

Campus Realengo
Graduação em Farmácia

Rebeca Lourenço de Jesus
Rodrigues

Avaliação do uso do Topiramato
no Tratamento Farmacológico da
Obesidade

Rio de Janeiro
2021

REBECA LOURENÇO DE JESUS RODRIGUES

**AVALIAÇÃO DO USO DO TOPIRAMATO NO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO DA OBSIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio de
Janeiro, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia

Orientadora: Prof^a Dr^a Mariana Martins
Gomes Pinheiro

Rio de Janeiro
2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sem Ele nada seria possível, toda minha gratidão ao meu Pai.

Agradeço a toda minha família pelo apoio e suporte, principalmente a minha mãe e meu irmão, pelo amor e seus grandes ensinamentos, por ter sido minha força em todo momento durante a graduação e não me deixar desistir.

Agradeço imensamente minha orientadora Prof.^a Mariana Martins Gomes Pinheiro pela paciência, por toda ajuda nesse momento tão difícil devido a pandemia e principalmente pela oportunidade de poder aprender em um momento tão marcante da minha graduação.

Agradeço todos os meus amigos que tive o prazer de conhecer durante essa jornada, sem eles não conseguiria concluir mais essa etapa na minha vida.

Não há como questionar a minha gratidão a todos, não teria ido tão longe sem os colaboradores, família, professores e amigos que estiveram comigo todos esses anos. Estará em meu coração todos que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

O meu muito obrigada!

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB 7 n° 6321

R696

Rodrigues, Rebeca Lourenço de Jesus.

Avaliação do Uso do Topiramato no Tratamento Farmacológico da Obesidade.
/ Rebeca Lourenço de Jesus Rodrigues, 2020.
42f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do
Rio de Janeiro, 2020.

Orientadora: Mariana Martins Gomes Pinheiro.

1. Obesidade. 2. Tratamento farmacológico. 3. Topiramato. 4.
Acompanhamento farmacoterapêutico. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro.
Campus Realengo. II. Pinheiro, Mariana Martins Gomes. III. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

Rebeca Lourenço de Jesus Rodrigues

**A AVALIAÇÃO DO USO DO TOPIRAMATO NO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado como parte dos
requisitos necessários para a obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Data da aprovação: 23/06/2021.

Banca Examinadora:



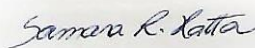
Profª Drª Mariana Martins Gomes Pinheiro
(Orientadora Interna – IFRJ)



Profª Silvana Macharet
(Membro Interno da Banca – IFRJ)



Profª Thais Emanuelle Tavares Pompeu de Lima
(Membro Interno da Banca – IFRJ)



Profª Samara Ramalho Matta
(Membro Interno da Banca – IFRJ)

Rio de Janeiro

2020

RODRIGUES, Rebeca Lourenço de Jesus. Avaliação do Uso do Topiramato no Tratamento Farmacológico da Obesidade. 42f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

RESUMO

A obesidade tem sua definição descrita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença crônica identificada pelo excesso ou acúmulo de gordura corporal, ocasionando danos prejudiciais que afetam à saúde do indivíduo. No Brasil, a taxa da obesidade aumentou de 12,2% em 2002 e 2003 para 26,8% em 2019 na população com 20 anos ou mais de ambos o sexo. O manuseamento da obesidade através do tratamento farmacológico tem como parâmetro a manutenção do peso corporal ideal para cada indivíduo, logo, o sucesso terapêutico está associado a perdas ponderais na ordem de 5% a 10%, o que pode melhorar significativamente os níveis de pressão arterial, de glicemia, do perfil lipídico, o número de apneias e hipopneias durante o sono e o controle de síndromes metabólicas pré-existentes, como o diabetes e a dislipidemia. No tratamento da obesidade existe diversos medicamentos utilizados, incluindo o topiramato sendo usado de forma *off label*, fármaco este que é um anticonvulsivante empregado no tratamento de convulsões, profilaxia da enxaqueca, dependência alcoólica, transtornos alimentares, neuropatia e tremores. Neste contexto o objetivo do presente trabalho para descrever a aplicação terapêutica do topiramato para o tratamento do controle da obesidade, além de evidenciar o papel do farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes obesos na utilização no topiramato. Com este trabalho, espera-se conseguir, fomentar pesquisas futuras e estimular, tanto em âmbito prático como teórico, melhor entendimento sobre a terapia com topiramato para fins de emagrecimento.

Palavras-chave: Obesidade; Tratamento farmacológico; Topiramato; Acompanhamento farmacoterapêutico.

RODRIGUES, Rebeca Lourenço de Jesus. Evaluation of the use of topiramate in the pharmacological treatment of obesity. 42f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

ABSTRACT

Obesity has its definition described by the World Health Organization (WHO) as a chronic disease identified by the excess or accumulation of body fat, causing harmful damage that affects the individual's health. In Brazil, the obesity rate increased from 12.2% in 2002 and 2003 to 26.8% in 2019 in the population aged 20 years or more of both sexes. The management of obesity through pharmacological treatment has as a parameter the maintenance of the ideal body weight for each individual, therefore, therapeutic success is associated with weight loss in the order of 5% to 10%, which can significantly improve blood pressure levels, glycemia, lipid profile, the number of apneas and hypopneas during sleep and the control of pre-existing metabolic syndromes, such as diabetes and dyslipidemia. In the treatment of obesity there are several drugs used, including topiramate being used off label, which is an anticonvulsant used in the treatment of seizures, migraine prophylaxis, alcohol dependence, eating disorders, neuropathy and tremors. In this context, the aim of this study is to describe the therapeutic application of topiramate for the treatment of obesity control, in addition to highlighting the role of the pharmacist in the pharmacotherapeutic monitoring of obese patients in the use of topiramate. With this study, we hope to achieve, foster future research and stimulate, both in practical and theoretical terms, a better understanding of topiramate therapy for weight loss purposes.

Key words: Obesity; Pharmacological treatment; Topiramate; Pharmacotherapeutic monitoring.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
AgRP	Proteína relacionada ao agouti
AMPA	Amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolpropionato
ARC	Núcleo arqueado
CART	Neurônios transcritos relacionados à anfetamina e cocaína
CC	Circunferência da cintura
CCK	Colecistocinina
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
DOP	Dopamina
FDA	Federal Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico
IMC	Índice de Massa Corporal (IMC)
NaH	Hidreto de sódio
NaN ₃	Azida de sódio
NOR	Noradrenalina
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial de Saúde
POMC	Pró-opiomelanocortina
PYY	Peptídeo YY3-36
RCQ	Relação cintura versus quadril
SO ₂ Cl ₂	Cloreto de sulforila
TPM	Topiramato

Sumário

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 OBESIDADE.....	9
1.2 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE	14
1.3 MECANISMOS CENTRAIS E ENDÓCRINOS NA OBESIDADE	17
1.4 TRATAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DA OBESIDADE	19
1.5 TOPIRAMATO.....	20
1.6 OBJETIVOS	24
1.6.1 OBJETIVO GERAL	24
1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
1.7 METODOLOGIA.....	24
1.8 JUSTIFICATIVA	25
2 DESENVOLVIMENTO	26
2.1 MONOTERAPIA COM TOPIRAMATO NA OBESIDADE.....	26
2.2 TERAPIA COMBINADA: FENTERMINA E TOPIRAMATO	30
2.3 TOPIRAMATO <i>VERSUS</i> OUTROS FÁRMACOS.....	32
2.4 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO NO CONTROLE DA OBESIDADE.....	33
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

1.1 OBESIDADE

A obesidade tem sua definição descrita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença crônica identificada pelo excesso ou acúmulo de gordura corporal, ocasionando danos prejudiciais que afetam à saúde do indivíduo. Atualmente faz parte do grupo de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT) que são compreendidas devido suas causas terem diversos fatores que envolvem histórico genético, etiológicos e hábitos de vida (PINHEIRO *et al.*, 2004).

No presente momento é um dos principais problemas de saúde pública, sendo que a estatística de sobrepesos e obesos prevalece na população jovem. É observado que a população de países desenvolvidos e em desenvolvimento estão vivenciando uma transição nutricional representada pelo rápido declínio da desnutrição e a elevação acelerada da obesidade (BATISTA; RISSIN, 2003). Existe uma comprovada associação entre o sobrepeso e a obesidade com fatores de risco para patologias cardiovasculares, metabólicas, respiratórias e motoras, o que traz um alerta mundial para a obesidade independente de faixa etária ou gênero.

Obesidade é uma patologia já descrita desde a antiguidade, tendo os primeiros registros cerca de 30.000 anos atrás. Os gregos foram os primeiros a perceber os perigos da obesidade e sua associação com outras doenças. No passado, a obesidade dentro de algumas culturas era vista como sinais de riqueza e luxúria, e o perímetro da cintura abdominal anunciava a riqueza de maneira mais eficaz do que com roupas ou joias. Acreditava-se que pessoas que conseguiam ingerir grande quantidade de alimentos teriam maior armazenamento de energia e proteção térmica para que suportassem por mais tempo eventuais momentos de fragilidade e fome, como mecanismo de defesa e sobrevivência (HASLAM, 2007).

Hipócrates interpretava que a obesidade ocasionava infertilidade e à morte prematura devido o tipo de alimento que era consumido pelos homens ser da mesma maneira que os animais consumiam em sua forma bruta. Entendia que era necessário métodos mais adequados para torná-los mais apropriado e refinar esses alimentos (GONZÁLEZ *et al.*, 2008).

Os antigos egípcios começaram a pensar em um modelo de dieta voltado para a preservação da saúde, acreditavam que tanto a quantidade ingerida e a qualidade do alimento eram aspectos alimentares importantes, porém, esta dieta era feita através de jejum ou por vômito nos dias seguintes a alimentação. Já Pitágoras concordava com o pensamento dos egípcios, mas recomendava o entendimento dos limites alimentares e a prática da moderação na dieta (HASLAM, 2007).

