudos têm indicado que esta perda se refere a algo em torno de 10%, como cita Gebel (2011) em sua publicação. Já Tremblay e colaboradores (2007) referem a uma perda de 5%, sendo maior que a perda com uso de placebo, impactando

no balanço energético do organismo e redução da ingesta alimentar em um período de seis meses.

Alguns estudos no início da década de 2000 comprovaram a eficácia dessa droga em reduzir o peso de pacientes obesos (em doses testadas de 64 até 384 mg/dia), fato anteriormente observado nos ensaios clínicos envolvendo pacientes epiléticos normais e obesos. A eficácia da droga aumentava muito pouco com o aumento das doses a partir de 192 mg por dia, e com o inconveniente de aumento de efeitos adversos. Um ponto interessante observado nesses estudos é a continuação da perda de peso por até mais de um ano de tratamento, sem o platô observado geralmente por volta de seis meses com o uso das demais drogas existentes (PENTEADO, 2011). História pessoal de transtorno depressivo diagnosticado ou sintomas depressivos importantes contra-indica seu uso (VASQUES; MARTINS; AZEVEDO, 2004).

Entretanto este fármaco, apesar de mostrar-se altamente eficaz, o deleitamento 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. Enquanto é conhecido que exerce sua atividade antiepilética pelo bloqueio de canais de sódio e cálcio, potencialização da ação do GABA e inibição da anidrase carbônica, seu mecanismo de ação como agente redutor do peso ainda é desconhecido (FARIA, 2010).

5.5 Categorização das amostras

Nesta revisão integrativa sobre o topiramato foram analisados vários artigos, aproximadamente 57 artigos, onde em sua maioria apresentou uniformidade nas informações. Na maior parte das pesquisas foram identificadas características relacionadas não só a esse medicamento, como também patologias, condições de saúde, tratamentos, sítios de ação, entre outros segmentos.

Apresentaremos uma perspectiva dos estudos avaliados de maneira geral. Dentre os artigos analisados, foi lançada mão de outras ferramentas que complementassem a aprendizagem sobre o assunto abordado, como bases farmacológicas a fim de aprofundar o conhecimento a cerca desse fármaco. Os autores mais citados são: médicos, psicólogos, farmacêuticos e enfermeiros.

Relativo ao local de pesquisa, nos quais foram publicados os artigos incluídos na revisão, aproximadamente 65% dos artigos analisados foram publicados estudos em Universidades e 35% são estudos realizados em clínicas ou hospitais. Quanto à origem da pesquisa, 9% foram publicadas em estudos americanos, 50% em arquivos brasileiros reproduzidos em universidades e 18% em arquivos brasileiros reproduzidos em clínicas/hospitais, aproximadamente 13% são de origem latino-americana e o restante em outras categorias.

Quanto à delimitação da pesquisa destes avaliados, evidenciamos na amostra: artigos de revisão, estudo duplo-cego e randomizados, pesquisa integrativa, revisão narrativa crítica e baseada em evidências.

De acordo com a pesquisa, palavras como topiramato, epilepsia, mecanismo de ação, obesidade, síndrome de abstinência de álcool, alcoolismo, encontram-se de maneira comum nas discussões, começando desde Guerreiro em 1999, um dos autores com relatos mais antigos sobre o topiramato, passando por Cafoira em 2011 e Almeida em 2012, no qual evidenciou o uso principal desse medicamento e afirmando novas pesquisas e estudos utilizando o topiramato em novos tratamentos, como o caso do alcoolismo, baseado em evidências de base no *Medline e Lilacs*.

Tanto esses como outros autores sempre confirmam os mecanismos e indicações do topiramato, como está sendo avaliado nas perspectivas para novos tratamentos. Afirmando assim, que esse se comporta de maneira particular em cada paciente com determinada condição de saúde.

A intervenção do profissional farmacêutico nesse momento é de fundamental importância, onde orientará o uso adequado, posologias apropriadas, associações com outros medicamentos e as condições submetidas desse refletindo na escolha adequada.

