

## TOPIRAMATO NO CONTEXTO DA DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

Bruno Moura Lacerda<sup>1</sup>  
Germana Mariz Queiroga Veras Pinto<sup>2</sup>  
Sarah Mariz Queiroga Veras Pinto<sup>2</sup>

### RESUMO

A dependência de substâncias psicoativas constitui um grave problema de saúde pública, e causa uma série de prejuízos socioeconômicos, ocupacionais, psicológicos e físicos para os usuários de tais substâncias. A demanda por tratamento tem aumentado, consideravelmente, concomitante ao desenvolvimento de pesquisas, nesta área de atuação. Tais pesquisas investem em tratamentos que viabilizem maiores taxas de abstinência e menores índices de recaídas. O topiramato vem sendo apresentado como farmacoterapia valiosa no tratamento de dependências de certas substâncias psicoativas, mesmo sem aprovação das Agências Regulamentadoras, para uso com esta finalidade. Partindo dessa constatação, o presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão literária sobre o uso do topiramato no contexto do abuso e dependência de substâncias psicoativas. A metodologia empregada para a realização deste trabalho consistiu em ampla pesquisa bibliográfica, através de fontes como: livros, revistas e artigos. Foi possível concluir que o topiramato, em virtude de seus múltiplos mecanismos de ação, tem-se revelado como fármaco promissor, no contexto de abuso e dependência de substâncias psicoativas, com destaque especial ao tratamento da adição ao álcool, tabagismo, cocaína, e benzodiazepínicos

**Palavras-chave:** Dependência de substâncias psicoativas. Farmacoterapia, Síndrome de abstinência.

---

<sup>1</sup>Graduado em Farmácia com Habilitação em Bioquímica pela Universidade Estadual da Paraíba. Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança. Atualmente R2 em Psiquiatria pela Secretaria Estadual de Saúde Pública do Rio Grande do Norte. End.: Rua Santos Coelho Neto, 495, Edifício Vancouver, apto.101. Manaíra. João Pessoa-PB. CEP: 5838-451. Tel: (83) 8730-8393. E-mail: brunomedjpa@hotmail.com.

<sup>2</sup>Acadêmicas do Curso de Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança – FAMENE.

## INTRODUÇÃO

Em 1978, os bioquímicos Gene Tutwiler e Bruce Maryanoff pesquisavam substâncias que fossem capazes de converter a frutose 1,6 bifosfato em frutose 6-fosfato na via metabólica da gliconeogênese. Essa busca culminou com o desenvolvimento da molécula McN-4853, em 1979. Tal molécula assemelhava-se, estruturalmente, a um fármaco anti-epilético conhecido da época, a acetazolamida. Estudos posteriores identificaram as propriedades antiepiléticas deste novo composto contra crises desencadeadas pelo modelo de eletrochoque máximo em camundongos. Estavam lançadas, então, as bases para o que hoje conhecemos como topiramato, um derivado da D-frutose, desenvolvido originalmente como fármaco hipoglicemiante e que, casualmente, teve sua propriedade anti-epilética descoberta<sup>1</sup>.

Atualmente, sabe-se que o topiramato possui múltiplos mecanismos de ação: bloqueio dos canais de sódio, potencialização da ação gabaérgica, redução da atividade excitatória glutamatérgica, inibição dos canais de cálcio de alta voltagem e inibição da anidrase carbônica<sup>1</sup>.

No Brasil, o topiramato está licenciado desde 1997, sendo indicado para o tratamento de epilepsias, tanto em monoterapia, em terapia adjuvante, bem como na terapia da migrânea<sup>2</sup>. Porém, em virtude de seus múltiplos mecanismos de ação, novos estudos tem demonstrado a potencial utilidade do topiramato em uma variedade de condições. Entre as indicações estudadas se encontram os transtornos do comportamento alimentar, transtorno do controle dos impulsos, impulsividade, transtorno do estresse pós-traumático e o abuso

e/ou dependência de substâncias psicoativas<sup>1</sup>.

Sabe-se que a dependência de substâncias químicas constitui um grave problema de saúde pública, e causa uma série de prejuízos socioeconômicos, ocupacionais, psicológicos e físicos para os usuários de tais substâncias. A demanda por tratamento tem aumentado, consideravelmente, concomitante ao desenvolvimento de pesquisas, nesta área de atuação. Tais pesquisas investem em tratamentos que viabilizem maiores taxas de abstinência e menores índices de recaídas. O topiramato vem sendo apresentado como farmacoterapia valiosa no tratamento de dependências de certas substâncias psicoativas, mesmo sem aprovação das Agências Reguladoras, para uso com esta finalidade<sup>2</sup>.