E foi em 1660 que o médico inglês Tobias Venner foi o primeiro a usar a palavra "obesidade" em um contexto médico. Então, por volta do início do século XVIII, vários autores promoveram a preservação da saúde como uma razão para evitar a obesidade e isto se estende até os dias atuais (GONZÁLEZ *et al*, 2008).

Atualmente, a obesidade é reconhecida como uma doença multifatorial e heterogênea, e a influência destes agentes pode ser atenuada ou exacerbada por condições genéticas ou não, como ambiente externo e interações psicossociais que agem como mediadores fisiológicos da ingestão alimentar e consumo energético. Em geral, 60 a 70% das modificações do peso corporal são determinadas por fatores ambientais e/ou psicossociais e 30 a 40% por fatores genéticos (GONÇALVES, 2008).

Nas últimas décadas o mundo tem passado pela epidemia da obesidade, e isso se dá por toda a mudança de comportamento da sociedade atual vinculado a ingestão de maior quantidade de calorias e a redução do gasto energético. O comportamento social sofreu modificações nos padrões sociais e econômicos, conhecidos como processo de modernização e transição econômica, no entanto isto afeta diretamente a globalização das indústrias alimentícias, alterando o processamento dos alimentos que agora são ricos em ácidos graxos sendo estes de alto valor calórico e baixo valor nutricional (PEREIRA *et al.*, 2003)

Um estudo realizado nos EUA apresentou que 88,5% do estoque das lanchonetes nas escolas é rico em gordura e/ou açúcar (PEREIRA *et al.*, 2003). A transição econômica acontece por meio de mecanização e automação das atividades diárias no ambiente de trabalho, mais oferta de meios de transportes e a disponibilização de meios de comunicações, como hoje em dia a mídia social, fez com que houvesse o aumento da concentração da população no meio urbano ocasionado a diminuição do esforço físico e, conseqüentemente do gasto energético

e também ao crescimento da industrialização dos alimentos. Além disto, a frequência alimentar diária também é avaliada, dado que, pessoas que fazem mais refeições ao longo do dia em pequenas quantidades exibem um peso relativamente menor do que aqueles que consome menos refeição ao longo do dia, porém em maior quantidade. Acredita-se que neste contexto é uma das causas para o aumento da prevalência de indivíduos com obesidade (TAVARES *et al.*, 2009).

A OMS, declara que as razões envolvidas no aumento do peso elevam a susceptibilidade de um indivíduo para o desenvolvimento de obesidade, quando expostos a um meio ambiente desfavorável. Este ambiente pode ser caracterizado como uma situação ou momento da vida em que o ser humano experimenta momentos de violência e/ou condições psicológicas tais como estresse, ansiedade, depressão e compulsão alimentar. Ainda podemos citar como cenário para um ambiente desagradável, a adesão de tratamentos medicamentosos crônicos, o tabagismo e a falta de atividade física regular (TAVARES *et al.*, 2009).

O balanço energético também é considerado um relevante contribuidor para o desenvolvimento da obesidade. Consiste na diferença entre a quantidade de energia adquirida e a quantidade de energia gasta na realização das funções vitais e de atividades em geral. Altera-se para balanço positivo quando a concentração de energia adquirida é maior do que a gasta. Portanto os abusos da ingestão calórica associado ao sedentarismo na maioria dos casos armazena o excesso de calorias no tecido adiposo levando o balanço energético para o lado positivo (PEREIRA *et al.*, 2003).

Os fatores genéticos têm uma participação no desenvolvimento individual para a obesidade, contudo ainda não se pode comprovar que é o principal responsável pelo aumento da prevalência de indivíduos obesos. Existe a confirmação que a influência do genótipo no aparecimento da obesidade pode ser atenuada ou exacerbada por fatores não-genéticos, tais como sedentarismo, consumo de comidas rápidas e industrializadas e bebidas açucaradas e gaseificadas. Logo, é compreendido que o indivíduo pode ser geneticamente predisposto para o desenvolvimento da obesidade, porém seu genótipo só vai se expressar de acordo com seus hábitos ao longo da vida determinando se irá haver ou não a progressão desta patologia (AMARAL; PEREIRA, 2016). É impossível

existir dois obesos totalmente iguais, contando que há diferenças entre a distribuição corporal de massa gorda e quantidade da mesma, confirmando que estas diferenças existentes não são relacionadas à variação genética, mas sim às experiências vividas no seu contexto familiar e ambiental (OMS, 2004). Segundo Tavares e cols (2009) observaram que, pessoas que tem genitores obesos manifestam risco duas vezes mais alto de se tornarem obesos do que aqueles cujos pais não são obesos. Os mecanismos do componente genético em relação a obesidade ainda não estão totalmente esclarecidos, contudo considera-se que eles possam estar relacionados com o consumo e gasto energético, posto que há indícios de que o fator genético age no gasto energético, principalmente na taxa metabólica basal, que é estipulada pela quantidade de massa magra no corpo do indivíduo (PEREIRA *et al*, 2003).

Para avaliação do estado nutricional o método antropométrico é o mais utilizado no diagnóstico da obesidade em estudos populacionais, e se resume nas técnicas utilizadas para medir as dimensões do corpo humano. As medidas antropométricas mais empregadas na avaliação do estado nutricional são: peso, altura, circunferências (braço e cintura) e dobras cutâneas. Tem como vantagem ser de fácil manuseio, não invasivo, universalmente aplicável, baixo custo e com boa aceitação pela população. Sendo as medidas antropométricas mais utilizadas e conhecidas o índice de massa corporal, circunferência da cintura e a relação cintura x quadril. A interpretação dessas medidas exige o uso de padrões de referência e de pontos de corte já estabelecidos pela OMS (MEDEIROS *et al.*, 2015)

O índice de massa corporal (IMC) consiste em medir o grau de obesidade, adiposidade e alertar para as doenças provindas deste condicionamento. Foi adotado internacionalmente pela OMS para a classificação da obesidade em indivíduos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A divisão do peso em quilogramas do indivíduo por sua altura em metros fornece o valor de IMC (Kg/m^2). Indivíduos adultos com $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ são classificados com sobrepeso e $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ com obesidade. A OMS também descreve os graus de obesidade em: grau I (IMC está entre 30 e 34,9 kg/m^2); grau II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m^2) e grau III (IMC ultrapassa 40 kg/m^2) (BARBOSA *et al.*, 2010). Como o IMC não considera a variação da distribuição corporal da gordura, idade e sexo, pode ocorrer uma interpretação equivocada pelos critérios serem considerados com pouca especificidade em termos de associação de risco de saúde entre diferentes indivíduos. Portanto, ainda que na

maioria dos casos se possa assumir que indivíduos com IMC ≥ 30 Kg/m² façam parte da população obesa, é aconselhável que os valores de IMC sejam interpretados com cautela (PINHEIRO *et al.*, 2004). No caso de crianças e adolescentes de 5 a 19 anos não se realiza a avaliação corporal por IMC mas por tabela relacionando peso, altura e idade, visto que nesta faixa etária acontecem alterações corporais resultante do crescimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A circunferência da cintura (CC), segundo a OMS, considera as medidas da região do abdômen, a partir do ponto médio entre a borda inferior da última costela e a borda superior da crista ilíaca, onde se concentra a gordura visceral. É extremamente prática, de fácil manuseio e interpretação imediata possibilitando o diagnóstico de obesidade abdominal. Esta medida é mais sensível quando comparada com o IMC, para correlacionar adiposidade abdominal relacionada ao risco de desenvolvimento de doenças como diabetes, hipertensão, dislipidemia e risco cardiovascular (PEIXOTO *et al.*, 2006). Segundo o Ministério da Saúde (2017), a indicação para o alerta da possibilidade sobre a progressão de patologias é estabelecida pela OMS, sendo a medida igual ou superior a 94 cm em homens e 80 cm em mulheres, valores entre 94 e 102 cm para homens e entre 80 e 88 cm para mulheres foram considerados como alto acúmulo; acima de 102 cm para homens e de 88 cm para mulheres, como muito alto (Figura 1). Tal parâmetro precisa ser aplicado com cuidado atualmente, pois os dados utilizados como referência são oriundos de estudos com grupo de pessoas europeias e americanas, e deste modo os pontos de corte não seriam os mais apropriados de acordo com o indivíduo ou a população a ser avaliada, por conta das diferenças entre o tipo de pessoas que vivem em cada parte do mundo (CORRÊA, 2019).

Figura 1: Risco a saúde relacionada a Obesidade associando IMC e a Circunferência da Cintura

IMC	Circunferência da cintura		
	Baixa	Alta	Muito alta
	Homens: < 94 cm Mulheres: < 80 cm	Homens: 94 a 102 cm Mulheres: 80 a 88 cm	Homens: > 102 cm Mulheres: > 88 cm
Baixo peso (< 18,5 kg/m ²)	Não considerado	Não considerado	Não considerado
Eutrofia (18,5 a 24,9 kg/m ²)	Baixo risco	Baixo risco	Risco moderado
Excesso de peso (> 25 kg/m ²)	Baixo risco	Risco moderado	Risco elevado

Fonte: CORRÊA, 2019.

A relação cintura *versus* quadril (RCQ) também mede a gordura localizada no abdômen para considerar o fator de risco de doenças cardiovasculares. Essa relação é obtida pela divisão dos perímetros da cintura e do quadril em centímetros. O índice de corte para risco cardiovascular é igual ou maior que 0,85 para mulheres e 1,0 para homens (Figura 2) (TINOCO *et al.*, 2019).