De acordo com Lin (2011), o topiramato está sendo usado para tratamentos de epilepsias, como um agente anticonvulsivante, tanto em terapia única como combinada. Segundo os registros do Ministério da saúde (MS), estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5%-1,0% da população e que cerca de 30% dos pacientes sejam recorrentes, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes.

Esse dado entra em sintonia com o que relata Oliveira (2012), no qual relata que aproximadamente apenas a metade a dois terços dos dos pacientes respondem inicialmente a monoterapia. Cerca de 30% dos pacientes não conseguem ter um tratamento adequado com esse tipo de fármaco, e, além disso, seu uso prolongado pode acarretar em risco de morbidade.

Algumas discussões surgem entre diversos autores sobre as evidências clínicas em causas associadas às doenças tratadas com topiramato. Assim como, visões sobre epilepsia, na qual autores como Rocha (2011), afirmam que em crianças a crises parciais reduzem 75% em controle completo, observando melhora no primeiro mês de tratamento, fato semelhante foi referido por Stephen et al. (2000), que estudou 170 pacientes com epilepsia refratária em tratamento, 13 obtiveram paradas nas crises após seis meses de seguimento farmacoterapêutico. Seguindo em concordância, estudos de Soler (2011), nos pacientes avaliados a resposta a crise epiléptica foi rápida, controlando-a dentro de 72 horas após o uso de topiramato.

Em outra visão, Arbaizar (2010), relata que feitos ensaios clínico avaliando o efeito do topiramato sobre o tratamento do alcoolismo, esse foi mais eficaz que o placebo, tanto em medidas objetivas de consumo, tanto como os níveis de γ -GT, assim como nas medidas de consumo autodeclaradas, na porcentagem de dias de consumo pesado e de abstinência.

Pesquisa realizada por Almeida e Souto (2012), baseada em dados da *Medline*, consolidou a ideia de que esse fármaco comparou-se eficaz no tratamento da dependência de álcool em relação ao placebo e naltrexona. A análise estatística dos dados coletados mostrou que o topiramato foi superior ao placebo em relação a: (1) tempo para primeira recaída; (2) período de abstinência; (3) porcentagem de sujeitos em abstinência após quatro e oito semanas. Pesquisadores detectaram que o grupo

topiramato apresentou uma tendência de maior eficácia na prevenção da recaída ao alcoolismo em relação à naltrexona.

Para Maia e Andrade (2012), o topiramato tem sua eficácia cada vez mais comprovada para o tratamento do alcoolismo, porém ainda não foi aprovada sua utilização pela FDA. Esses autores preferem complementar a idéia que esse medicamento pode ser particularmente útil para tratamento de dependentes de álcool e com síndrome de abstinência alcoólica, sendo necessárias mais pesquisas para determinar a dose ideal e o tempo adequado de tratamento.

Como esse fármaco possui vários mecanismos de ação, também estão abertas as possibilidades de efeitos adversos com seu uso. Um dos efeitos mais estudados recentemente são o glaucoma e miopia induzidos por topiramato. Medin (2011) discute que os efeitos secundários oculares têm sido relacionados a alterações que levam ao deslocamento anterior do diafragma da lente e, conseqüentemente, o estreitamento da câmara anterior responsável pela miopização e crise de glaucoma agudo.

Sendo assim, Stangler; Prietsch; B_filho (2007), corroboraram que esses sinais e sintomas aparecem durante o primeiro mês de tratamento e incluem decréscimo da acuidade visual e aumento da pressão intraocular, e o glaucoma agudo primário é mais prevalente na sexta e sétima década.

Donrronzoro et al. (2010), ressalta que possuem autores que descrevem a miopização associada a alta PIO. E além disso, no relato de caso, o aparecimento de sintomas visuais em poucos dias após o início do tratamento. Stangler (2006); e Marcon (2008), concordam que embora existam controvérsias a respeito do mecanismo causador do glaucoma agudo e da miopia, acredita-se que a efusão uveal favoreça o relaxamento da zônula, causando deslocamento anterior do diafragma irido-cristaliniano. Assim como conseqüência, ocorreria miopização e uma redução da profundidade da câmara anterior.