Figura 2: Risco a saúde relacionada a Obesidade associando IMC e a Circunferência da Cintura

Sexo	Baixo Risco	Risco Elevado
Homens	< 1,0	≥ 1,0
Mulheres	< 0,85	≥ 0,85

Fonte: Adaptado TINOCO, 2019.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE

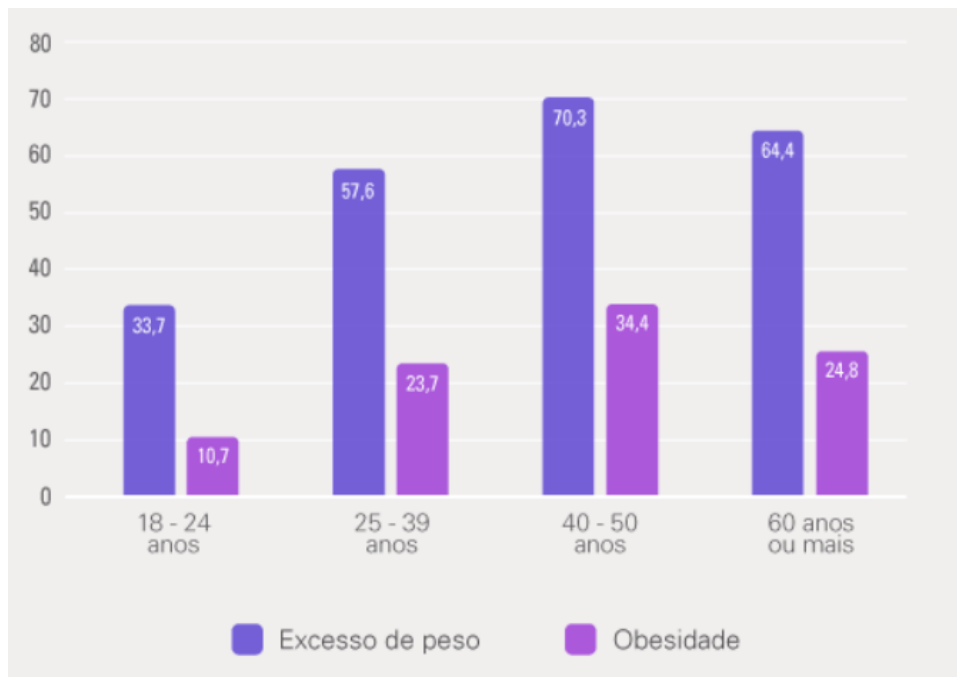
Nas últimas décadas houve mudança no padrão alimentar na população, ingerindo menos carboidratos e mais alimentos industrializados, sendo assim, a obesidade coexiste com a desnutrição, tornando se um problema ainda mais complexo devido as diversas patologias que estão associadas. Este transtorno vem afetando tanto os países desenvolvidos quanto os países em desenvolvimento, entre 1975 e 2016 o número de indivíduos com obesidade quase triplicou em todo o

mundo. Enquanto, as crianças e adolescentes de 5 a 19 anos, em 1975, apresentaram somente 4% de prevalência de sobrepeso e obesidade, em 2016 essa taxa aumentou para 18%. No mesmo ano, 13% da população adulta do mundo eram obesos e 39% estavam nas estatísticas de sobrepeso. No ano de 2018 foi estimado que 40 milhões de crianças com menos de 5 anos estariam com sobrepeso e obesidade (OMS, 2020).

No Brasil, a taxa da obesidade, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, aumentou de 12,2% em 2002 e 2003 para 26,8% em 2019 na população com 20 anos ou mais de ambos o sexo. O excesso de peso na população adulta em 2002 e 2003 tinha o percentual de 43,3%, porém 2019 esse percentual foi elevado para 61,7% (IBGE, 2020).

Avaliando por faixa etária em 2019 o excesso de peso no grupo de indivíduos de 18 a 24 anos acometia o percentual de 33,7%. No grupo de 25 a 39 anos a prevalência é de 57,6%. Já o grupo de 40 a 59 anos a taxa sobe para 70,3%, na faixa etária dos 60 anos e mais esse percentual dá uma reduzida para 64,4%. Contudo, avaliou-se a prevalência de obesidade nos mesmos grupos de faixa etária, de 18 a 24 anos obteve-se um total de 10,7%; de 25 a 39 anos houve uma elevação para 23,7%; de 40 a 59 anos chegou na marca de 34,4% e 60 anos ou mais houve o percentual de 24,8%, demonstrado no gráfico 1. É observado que conforme a idade aumenta as taxas também seguem o padrão, porém com a faixa etária de 60 anos ou mais o percentual recua (IBGE, 2020).

Gráfico 1: Prevalência de excesso de peso e obesidade avaliado por faixa etária.



Fonte: IBGE, 2020.

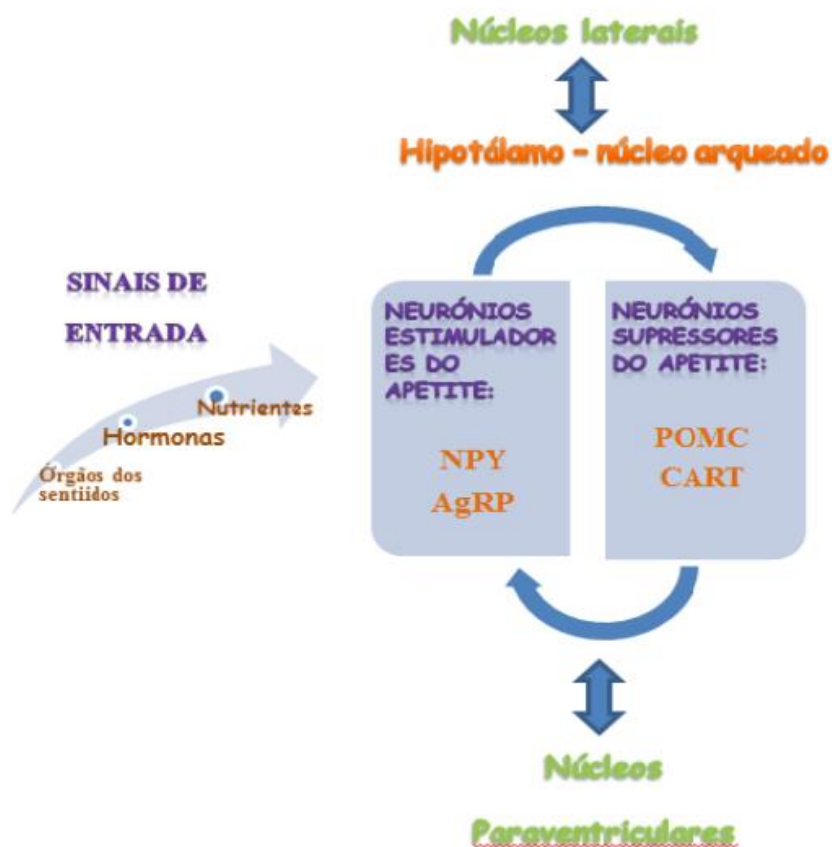
No Plano Nacional de Saúde, é evidenciado o impacto financeiro que a obesidade causa no Sistema Único de Saúde (SUS) assim como qualquer outra DCNT, um estudo realizado no país estimou quase R\$ 1,1 bilhão. Valor este gasto com ações voltadas para o tratamento da obesidade em adultos e também custos atribuídos à obesidade no cuidado de doenças associadas, uma vez que entre os adultos com diabetes, 75,2% tem excesso de peso e, entre os adultos com hipertensão, 74,4% tem excesso de peso. Dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) apontaram que o risco de morte por obesidade em 2017 foi de 1,7/100.000 em homens e 2,2/100.000 em mulheres, portanto, se faz necessário a elaboração Protocolos Clínicos para o cuidado da obesidade, tal como o investimento de recursos em formação com vistas a qualificar profissionais de saúde no manejo da obesidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

1.3 MECANISMOS CENTRAIS E ENDÓCRINOS NA OBESIDADE

Durante a última década o foco é entender os mecanismos fisiopatológicos e moleculares que regulam e expressam a obesidade nos indivíduos. Sabe-se que o sistema nervoso central (SNC), o sistema digestório e os adipócitos atuam por meio de mecanismos neuromoleculares para a regulação da homeostase energética e do apetite, através de liberação de hormônios. O hipotálamo é o local de integração

nutricional sendo o regulador principal da ingestão calórica e do balanço energético. Dentro do hipotálamo existe o núcleo arqueado (ARC) que atua na fome e saciedade, conhecido como centro do controle de apetite. O ARC é influenciado também por sinais provenientes dos núcleos laterais e paraventriculares do hipotálamo, conforme ilustrado na Figura 3 (DAMIANI, 2011). Nesta região há neurotransmissores que modulam a ingestão calórica que são: neuropeptídeo Y (NPY), proteína relacionada ao agouti (AgRP), pró-opiomelanocortina (POMC) e neurônios transcritos relacionados à anfetamina e cocaína (CART) (SIMPSON *et al.*, 2009).

Figura 3: Mecanismos envolvidos na regulação do apetite.



Fonte: Adaptado de CORREA, 2012.

Duas vias encaminham informações para o hipotálamo, com sinalizações opostas, são as vias anorexígenas e orexígenas. O equilíbrio entre estas vias proporcionam o controle do peso corporal, já o desencontro entre elas determina o ganho ou perda de peso. A via anorexígena inibe a ingestão calórica e está relacionada ao aumento da taxa metabólica basal, da atividade nervosa simpática e da termogênese. As substâncias endógenas ligadas a esta via são a POMC, leptina, insulina, colecistocinina (CCK), peptídeo YY3-36 (PYY) e serotonina (5-HT). A via orexígena proporciona aumento do apetite e reduz o metabolismo basal, a atividade nervosa simpática e a termogênese. Estão relacionadas a esta via as orexinas A e B (OX-A e OX-B), a AGRP, o NPY, a grelina e os endocanabinoides anandamina e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (DAMIANI, 2011)

Para a estimulação da fome são liberadas substâncias orexígenas que atuam sobre os neurônios do ARC e aferentes vagais para impulsionar a liberação de NPY e AGRP. Após a ingestão alimentar é liberado CCK e PYY, que inibem as ações anteriormente estimuladas pelo NPY e AGRP, e desta forma ocasionam o estado de saciedade. Outro importante mecanismo que também ocorre no momento de ingestão alimentar e proporcionado pela elevação de depósitos de gordura decorrente da alimentação é a liberação de leptina pelos adipócitos. A leptina leva a informação ao ARC da presença de um excesso de tecido adiposo, induzindo o bloqueio do neuropeptídeo Y, suprimindo o apetite. Quando as reservas de gordura se encontram baixas, a queda da leptina estimula a produção de NPY, com o aumento do apetite (SIMPSON *et al.*, 2009).