Quando procuramos outras utilizações do topiramato, encontramos Krupp (2012), associando esse com a redução significativa na frequência da compulsão alimentar, no Índice de Massa Corporal e peso, indicando que a eficácia desse fármaco no tratamento é a curto prazo. Vasques; Martins e Azevedo (2004) e Coutinho (2006), também concordam com o outro autor no ponto de vista que essa droga é promissora no tratamento da obesidade, e afirma que em populações obesas, há reduções importantes dos episódios de compulsão alimentar e posterior perda de peso.

Halpern (2006) assegura que estudos envolvendo obesos com doses de topiramato 100-300mg levaram a uma perda de peso de 7 a 9,7% do peso inicial contrastando com uma perda de 1,7% observada no grupo tratada com placebo. A atuação desse medicamento não é somente efetiva na redução do peso, mas também da compulsão alimentar, quadro característico dessa condição de saúde.

É com esses estudos que possibilidades de uso desse medicamento fica mais amplo, abrindo questionamento de acesso numa boa parte da população, visto que, a obesidade é um problema mundial. Isso poderia acarretar em consequências por causa do uso indiscriminado e cada vez mais frequente. E será que esse “benefício” compensaria tanto, já que estamos falando de um medicamento tão complexo como o topiramato?

Quanto ao seu mecanismo de ação, existem dúvidas quanto aos seus mecanismos, porém acredita-se que tenham conformidade a seus sítios de ação desse fármaco no organismo. Exerce um efeito inibitório na condutância do sódio, acentua a ação do GABA, inibe o receptor glutamato e a anidrase carbônica, afirma Silva, 2008 e Valencia e Legido (2009).

Alguns autores como Mastandrea, et al. (2001) e Alvarez e Borges (2005), discutem sobre a farmacocinética do topiramato, afirmando que esse é rapidamente absorvido, obtendo um pico de concentração plasmática de aproximadamente 3 horas. Possui uma boa biodisponibilidade e uma absorção não afetada por alimentos. Esse fato é importante para contribuir com a adesão do tratamento para pacientes mais difíceis. Segundo Brasil (2010), sua ligação a proteínas plasmáticas são minimamente existente, completando a ideia Mastandrea (2001), afirma que se liga a uma parte aos glóbulos vermelhos e outra 9-17% a proteínas plasmáticas.

Esses pactuam a concepção que esse fármaco é quase em sua maioria excretado inalterado na urina, cerca de 60%. E em estado estacionário comprovam uma farmacocinética linear tanto em crianças como em adultos. Estudos pré-clínicos de Lin, (2011), dizem que o topiramato possui uma baixa neurotoxicidade e uma longa duração, o que demonstra uma absorção rápida e completa e uma meia vida prolongada.

Portanto, os estudos abordados nessa pesquisa tiveram uma concordância nos trabalhos, assim os autores em sua maioria corroboraram nas ideias, expondo opiniões e descobertas sobre esse medicamento, no qual ainda nos deixa questionamentos sobre suas utilizações clínicas e sua eficácia comprovada.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com averiguação mais apurada sobre o topiramato, suas indicações, posologias, mecanismos, evidências clínicas e farmacológicas, pôde-se tratar de uma melhor análise das doenças que são cuidadas e dos pacientes que o fazem uso. Tratar de perspectivas para uma nova terapêutica, ainda em um futuro próximo, de patologias que inicialmente não tinham relação com esse medicamento e descobrir uma série de possibilidades de tratamento com essa nova droga.

É necessário entender a infinidade de fatores que contribuem para que esse fármaco seja qualificado para a terapia de tantas enfermidades, uma inovação para a cura do alcoolismo, uma adjuvante para o controle da obesidade, um recurso terapêutico correto na evolução de crises epiléticas, como seus sítios de ação não específicos pode comprometer o aparecimento de reações adversas como o glaucoma e miopização são bastante vigentes. Tendo em vista numa investigação farmacocinética, o topiramato supera as expectativas de ser um medicamento parcial, no qual abrange diversos sítios de ação, vias de sinalização, porém ainda em desenvolvimento e que precisa de estudos mais específicos, a fim de desvendar lacunas acerca de tratamentos não distintivos.