Destaca-se atualmente inúmeros estudos científicos direcionados a descoberta de novos alvos possíveis para o controle da obesidade, a clonagem de genes associados a obesidade, a elucidação das ações fisiológicas da leptina, da POMC e de seus receptores biológicos bem como os hormônios envolvidos a fim de se obter um melhor entendimento sobre obesidade e suas complicações.

1.4 TRATAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DA OBESIDADE

O controle da obesidade por meio do tratamento farmacológico tem como parâmetro a manutenção do peso corporal ideal para cada indivíduo, evitando as diversas complicações que esta doença pode ocasionar proporcionando melhor qualidade de vida. Entende-se que cada pessoa terá uma necessidade particular de perda de peso segundo seu histórico de saúde e sua situação de vida. Para alcançar esse objetivo é fundamental a atuação de uma equipe multiprofissional com psicólogos, nutricionistas, educadores físicos, farmacêuticos trabalhando para a melhor eficácia terapêutica. Os estudos científicos evidenciam que o sucesso terapêutico está associado a perdas ponderais na ordem de 5% a 10%, o que pode melhorar significativamente os níveis de pressão arterial, de glicemia, do perfil lipídico, o número de apneias e hipopneias durante o sono e o controle de síndromes metabólicas pré-existentes, como o diabetes e a dislipidemia (RADAELLI *et al.*, 2016).

O tratamento farmacológico da obesidade é um dos mais procurados na atualidade, logo, a existência de fármacos eficazes e seguros é o que mais se investiga, visto que a partir de certo momento as opções terapêuticas para um indivíduo obeso são escassas, se fazendo necessário um resultado mais efetivo. A farmacoterapia poderá ser indicada quando (MAGALHÃES, 2012):

- o indivíduo possuir um Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 30 kg/m^2 ou $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$ associado a doenças relacionadas ao excesso de peso;
- quando a intervenção não-farmacológica não obteve resultados esperados e efetivos;
- quando na ausência de contraindicação para o paciente.

É indispensável que o peso resultante do tratamento se mantenha a longo prazo, que seja seguro e bem tolerado para o paciente ao longo do tratamento (ANDRADE, 2019; RADAELLI *et al.*, 2016).

Os medicamentos usados nesta etapa podem ser agrupados em dois grupos principais com mecanismos de ação diferentes, são separados por classe terapêutica de acordo com seu local de atuação sendo eles Sistema Nervoso

Central e no Sistema Gastrointestinal. Dentro destas classes os medicamentos mais empregados clinicamente são: femproporex, que aumenta a liberação de neurotransmissores e inibe a recaptação de dopamina nos centros hipotalâmicos; anfepramona, atua inibindo a recaptação de noradrenalina e aumentando a liberação de dopamina nos receptores pós-sinápticos; manzidol, age bloqueando a recaptação da serotonina e norepinefrina, além de inibir a dopamina, o que ocasiona uma inibição da secreção gástrica o que favorece a supressão do apetite; Sibutramina, inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina nos centros de fome e saciedade do hipotálamo; e Orlistate, inibidor exclusivo de lipases gástricas e pancreáticas ocasionando a inibição parcial da absorção de gorduras produz um déficit energético significativo, levando a perda de peso (COSTA; DUARTE, 2017).

Atualmente também é muito utilizados reguladores de apetite, como liraglutida, que em doses mais baixas é utilizado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2. É um agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) que, além de estimular a liberação de insulina e inibir a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e aumenta a saciedade após as refeições. É rotulado como um complemento à dieta e exercícios para controle de peso em adultos com sobrepeso ou obesos (O'NEIL et al., 2018).

Na pediatria, o controle da obesidade por meio medicamentoso ainda é limitado devido carência em evidências científicas que comprovem a eficácia de fármacos para essa população de pacientes, além do receio de que os medicamentos empregados possam causar problemas na atenção, cognição, aprendizagem e comportamento das crianças, logo não é recomendado e nem aceito pela classe médica a utilização dos mesmos, exceto nos casos de pacientes adolescentes na faixa etária de 12 a 19 anos com obesidade em graus elevados, comorbidades associadas e que não tiveram êxito em tratamentos não-farmacológicos (ANDRADE, 2019).

Vale ressaltar que, os fármacos escolhidos na intervenção têm apenas a função de complementar o tratamento dietético, sendo a farmacoterapia um auxílio terapêutico temporal atuando em conjunto com outras práticas, como reeducação alimentar, prática de atividades físicas regulares e mudanças no estilo de vida. O

êxito neste tratamento só é adquirido com esforço e comprometimento do paciente diante de todo o trabalho proposto (COSTA; DUARTE, 2017).

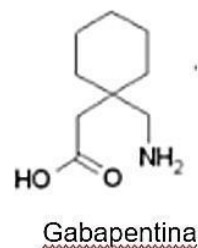
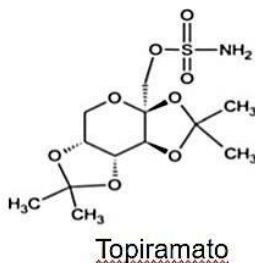
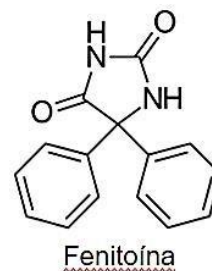
1.5 TOPIRAMATO

Topiramato foi licenciado no Reino Unido em 1995 como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia parcial, observou-se que a nova droga exibe potente atividade anticonvulsivante semelhante ao da fenitoína. Legitimou a eficácia em um estudo que avaliou níveis máximo de convulsão por eletrochoque em modelos animais (camundongos) preditivos de epilepsia (KHALIL *et al.*, 2019). O laboratório Johnson&Johnson® patentearam este princípio ativo, elaborando o medicamento de referência Topamax®. Em 2006, FDA quebrou a patente e aprovou a formulação genérica nas dosagens de 25mg, 50mg e 100mg (GOMES, 2014).

No Brasil, esse medicamento se encontra na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) sendo disponibilizado para a população pelo Sistema único de Saúde (SUS) do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O topiramato é um monossacarídeo sulfamato substituído, derivado da D-Frutose, que é um monossacarídeo abundante. Destaca-se que é estruturalmente diferente dos outros fármacos anticonvulsivantes, conforme ilustrado na Figura 4.

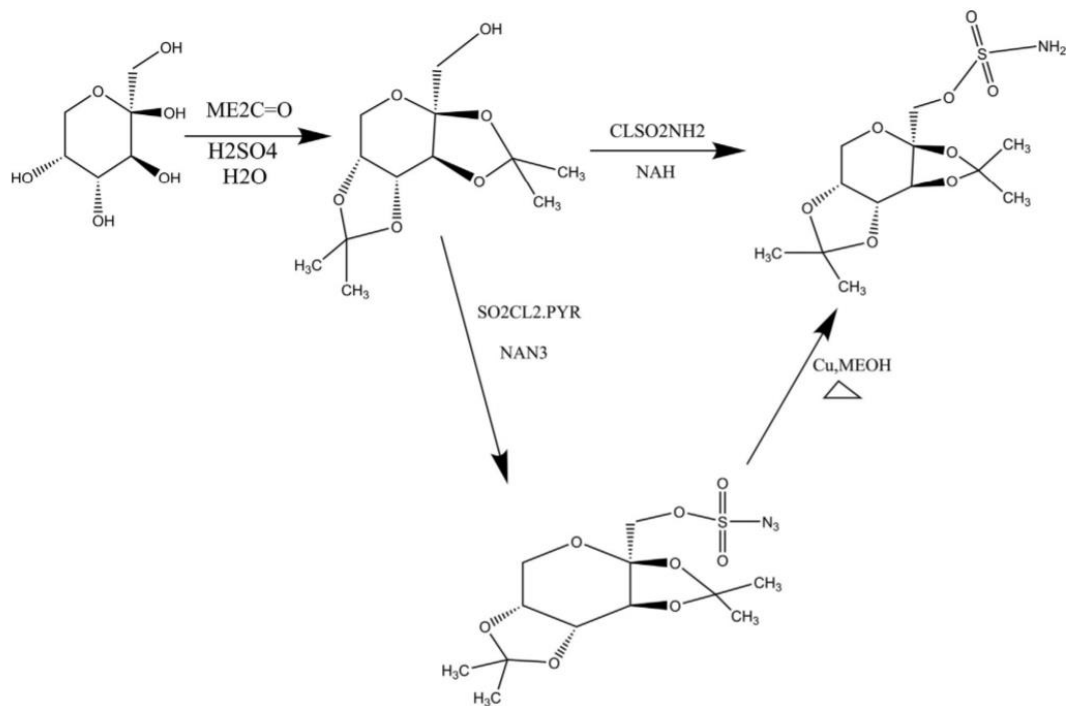
Figura 4: Estrutura química de alguns fármacos anticonvulsivantes



Fonte: Katzung, 2013

O topiramato é produto final da reação de D-Frutose com acetona, gerando o bisacetona, termodinamicamente mais estável. A partir desse intermediário, o topiramato é sintetizado por duas possíveis rotas de reação, como demonstrado na Figura 5. primeira rota é a condensação do bisacetone com cloreto de sulforila (SO_2Cl_2) na presença de hidreto de sódio (NaH). A segunda rota é reagindo bisacetona com cloreto de sulforila (SO_2Cl_2) e piridina em cloreto de metileno e em seguida, com azida de sódio (NaN_3) em acetonitrila para fornecer ácido sulfúrico, que é reduzido com pó de cobre em metanol para obter topiramato (KHALIL *et al.*, 2019).