Desse modo, estudar o topiramato é de suma relevância, no qual contribui para o crescimento da ciência e da saúde pública, sendo mais opção para terapias complicadas e de difíceis resultados positivos, ajudando pacientes com pouca promessa de melhoria de vida.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.; SOUTO, P. Contribuição de grupos de pesquisa brasileiros na avaliação de fármacos para o tratamento da dependência de álcool. **Arquivos brasileiros de ciências da saúde**. São Paulo, v.37, n. 3, p. 162-167, 2012.

ÁLVAREZ, I.; BORGES, G. Epilepsia de difícil controle em pediatria: Novas drogas antiepilépticas. **Revista Cubana Pediatría**. Ciudad de La Habana, v. 77, n. 3, 2005.

ANVISA. **Formulário Terapêutico Nacional: 2010**. Disponível em: <http://www.uberlandia.mg.gov.br/uploads/cms_b_arquivos/8138.pdf> Acesso em 30 jan 2014.

ANVISA. **Bula Topiramato: 2003** . Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25835-1-0\]. PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25835-1-0].PDF)>. Acesso em 25 de out de 2013.

ARBAIZAR, B; . **Topiramato en el tratamiento de la dependencia etílica: un metaanálisis**. Actas Esp Psiquiatr 2010;38(1):8-12. Espanha: Barcelona, 2010.

BALTIERI, D. et al. **Comparação entre topiramato e naltrexona no tratamento da dependência alcoólica**. Disponível em: <[http://www.cisa.org.br/artigo/408/. php#.Uwssn2a5fmQ](http://www.cisa.org.br/artigo/408/.php#.Uwssn2a5fmQ)>. Acesso em 30 de jan de 2014.

BRANDÃO, M. Miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado associados ao uso de topiramato em paciente jovem: relato de caso. **Arquivo Brasileiro Oftalmologia**. Porto Alegre, 2009, v.72, n1,2007.

Broome, M. E. (2000). **Integrative literature reviews in the development of concepts**. In B. L. Rodgers & K. A. Knafl (Eds.), *Concept development in nursing: Foundations, techniques and applications* (2nd ed., pp. 231-250). Philadelphia, PA: W. B. Saunders.

BROOME, M.E. Integrative literature reviews in the development of concepts. In:RODGERS, B.L.; KNAFL, K.A. **Concept development in nursing: foundations, techniques and applications**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993.

BERNIK, V. Transtornos alimentares: um crescente problema médico e social (obesidade, bulimia e TCAP). **Revista Brasileira de Medicina**. Disponível em:< http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5177>. Acesso em 25 de Out de 2013.

BURMEISTER, J. Topiramate and severe metabolic acidosis. Arquivo de Neuropsiquiatria. Porto Alegre, v. 63, n. 2, 2005.

CARLINI, EA; GALDURÓZ, JCF; NOTO AR; et.al. **Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país – 2001**. São Paulo: Cromosete Gráfica e Editora; 2002.

CASTRO, L.; COUZI, C. Uso potencial dos anticonvulsivantes no tratamento ambulatorial da dependência de álcool. **J Bras Psiquiatr**. São Paulo, v. 55,n.3, 2006.

COUTINHO, W. **Avaliação e tratamento da compulsão alimentar no paciente obeso**. Einstein. 2006; Supl. 1: S49-S52. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=455903&indexSearch=ID>>. Acesso em 21 de jul de 2013.

CERQUEIRA, A.C.; NARDI, A. Metamorphopsia associated with topiramate for migraine prevention. **Arquivo Neuropsiquiatria**. São Paulo, v.70, n.3, 2012.

CROSSETTI, M.G.O. Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido [editorial]. **Revista Gaúcha Enfermagem**, Porto Alegre, v. 33, n.2, 2012

DORRONSORO, E. et al. Myopia and retinal striae induced by topiramate. **Archivo Sociedad Espanola Oftalmologia**. Spanish, v.86, n.1, 2011.

FARIA, A. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. **Arq. Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**. São Paulo, v. 54, n.6, 2010.

FAGGIANI, F. T. **O uso de drogas com efeito indutor do ganho de peso afeta a perda ponderal de pacientes obesos?** Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Nutrição) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – 2011.

FERINO, L.P.P. **Do Diabetes Mellitus á síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sobre a metformina**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande – Cuité/PB – 2012.

GEBEL, E. Weight loss now. **Diabetes Forecast**. v. 64, n. 8, 2011

GUERREIRO, M.M; MANREZA, M.L.G.; GUERREIRO, C.A.M., et al. **A pilot study of topiramate in children with Lennox-Gastaut syndrome**. Arquivo de Neuropsiquiatria 1999; 57:167-175.

HALPERN, A.; MANCINI, M.. **Perspectivas no tratamento medicamentoso da obesidade**. Disponível em:<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=455901&indexSearch=ID>>. Acesso em 20 de Jul de 2013

JOHNSON, BA, et al. En el futuro, ¿utilizaremos topiramato en el tratamiento de la dependencia alcohólica? **Institut Català de la Salut**. Barcelona, Espanha: 2008.

KRUPP, I. S. **O uso do topiramato na obesidade**. Trabalho de conclusão de curso. (Graduação em Farmácia) – Universidade Feevale - Novo Hamburgo – 2012.

LARANJEIRA, Ronaldo; PINSKY, Ilana. **O alcoolismo**. Revista de psiquiatria. Editora Contexto: 2000.

LIN, K. Topiramato: Uma Molécula Multifacetada. **Revista Neurociência**. Florianópolis, v.19, n.1, 2011.

MARCON, I. Topiramato versus Glaucoma Agudo de Ângulo Fechado. **Revista Brasileira Oftalmologia**. Porto Alegre, v.67, n.1, 2008.

MASTANDREA, C; et al. Monitoreo terapeutico de topiramato. Argentina, Santa Fé: [2001?].

MAIA, J; ANDRADE, A.. Estado atual da terapia farmacológica para a dependência de álcool: enfoque nas futuras direções para os pesquisadores brasileiros. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**. São Paulo, v.37, n. 3, 2012.

MARTINS, A.M. Bulário de medicamentos. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/corpo-editorial.htm>>. Acesso em 28 jan 2014.

MERCK. **Equilíbrio ácido-base**. Disponível em: <<http://www.manualmerck.net/?id=164&cn=1295>>. Acesso em 10 de dez de 2014.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVAO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto - enferm.**, Florianópolis, v. 17, n. 4, 2008.

MEDIN, C, J.; MEDIN, M, JH; LOPEZ, B. Topiramato: efectos secundarios a nivel ocular. Revisión a propósito de un caso. Espanha, Ceuta: 2010. Sanid. mil. 2011; 67 (2): 100-104; ISSN: 1887-8571.

MORENO A. **Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar**. Revista Brasileira Psiquiatria. São Paulo, v.26, 2004.

MONTENEGRO, M. A. et al. Predisposition to metabolic acidosis inducible by topiramate. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, Campinas, v.58, n.4, 2000.

OLIVEIRA, Aline Albuquerque. **Novos aspectos da ação de drogas antiepilépticas: efeitos antioxidantes e modulação dos sistemas colinérgico e dopaminérgico**. Tese (Doutorado em farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

PENTEADO, E. **Tratamento com topiramato melhora a sensibilidade hipotalâmica à insulina em camundongos obesos**. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, São Paulo: 2011. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000843944>>. Acesso em 21 de jul de 2013.

PERRENOUD, M. Influência do topiramato na consolidação e extinção da memória em modelo animal. In: _____. **Área de concentração**. Porto Alegre: PUCRS, 2008. p.35.

PESSOA FILHO, J. A evolução do mercado farmacêutico brasileiro no tratamento do glaucoma nos últimos 30 anos. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**. São Paulo, v. 66, 2003; 6

POMPEO, D.A.; ROSSI, L. A.; GALVAO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta paul. Enferm** São Paulo, v.22,n. 4, 2009.