Figura 5: Síntese química do Topiramato



Fonte: KHALIL *et al.*, 2019.

É um fármaco da classe dos agentes anticonvulsivantes de segunda geração com um amplo espectro, utilizado no tratamento de convulsões, incluindo a síndrome de Lennox-Gastaut. Sua indicação clínica não se limita a epilepsia abrange também o tratamento de outros transtornos como profilaxia da enxaqueca, dependência alcoólica, transtornos alimentares, neuropatia e tremores (ALMEIDA, 2019).

Age bloqueando canais de sódio, potencializando a ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) e antagonizando o ácido A-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e cainato para bloquear os efeitos do glutamato e também bloqueia os canais de cálcio tipo L, sua ação tem como objetivo inibir a despolarização neuronal anômala. Atualmente, é utilizado principalmente como terapia adjuvante nos casos refratários de crises parciais e tônico-clônicas generalizadas (ARANTES *et al.*, 2021).

O perfil farmacocinético do topiramato caracteriza-se por rápida absorção por via oral, biodisponibilidade de 80%, baixa ligação às proteínas plasmáticas (15%) e tempo de meia vida de 20 a 30 horas. As doses utilizadas variam de 200 a 600 mg/dia, sendo comum o início do tratamento com doses diárias de 50 mg, aumentando a dose gradativamente de acordo com a resposta do paciente em

relação aos efeitos indesejáveis. Observa-se aumento da concentração plasmática de topiramato em pacientes com insuficiência hepática ou renal (KATZUNG, 2013). Apesar de ser um anticonvulsivante com baixa incidência de interações medicamentosas, são relatadas interações com: digoxina, ocasionando redução da concentração plasmática deste cardiotônico; administração concomitantemente com carbamazepina e fenitoína levando a diminuição da concentração plasmática do topiramato; e quando coadministrado com contraceptivos oral há possibilidade de redução da eficácia contraceptiva e maior risco de sangramento de escape (ANVISA, 2020). Wang e cols. (2017) evidenciaram que o sistema de liberação prolongada para o topiramato é uma decisão terapêutica mais segura, pois possibilita menores chances de variações na concentração do fármaco e minimiza seu potencial toxicológico em altas doses, proporcionando melhor adesão do paciente ao tratamento.

Não há relato de reações idiossincráticas com o topiramato, e os efeitos adversos relatados estão mais frequentes nas primeiras semanas de tratamento sendo fadiga, distúrbios gastrointestinais, perda de massa corporal, desordens metabólicas e nutricionais, distúrbios cognitivos, sonolência, nervosismo, dificuldade de concentração, miopia e glaucoma, cálculos renais, perda de peso e parestesias (ALMEIDA, 2019).

A perda de peso com a administração do topiramato é observada já no início do tratamento com a diminuição do apetite, e existe correlação de doses mais altas ocasionarem uma maior perda de peso. Alguns estudos analisam o topiramato como agente redutor de peso corporal para o tratamento da obesidade buscando avaliar sua eficácia frente a essa patologia. Ainda é muito escasso o conhecimento do mecanismo de ação deste fármaco para o tratamento farmacológico da obesidade, porém um provável mecanismo de ação é a inibição da anidrase carbônica e modulação dos receptores de GABA e/ou inibição da AMPA e cainato. No entanto, há possibilidade de existir outros mecanismos ainda desconhecidos que podem estar também envolvidos nos efeitos do topiramato de indução de perda de peso (ARANTES *et al.*, 2021).

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a aplicação terapêutica do topiramato para o tratamento do controle da obesidade.

1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever e avaliar os efeitos do tratamento da obesidade com o topiramato em monoterapia ou em associação com outros medicamentos;
- Identificar os benefícios clínicos do topiramato para os pacientes obesos;
- Identificar os principais efeitos adversos e/ou complicações decorrentes do tratamento com o topiramato na obesidade;
- Evidenciar o papel do farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes obesos tratados com topiramato.

1.7 METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado por intermédio de um levantamento bibliográfico. Foram utilizados como instrumentos de consultas, artigos científicos, periódicos, livros, entre outros. As consultas foram realizadas do mês de fevereiro de 2020 ao mês de janeiro de 2021 nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), Science Direct, PubMed, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Google Acadêmico e Google Livros. Foram considerados os idiomas português e inglês.

Durante a busca, as palavras-chaves utilizadas foram: “obesidade”, “tratamento farmacológico”, “topiramato e obesidade” e seus correspondentes em inglês. As palavras-chaves foram pesquisadas em diferentes combinações. Como critério de inclusão, foram considerados artigos publicados nos últimos 19 anos (2003/2021). Após breve leitura, como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos que não se aplicavam ao tema e artigos que se repetiam nas diferentes bases de dados.

1.8 JUSTIFICATIVA

As evidências científicas reconhecem atualmente que a obesidade é uma doença não crônica de crescente taxa de prevalência no Brasil. Sendo cada vez mais comum os indivíduos estarem acima de seu peso ideal, de acordo com os parâmetros estabelecidos pela OMS. Os fatores que contribuem para este aumento de prevalência são diversos e por este motivo a população brasileira é uma das maiores consumidoras de medicamentos voltados para o controle da obesidade, buscando satisfação estética e qualidade de vida (PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004).

Durante décadas substâncias anorexígenas, como anfepramona, femproporex e mazindol foram consideradas clinicamente para o tratamento da obesidade. Entretanto, devido os riscos de dependência física e elevada incidência de efeitos adversos envolvendo o sistema cardiovascular e nervoso central, a ANVISA determinou em 2011 a retirada destas substâncias do mercado farmacêutico (MARTINS, 2012). Como as opções farmacológicas terapêuticas para indivíduos obesos ficaram restritas, a classe médica começou a cogitar a indicação de medicamentos *off label* - medicamentos registrados para uma determinada indicação com efeito na perda de peso, porém sem descrição em bula para essa finalidade. Tal fato, ocasionou um aumento de prescrições de medicamentos sujeitos ao controle especial descritos nas listas da Portaria 344/98, mesmo ainda não sendo comprovada a sua eficácia terapêutica para a perda de peso pela ANVISA (MEDEIROS, 2020).

Muitos medicamentos empregados no controle da obesidade foram então considerados a partir de percepções de perda de peso, como um efeito adverso durante o tratamento com um medicamento indicado por outras razões clínicas, tornando-se assim comum a utilização de medicamentos *off label* com foco no controle do peso corporal. Atualmente, diversas classes terapêuticas se encaixam dentro deste contexto, como antidepressivos, anticonvulsivante e psicoestimulante (MEDEIROS, 2020). Dentre esses fármacos, podemos citar o topiramato um medicamento indicado primariamente para o controle de crises epiléticas que proporciona aos pacientes perda do apetite e conseqüentemente redução do peso corporal (GROBE, 2018).

Neste contexto, esse trabalho abordará a aplicação terapêutica do topiramato para o controle da obesidade; avaliando por meio das evidências científicas e clínicas sua eficácia no peso corporal e nas outras doenças advindas com a obesidade. Além de destacar a importância da atenção farmacêutica no acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes obesos que fazem uso do topiramato para controle do peso corporal garantindo-lhes uma terapia eficaz e segura.

2 DESENVOLVIMENTO

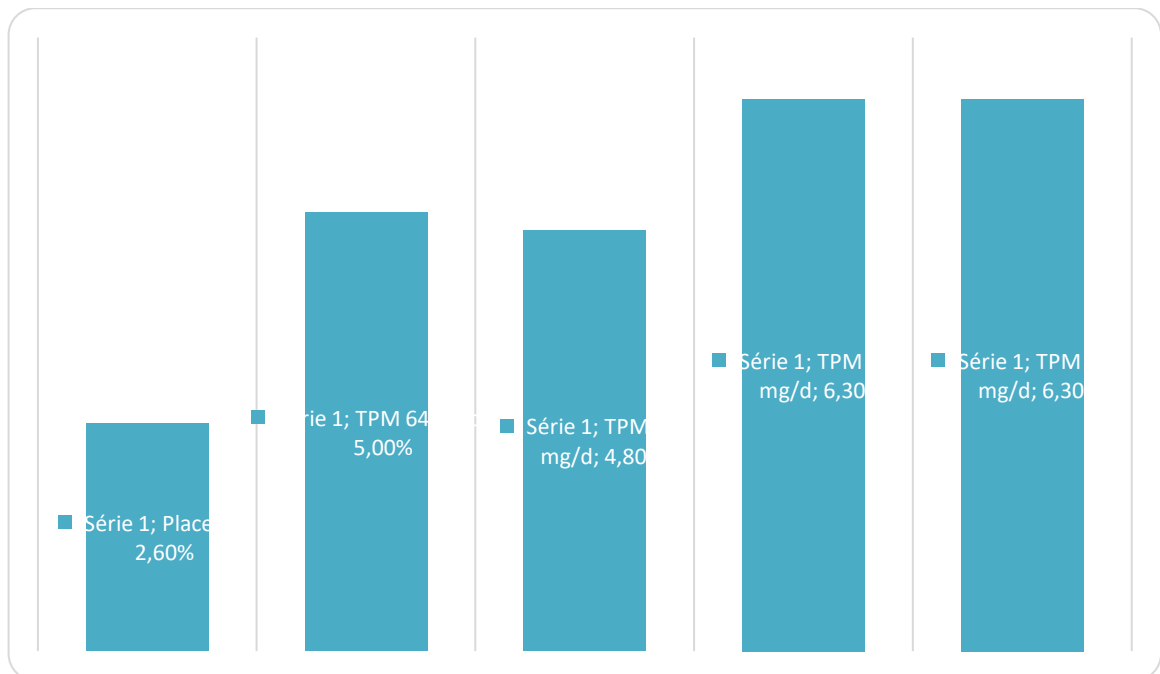
2.1 MONOTERAPIA COM TOPIRAMATO NA OBESIDADE

O topiramato é um anticonvulsivante que é considerado um agente redutor de peso devido ao efeito colateral que promove a perda de peso corporal e sua manutenção ao longo dos meses de tratamento através da ação nos receptores GABA. Portanto é um alvo para as novas abordagens de tratamento e estudos científicos sobre sua eficácia.

Um estudo feito por Bray *et al* avaliou a eficácia do topiramato durante 24 semanas tendo o total de 385 indivíduos inscritos em 17 centros nos Estados Unidos. Os escolhidos tinham IMC ≥ 30 e < 50 kg/m² ou IMC ≥ 27 a 50 kg/m² em indivíduos com hipertensão e/ou dislipidemia. O estudo seguiu analisando o efeito nas doses de 64 mg/d, 96 mg/d, 192 mg/d e 384 mg/d ou placebo dividindo as doses duas vezes ao dia. A fase de titulação foi considerada em 12 semanas seguindo com o tempo restante como fase de manutenção, contudo foi observado na semana 4 que os participantes já haviam tido uma considerável perda de peso e continuou a diminuir ao longo de 24 semanas. A perda de peso média durante o tempo do estudo foi de 2,6% do peso corporal inicial no grupo que recebeu o placebo e 5,0%, 4,8%, 6,3% e 6,3% nos grupos que receberam o topiramato nas doses de 64 mg/d, 96 mg/d, 192 mg/d e 384 mg/d, respectivamente (Gráfico 1). As doses mais altas do grupo que recebeu topiramato apresentou perda de peso semelhante e foi maior que porcentagem de perda de peso nos grupos que receberam doses mais baixas. Todos os grupos de topiramato teve sua perda de peso expressivamente maior do que o grupo que recebeu placebo em todos os pontos de tempo após a semana 4 do período de titulação. Comparando os resultados do grupo de placebo e o grupo do

topiramato, os indivíduos que receberam o fármaco perderam no mínimo 5% do seu peso corporal inicial (ASTRUP; TOUBRO, 2004).

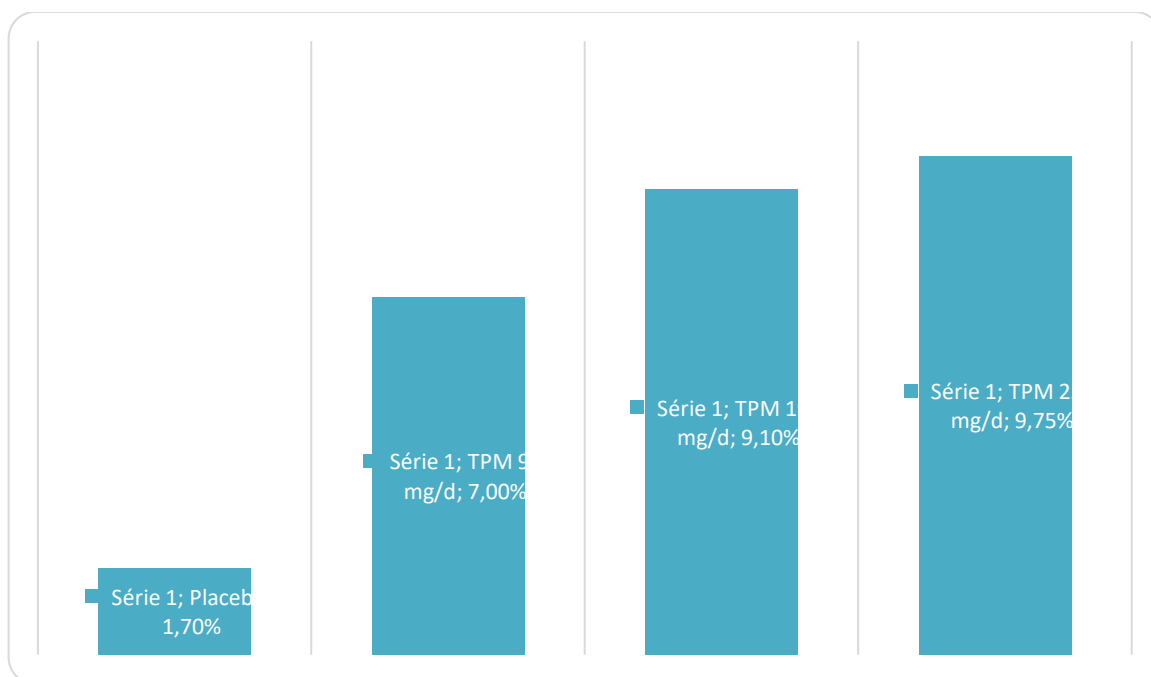
Gráfico 1- Alteração percentual média dos indivíduos que completaram 24 semanas de tratamento.



Fonte: Adaptado de ASTRUP; TOUBRO, 2004.

Um outro estudo feito por Wilding *et al* avalia a eficácia do topiramato a longo prazo, com 1.289 indivíduos randomizados, porém apenas 854 preencheram os critérios de inclusão. Foi analisado durante 60 semanas o efeito nas doses de 96 mg/d, 192 mg/d e 256 mg/d ou placebo, foram 8 semanas de titulação e 52 semanas de manutenção. A perda de peso média durante o tempo do estudo foi de 1,7% do peso corporal inicial no grupo que recebeu placebo, 7%, 9,1% e 9,7% nos grupos que receberam o topiramato nas doses 96 mg/d, 192 mg/d e 256 mg/d, respectivamente (Gráfico 2). O grupo que recebeu o placebo teve a perda de peso até a semana 32 após alcançou um nível e ficou constante até que seguiu por uma tendência de recuperação desse peso após 1 anos, já aqueles que fizeram parte do grupo que recebeu o fármaco perderam peso corporal ao longo do período do estudo e continuou após 1 ano. A porcentagem dos grupos que receberam placebo ou topiramato que tiveram pelo menos 5% de perda do peso corporal foi de 18%, 54%, 61% e 67%, respectivamente. Já os indivíduos que tiveram pelo menos 10% de perda de peso corporal foi de 6%, 29%, 40% e 44%, respectivamente (ASTRUP; TOUBRO, 2004).

Gráfico 2- Alteração percentual média dos indivíduos que completaram 60 semanas de tratamento.



Fonte: Adaptado de ASTRUP; TOUBRO, 2004.

Importante ressaltar que os dois estudos citados os indivíduos tiveram como terapia adjuvante dieta e modificação comportamental comprovando que o comprometimento com o tratamento vai além de apenas fazer uso de medicação.

A eficácia do topiramato na perda de peso foi observado rapidamente, Bray *et al* observou as diferenças do efeito nas diferentes doses comparando com placebo e teve como resultado já na semana 4 tendo os efeitos desejados, já Wilding *et al* constatou que a perda de peso pode continuar até pelo menos 1 ano. Os indivíduos que foram tratados com o fármaco estudado tiveram perda de peso de pelo menos 5% e 10% do seu peso corporal inicial. Com a dose 192 mg/d de topiramato pareceu que foi atingido um pico de maior eficácia, no estudo a curto prazo com topiramato a perda de peso foi a mesma em nas doses de 192 mg/d e 384 mg/d, porém no estudo a longo prazo com topiramato houve uma maior resposta com a dose 256 mg/d do que com a dose de 192 mg/d, contudo, não foi observado estatisticamente uma diferença significativa a ser relevada (ASTRUP; TOUBRO, 2004).

Os efeitos adversos foram semelhantes entre os estudos, de gravidade leve a moderada e relacionados ao sistema nervoso central, caracterizando os mais

frequentes como: parestesias, dificuldade de memória e sonolência relatados em relação a dose. O mais relatado foi parestesia, no estudo de curto prazo 42% dos usuários tiveram esse sintoma e no estudo de longo prazo foi 57%, porém a parestesia foi tolerável e uma pequena porcentagem dos indivíduos desistiram de participar dos estudos por conta deste efeito adverso. Fadiga, dificuldade de concentração e atenção, dificuldade de memória e depressão também foram efeitos relatados pelos indivíduos que participaram do estudo de Wilding *et al* onde teve a porcentagem de 23%, 11%, 11% e 10%, respectivamente das doses utilizadas. Houve também a percepção de diminuição significativa da pressão arterial sistólica e diastólica nos grupos que receberam as doses de topiramato (ASTRUP; TOUBRO, 2004).

Um estudo de revisão feito por KRAMER *et al* apresentou uma média de perda de peso corporal de 5,34 kg utilizando topiramato, participantes do estudo foram acompanhados de 16 a 60 semanas. Foi observado que o objetivo era alcançado em um maior período de tempo e maior dose do fármaco (BEZERRA, 2021).

Um estudo examinou a manutenção de perda de peso após a suspensão do tratamento com topiramato. Classificou 10 pacientes com esquizofrenia, estáveis clinicamente, acima de 20 anos de idade e IMC > 27kg/m². O resultado demonstrou perda de peso significativa após uso de quatro meses de tratamento com o fármaco, após este resultado foi retirado do uso e manteve o acompanhamento no total de doze meses. Foi observado que mesmo com o tratamento descontinuado obteve-se uma manutenção do peso corporal ao longo do estudo (BEZERRA, 2021).

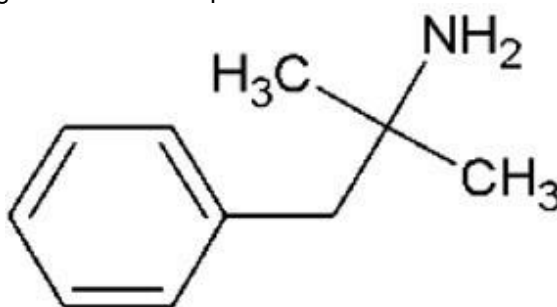
Com essas observações comprova-se que o topiramato é bem tolerante aos pacientes que usam e que sua eficácia é comprovada, visto que o efeito da perda de peso acontece tanto durante o uso do fármaco quanto se mantem mesmo após a sua suspensão por no mínimo 1 ano.