PORTO, L.A. et al. O papel dos canais iônicos nas epilepsias e considerações sobre as drogas antiepilépticas: uma breve revisão. **J. epilepsy clinical neurophysiol**. São Paulo, v.13, n.4, 2007.

- QUAGLIATO, L. B et al. Topiramate-associated acute, bilateral, angle-closure glaucoma: case report. **Arquivo Brasileiro Oftalmologia**. São Paulo, v 76, n.1, 2013.
- RIGOULOT, M.A; BOEHRER, A., NEHLIG, A. **Effects of topiramate in two models of genetically determined generalized epilepsy**, the GAERS and the Audiogenic Wistar AS. *Epilepsia* 2003;44:14-9.
- ROCHA, C; BRUCKI, S.M.D. **Uma experiência em crianças com epilepsia parcial**. *Arquivo de neuropsiquiatria* 2001; 59(3-B):768-771, Sept. 2001. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=295846&indexSearch=ID> . Acesso em 30 já 2014
- RIGATTI, M.; BITTENCOURT, P.C. **Causas de epilepsia tardia em uma clínica de epilepsia do Estado de Santa Catarina**. *Arquivo de Neuropsiquiatria (SP)*: 1999;57(3-B):787-792. Disponível em: <http://www.neurologia.ufsc.br/artigos/epilepsia/causas.html>>. Acesso em 25 jan 2014.
- RIVEROL, M. et al. Avances en el tratamiento de la epilepsia. **Medicine**. Pamplona, Espanha, v. 19, n. 46, 2009.
- SUN, M.K.; ALKON, D.L. **Carbonic anhydrase gating of attention: memory therapy and enhancement**. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23:83-9.
- SAAVEDRA, Iván; et al. **Estudio de biodisponibilidad relativa de una formulacion oral de topiramato**. Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Jul/2008. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1983-2451/2012/v37n3/a3302.pdf>>. Acesso em 20 jul 2013.
- SALZANO, F.; CORDÁS, T. Tratamento farmacológico de transtornos alimentares. **Revista Psiquiatria Clínica**. São Paulo, v. 31, n.4, 2004.
- SILVA, P.. **Farmacologia**. 8. Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2012.
- SOLER, Bernardita; GODOY, Jaime; MELLADO, Patricio. Tratamiento del estado epiléptico refractario con topiramato oral. **Revista Méd Chile**, Santiago, v. 137, 2009.
- SOUZA FILHO, João Pessoa; et al. **A evolução do mercado farmacêutico brasileiro no tratamento do glaucoma nos últimos 30 anos**. *Arquivo Brasileiro Oftalmologia* 2003;66:811-7.
- STANGLER, F.; PRIETSCH, R.; FILHO, J.B. Glaucoma agudo bilateral em paciente jovem secundário no uso de topiramato: relato de caso. **Arquivo Brasileiro Oftalmologia**. São Paulo, v.70, n.1, 2007.
- STEPHEN, L.J.; SILLIS, G.J.; BRODIE, M.J. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. **Epilepsia**. v. 41, 2000.
- STUART, A. Forman; CHOU Janet; STRICHRARTZ Gary R.; LO Eng H. **Farmacologia da Neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica**. Princípios de farmacologia do sistema nervoso central. [2013?]

SOUSA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. **Revisão integrativa: o que é e como fazer.** Einstein. 2010; 8(1 Pt 1):102-6. Disponível em: <http://www.astresmetodologias.com/material/O_que_e_RIL.pdf>. Acesso em 25 de out de 2013.

TREMBLAY A. et al. The effect of topiramate on energy balance in obese men: a 6-month double-blind randomized placebo-controlled study with a 6-month open-label extension. **Eur J Clin Pharmacol.** v. 63, 2007.

VASQUES F.; MARTINS F.C.; AZEVEDO, A.P. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. **Revista de Psiquiatria Clínica** . São Paulo, v.31, n.4, 2004.

VALENCIA, I; LEGIDO, A. Papel de la monoterapia con nuevos farmacos antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia infantil. **MEDICINA (Buenos Aires)**. Philadelphia, v. 69, n.1, 2009.

WILDING. J. et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. **International Journal of Obesity.** v. 28, 2004.