2.2 TERAPIA COMBINADA: TOPIRAMATO E FENTERMINA

Desde 2012 o Federal Drug Administration (FDA) aprovou o uso de Fentermina e Topiramato associados para o tratamento da obesidade, medicamento fabricado pela empresa de biotecnologia da Califórnia Vivus, ficou conhecido comercialmente como Qnexa®, atualmente apresenta um novo nome Qsymia®. A dose recomendada é 7,5 e 46 mg e a dose máxima de 15 e 92 mg por dia, respectivamente, e seu tratamento possui duração máxima de 2 anos (ARANTES; DEL CASTANHEL; NUNES, 2021).

A fentermina (Figura 6) é uma amina simpaticomimética relacionada estruturalmente a anfetamina, aprovada para o controle da obesidade nos Estados Unidos desde 1959 em doses de até 30 mg/dia. Exerce efeito supressor do apetite por atuar farmacodinâmica aumentando a liberação de NOR e de DOP e inibindo a recaptação desses neurotransmissores no centro hipotalâmico. Esse fármaco desenvolve um alto risco de dependência e efeito colateral variados (WHALEN, 2016).

Figura 6: Estrutura química da fentermina



Fonte: DURÁN, 2014.

A indústria farmacêutica pensou na possibilidade do efeito estimulante leve da fentermina poderia ter uma ação positiva em cima dos efeitos negativos do topiramato sobre o SNC, como falta de memória e cognição. Logo, o objetivo do estudo para esse novo fármaco no mercado era diminuir os efeitos adversos e aumentar os resultados já existentes associando as duas substâncias ativas que apresentam mecanismo de ação em vias diferentes. No estudo foram testadas doses diferentes do fármaco Qnexa®, sendo: dose média: fentermina 7,5 mg IR/

topiramato 46 mg SR e dose alta: fentermina 15 mg IR/ topiramato 92 mg SR (FARIA *et al*, 2010).

Na fase 2 do estudo foi avaliado 776 pacientes durante 28 semanas, sendo 4 semanas de titulação, essa fase ficou denominado de EQUATE. Os participantes desta fase do estudo foram separados para receber placebo, fentermina ou topiramato em monoterapia em doses média e alta e também Qnexa® nas doses média e alta. Para os resultados deste estudo os indivíduos que receberam Qnexa® tiveram uma significativa perda de peso maior que os outros grupos em monoterapia ou placebo. Qnexa® na dose alta: -9,2%; dose média: -8,5%; topiramato 92 mg: -6,4%; fentermina 15 mg: -6,1%; placebo: -1,7%, como consequência foi confirmado o sinergismo da associação. Na fase 3 do estudo foi denominado de EQUIP e contou com a participação de 1.267 pacientes obesos com IMC > 35 kg/m², mostrou redução de 11,0%; 5,1% e 1,6% para Qnexa® dose alta, baixa e placebo, respectivamente.

Já o CONQUER, foi um estudo sequenciando o anterior, que avaliou pacientes com IMC entre 27 e 45 kg/m² com duas ou mais comorbidades tendo o total de 2.487 participantes, neste estudo nas doses alta, média de Qnexa® e placebo tiveram perda de peso de 10,4%; 8,4% e 1,8%, respectivamente. O percentual dos pacientes que alcançaram a meta de perda de 5% do peso corporal apresentou taxas de 62% com a dose 7,5/ 46 mg e 70% com 15/92 mg. Já os que atingiram a marca de >10% ocupou as taxas de 7% no placebo, 37% no grupo 7,5/46 mg e 48% no grupo 15/92 mg.

Após o estudo CONQUER houve uma continuação com o SEQUEL contando com a presença de 676 participantes, um ensaio de extensão de 2 anos, foi realizado para avaliar a perda de peso sustentada dos participantes após conclusão do teste CONQUER. Os resultados se mantiveram com a maior proporção de perda de peso quando comparada ao placebo. A perda de peso de 10% foi alcançada por >50% dos tratados com topiramato/fentermina, enquanto <12% dos indivíduos que receberam placebo atenderam a este objetivo.

Além da perda de peso também se observou uma melhora em uma série de marcadores de risco cardiovascular, envolvendo circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e diastólica, também pacientes com diabetes apresentarão uma

redução significativa dos níveis de glicemia em jejum. Os efeitos colaterais que mais foram relatados durante o estudo foram: boca seca, parestesias, constipação, infecção das vias aéreas superiores, alteração do gosto e insônia (FARIA *et al*, 2010; BEZERRA, 2021).

A associação do Topiramato e Fentermina no Brasil ainda não é aprovada pelos órgãos responsáveis. No entanto, FDA já disponibilizou a droga no mercado americano aprovou, porém é um medicamento com alto custo, sendo necessário que o prescritor juntamente com o paciente decida sobre o custo-benefício, além de ser necessário levar em consideração que a fentermina é um estimulante com fácil índice de dependência física.

2.3 TOPIRAMATO *VERSUS* OUTROS FÁRMACOS

O mercado dos anorexígenos conta com a presença de medicamentos bem conhecidos que são aprovados pelos órgãos regularizadores e também medicamentos *off label*, como é o caso do topiramato, estando entre os mais conhecidos e utilizados estão Sibutramina e Fluoxetina. A sibutramina é um inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina nos centros de fome e saciedade do hipotálamo, e a fluoxetina é um antidepressivo atua inibindo recaptção de serotonina, como efeito adverso ocasiona a perda de peso (MAGALHÃES, 2012).

Bezerra (2021) realizou um estudo no Hospital Geral de Fortaleza, avaliando 182 pacientes e seus respectivos prontuários que apresentavam IMC acima de 30 kg/m² que estavam em tratamento medicamentoso antiobesidade. Comparou a eficácia dos medicamentos já conhecidos para o tratamento de obesidade com o topiramato, separando em 5 grupos: topiramato, sibutramina, topiramato e sibutramina, topiramato e fluoxetina e outros (composto por combinações entre topiramato, sibutramina, fluoxetina, orlistate, liraglutida, bupropiona). Os resultados foram avaliados a partir de perdas ponderais na ordem de 5% a 10%, parâmetro este já descrito na literatura como um fator de caracterização de eficácia do tratamento para obesidade. Foi dividido os encontros em uma consulta em que era decido qual estratégia usar em cada participante e dois retornos para verificar os resultados obtidos.

No primeiro retorno para a perda de peso corporal de 5%, observou-se que 48% dos participantes que receberam sibutramina alcançou esta meta e dos que receberam topiramato houve a proporção de 28,1. Já para perda de peso de 10%, verificou-se que 37,5% dos participantes atingiu a meta com sibutramina, 24% com topiramato, 33,3% com topiramato e fluoxetina, 16,7% com topiramato e sibutramina, e 16,7% com outros tratamentos.

No segundo retorno o grupo que recebeu topiramato teve sua proporção elevada para 56% dos participantes que conseguiram chegar à perda de peso de 5%, participantes da sibutramina houve uma redução para 43,8%, topiramato com fluoxetina apresentando 75%, topiramato com sibutramina observou 50% e os que receberam outras modalidades terapêuticas fez-se presente em 58,3%.

Os efeitos adversos também foram levados em consideração em cada terapia analisada. Os pacientes pertencentes do grupo do topiramato relatou parestesias, sonolência e alteração de memória. Os pertencentes do grupo de sibutramina tiveram a taquicardia como o sintoma mais relatado. Já a náusea foi o evento adverso mais presente nos grupos de outras modalidades terapêutica (Bezerra, 2021).

2.4 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO NO PACIENTE OBESO COM O USO DO TOPIRAMATO

O Acompanhamento Farmacoterapêutico é uma das opções dentro do sistema de Atenção Farmacêutica que visa realizar uma avaliação do perfil do paciente juntamente com os medicamentos usados pelo mesmo, verificando se são efetivos e seguros para a condição específica do paciente. Tem como objetivo identificar potenciais e reais problemas relacionados com os medicamentos e definir estratégias de intervenção para resolvê-los. O farmacêutico é de suma importância para ter o alcance da efetividade da terapia desejada fazendo com que o indivíduo tenha informações sobre como fazer o tratamento de forma adequada e conhecimentos das consequências da terapia que está fazendo uso. Dito isso, é necessário que ocorra uma relação aberta e de confiabilidade entre farmacêutico e paciente para obter uma boa adesão ao tratamento (CRF, 2012).

O paciente obeso deve ser analisado de uma forma completa em virtude de ser um paciente que provavelmente se expôs a diversos procedimentos de emagrecimento, além haver a possibilidade de estar associado a outras comorbidade. Por conta disso, em alguns casos a presença da polifarmácia é uma realidade, logo existe chances de haver interações medicamentosas e o farmacêutico tem a habilidade para fazer essas intervenções caso seja detectado. Neste quadro, a informação das interações medicamentosas ou alguma modificação deve ser passada ao médico prescritor do paciente, diante de serem fatores impactantes no tratamento e acompanhamento (TEZOTO; MUNIZ, 2020).

Uma grande dificuldade a se combater é a utilização de medicamentos de forma inadequadas e sem orientação, pois alguns desses para emagrecimento tem ação no SNC e o uso indiscriminado pode ocasionar graves prejuízos a saúde relacionados principalmente a dependência física ou psíquica. O topiramato é um fármaco que mesmo que apresente baixa interação medicamentosa expressa diversos eventos adversos e o acompanhamento pode ser feito através de monitorização dos níveis de pressão, avaliando exames clínicos e laboratoriais, bem como posologia diária, modo de uso do fármaco problemas relacionados aos medicamentos, os quais poderão surgir ao longo do tratamento visando contribuir para a segurança e eficácia da terapia e adquirir boa adesão ao tratamento (MEDEIROS, 2020).

O apoio e o incentivo do farmacêutico são capazes alcançar resultados melhores, uma vez que os efeitos durante a terapia antiobesidade são demorados e pode ser motivo de desistência e desmotivação, além disso, os efeitos colaterais também podem levar ao abandono do tratamento. Também tem o importante papel de orientar que os medicamentos não devem ser utilizados exclusivamente para fins estéticos e sempre associados a mudança de hábito de vida como prática de exercícios diariamente e alteração da dieta (TEZOTO; MUNIZ, 2020).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é uma doença crônica que vem crescendo de forma alarmante em todas as faixas etárias, a causa desta patologia está relacionada a diversos fatores que podem ser tanto ambientais, comportamentais ou genético. Além de ser uma doença crônica pode desencadear outras, o que aumenta o custo para seus cuidados. Para ter o diagnóstico é preciso que ocorra uma avaliação nutricional e corporal completa avaliando métodos diferentes para obter resultados coerente e assim determinar o melhor tratamento a ser realizado.

O tratamento farmacológico com a finalidade de emagrecimento é uma alternativa bastante empregada e requerida pelos prescritores e pacientes, porém é de suma importância que essa escolha seja para a melhora do bem estar e a saúde metabólica do indivíduo não visando apenas a estética, para este fim é preciso demonstrar segurança e eficácia durante toda a terapia. Dentro os medicamentos que possuem a finalidade de perda de peso existem os mais utilizados e populares como sibutramina e orlistate, e os de uso *off label* que é o caso do topiramato.

O topiramato é um anticonvulsivante que vem sendo estudado e aplicado na terapia do emagrecimento. Ele administrado em associação a mudanças de hábitos é visto que é bem tolerado e demonstra efetividade para redução de peso em obesos. Nos estudos citados ao longo do trabalho foi visto que a perda de peso é mantida por pelo menos 1 ano, fato este que é esperado em um tratamento com resultados satisfatórios minimizando a chance do paciente sofrer o efeito sanfona. A associação do topiramato com fentermina também teve bom proveito durante os estudos analisados, alcançando a perda de 5 e 10% do peso corporal inicial dos indivíduos que fizeram uso. Topiramato geralmente é bem tolerado e seus efeitos adversos mais relatos foram parestesias, dificuldade de memória e sonolência, porém foram sintomas que não causaram motivos de desistência da terapia, mas é entendido que seria justificativa para uma desmotivação por partes dos pacientes.

Por mais que seja empolgante os resultados obtidos cada indivíduo deve ser avaliado de forma individual e somente a prática clínica juntamente com mais estudos será possível trabalhar com certeza dos benefícios e dos eventos relacionados a qualquer medicação para o emagrecimento.

É imprescindível o acompanhamento farmacêutico no tratamento farmacológico da obesidade para orientar o paciente dos riscos e feitos colaterais diante a administração do medicamento e auxiliar o prescritor nos possíveis erros na prescrição, na necessidade da escolha de tratamento para o perfil individualizado do paciente, além de evitar interações medicamentosas e obter melhor manuseio dos eventos adversos que a terapia traz. Desta forma o uso racional de medicamento é feito e os possíveis danos do uso abusivo é combatido.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. M. F. D. **Síntese e caracterização de nanopartículas de sílicas obtidas a partir da perlita expandida para aplicação na liberação pH-responsiva de fármacos**. 161f. 2019. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte Centro de Ciências Exatas e da Terra, Natal, 2019.
- AMARAL, O.; PEREIRA, C. Obesidade da genética ao ambiente. **Revista Millenium**, v. 34, p. 311-320, 2016.
- ANDRADE, T. B. **Os Riscos do Uso Indiscriminado da Sibutramina como Inibidor de Apetite**. 37f. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia). Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, Rondônia, 2019.
- ARANTES A; DEL CASTANHEL J. B; NUNES R. F. As Diversas Abordagens na Prescrição do Topiramato: Uma Revisão Narrativa. **Revista Saúde Multidisciplinar (Mineiros)**, v. 9, n. 1, 2021.
- ASTRUP, A.; TOUBRO, S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. **Obesity research**, v. 12, n. S12, p. 167S-173S, 2004.
- BARBOSA F., CORDEIRO V. et al. A utilização do critério da Organização Mundial de Saúde para classificação do estado nutricional em crianças. **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 16, n. 4, p. 811-819, 2010.
- BATISTA F., M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cadernos de Saúde Pública**, v.19, n.1, p. 181-191, 2003.
- BEZERRA, C. S. M.; PAULA, W. G. **A Eficácia do Tratamento com Topiramato em Pacientes com Obesidade**. 89f. 2021. Trabalho de conclusão de obtenção do título de Especialista em Endocrinologia e Metabologia residência. Escola de Saúde Pública. Fortaleza, 2021.
- CONSELHO FEDERAL DE FÁRMACIA. Intervenções Farmacêuticas e Identificação de problemas relacionados à farmacoterapia: Resultados de um programa de acompanhamento farmacoterapêutico. **Farmacêutico em revista**, ed. 96, p. 16-22, Paraná, 2012.
- CORRÊA, M. M. et al. Habilidade da razão cintura-estatura na identificação de risco à saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, p. 66, 2019.
- CORREIA, S. M. M. **Regulação do apetite e o papel da farmacologia**. 101f. 2012. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2012.
- COSTA, A. M.J.; DUARTE, S. F.P. Principais Medicamentos Utilizados no tratamento da Obesidade e Vias de Ação: Uma Revisão Sistemática. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v.11, n.35, p.199-209, 2017.
- DAMIANI, D., DAMIANI, D. Sinalização cerebral do apetite. **Revista Brasileira Clínica Médica**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 138-145, 2011.

FARIA, A. M. *et al.* Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 6, p. 516-529, 2010.

FRANCISCHI, R.P. P. Obesidade: Atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 13, n. 1, p. 17-28, 2000.

GOMES, V. R. S. **Topiramato: Uma Revisão Integrativa Dos Seus Usos Clínicos**. 46f. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia). Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-Paraíba, 2014.

GONÇALVES, C. P. **Avaliação da circunferência da cintura como variável preditora de risco coronariano em estudo de base populacional**. 150f. 2008. Tese de Doutorado (Ciências Fisiológicas). Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2008.

GONZÁLEZ J. J.; SANZ-ALVAREZ L.; BERNARDO C. G. La obesidad en la historia de la cirugía. **Cirugía Española**, v. 84, n.4, p. 188-195, 2008.

GROBE, R. **Medicamentos Off Label Utilizados Para Obesidade**. Boletim do Centro de Informações sobre Medicamento, CRF-PR, n. 02, 2018. Disponível em: [http://boletim_cim_002_2018_.indd\(crf-pr.org.br\)](http://boletim_cim_002_2018_.indd(crf-pr.org.br)). Acesso em: 06 mai. 2020.

HASLAM, D. Obesity: a medical history. **Obesity Reviews**, v. 8, n. 1, p. 31-36, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019**. 2020. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019>. Acesso em: 24/01/2021.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

Khalil NY, AIRabiah HK, Al Rashoud SS, Bari A, Wani TA. Topiramate: Comprehensive profile. **Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol**, v. 44, p. 333-378, 2019.

MAGALHÃES, A. R. V. **Terapêutica Farmacológica da Obesidade: passado, presente e futuro**. Artigo de revisão. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, fev., 2012.

MARTINS, E. L. M. *et al.* Dispensações de psicotrópicos anorexígenos no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, p. 3331-3342, 2012.

MEDEIROS K. F. *et al.* Composição Corporal e Avaliação Antropométrica de Adultos. **Revista de Enfermagem UFPE**, Recife, v. 9, n. 10, p. 1453-1460, 2015.

MEDEIROS, M. N. F. **Medicamentos Controlados e Emagrecimento: Uma Reflexão Sobre o Seu Uso Associado a Padrões Estéticos**. 30f. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica obesidade**. Cadernos de Atenção Básica, n.38, Brasília, DF, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano Nacional de Saúde 2020-2023**. Brasília/DF, 2020. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_saude_2020_2023.pdf. Acesso em: 24/01/2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. Brasília, DF, 2019. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 25/01/2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**. Brasília, DF, 2018. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>. Acesso em: 02 abr. 2020.

O'NEIL, P. M. et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. **The Lancet**, v. 392, n. 10148, pág. 637-649, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global**. Relatório da Consultadoria da OMS, Genebra, 2004. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsmms/resource/pt/mis-9447>. Acesso em: 31 mar. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Obesity and overweight**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 01 abr. 2020.

PEIXOTO, M. R. G. *et al.* Circunferência da cintura e índice de massa corporal como preditores da hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 87, n. 4, out., 2006.

PEREIRA, L. O., FRANCISCHI, R. P., LANCHETA JUNIOR, A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arquivos brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 47, n.2, abr., 2003

PINHEIRO, A.; FREITAS, S.; CORSO, A. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n.4, p.523-53, 2004.

RADAELLI M.; PEDROSO R. C.; MEDEIROS L. F. Farmacoterapia da obesidade: Benefícios e Riscos. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, Canoas, v. 4, n.1, p. 101-115, 2016.

SIMPSON, K. A.; MARTIN, N. M. ; BLOOM, S. R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, pág. 120-128, 2009.

TAVARES, T. B.; NUNES, S. M.; SANTOS, M.O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 20, n. 3, p. 359-366, 2009.

TEZOTO, M. F.; MUNIZ, B. V. Atenção farmacêutico em pacientes obesos, com foco na orientação correta ao uso dos anorexígenos. **Revista científica eletrônica de ciências aplicadas da FAIT**, n. 2, 2020.

TINOCO, A. L. A. *et al.* Sobrepeso e obesidade medidos pelo índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC) e relação cintura/quadril (RCQ), de idosos de um município da Zona da Mata Mineira. **Revista brasileira de geriatria e gerontologia**, v. 9, p. 63-74, 2019.

WANG, Y. *et al.* Topiramate extended-release options: A focus on efficacy and safety in epilepsy and comorbidities. **Clinical Medicine Insights: Therapeutics**, v. 9, 2017.