## OBJETIVO

Partindo dessa constatação, o presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão literária sobre o uso do topiramato no contexto do abuso e dependência de substâncias psicoativas.

## METODOLOGIA

A metodologia empregada para a realização deste trabalho consistiu em ampla pesquisa bibliográfica, através de fontes como: livros, revistas e artigos científicos atuais sobre o tema proposto. A pesquisa foi realizada no período entre 10 de abril e 20 de junho de 2013.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Vários são os estudos que utilizam o topiramato como proposta

terapêutica medicamentosa no contexto da dependência ou abuso de substâncias psicoativas. Entre as indicações estudadas, encontram-se o abuso/dependência de álcool, cocaína, benzodiazepínicos e tabagismo<sup>2</sup>.

O mecanismo de ação do topiramato, neste contexto, relaciona-se a sua ação gabaérgica, potencializando a ação Gaba-mediada, com atuação sobre os receptores Gaba-Abem como ao antagonismo dos receptores AMPA/cainato do sistema glutamatérgico. Estes mecanismos estariam envolvidos na redução da atividade dopaminérgica no sistema de recompensa cerebral. Tanto pela inibição da liberação de dopamina, na área tegmentar ventral e núcleo *accumbens*, quanto pelo bloqueio aos efeitos excitatórios do glutamato sobre os neurônios dopaminérgicos. Desse modo, o perfil farmacológico do topiramato reduziria a magnitude dos efeitos das substâncias psicoativas, evitando o reforço positivo, por seus usuários<sup>2</sup>.

Os diferentes estudos demonstram variações das doses preconizadas no tratamento destas condições. Para a dependência do álcool, um estudo realizado em 2003, duplo-cego comparou os efeitos do topiramato versus placebo durante 12 semanas. A dose do topiramato utilizada, neste estudo, chegou até o máximo de 300mg/dia. Ao final do estudo foi possível observar os benefícios do grupo que utilizou o topiramato em comparação ao placebo, apresentando mais dias de abstinência e menores níveis de gama GT, além de reduzir, de forma significativa, a intensidade do *craving* pelo álcool<sup>3</sup>.

Em estudo mais recente, no ano de 2008, comparou-se a eficácia do topiramato em relação à naltrexona no tratamento da dependência por álcool, em ensaio duplo-cego, controlado por

placebo envolvendo 155 pacientes. Após uma semana de detoxificação, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em grupos de tratamento com topiramato, com naltrexona ou com placebo. A análise estatística dos dados coletados mostrou que o topiramato foi superior ao placebo em relação a: o tempo para primeira recaída; o período de abstinência; e a porcentagem de sujeitos em abstinência após quatro e oito semanas. Os pesquisadores não detectaram diferenças estatísticas entre o grupo da naltrexona em relação ao placebo e da naltrexona em relação ao topiramato, mas o grupo topiramato apresentou uma tendência de maior eficácia na prevenção da recaída ao alcoolismo em relação à naltrexona<sup>4</sup>.

Em 2004, um estudo duplo-cego de 13 semanas avaliou a eficácia do topiramato no tratamento da dependência de cocaína. O topiramato foi aumentado gradualmente até a dose de 200mg/dia. Observou-se, ao final do estudo, maiores taxas de abstinência nos indivíduos tratados com topiramato<sup>5</sup>.

Também em 2004, outro estudo, observacional, prospectivo de seis meses de duração, multicêntrico, avaliaram usuários de heroína, álcool e cocaína em programas de reabilitação. Eles observaram que o topiramato, na prática clínica, pôde ser bem tolerado; efetivo quanto ao uso de drogas e desempenhou melhores desfechos quando comparados a ensaios clínicos prévios realizados com a mesma medicação<sup>6</sup>.

Um ensaio clínico aberto, conduzido na cidade de São Paulo, também avaliou o topiramato no tratamento ambulatorial de 28 pacientes usuários de cocaína inalada. O estudo apontou uma redução da intensidade do *craving* em 25% da amostra<sup>7</sup>.

Para o tratamento do tabagismo, em 2006, um estudo tipo série de casos avaliou o uso do topiramato na cessação do hábito tabagista, durante 8 semanas, com doses flexíveis. Observou-se que cerca de 50% dos pacientes permaneceram abstinentes durante dois meses<sup>8</sup>.

No contexto do abuso de benzodiazepínicos, um estudo tipo relato de caso, realizado em 2006, utilizou o topiramato no tratamento do uso abusivo do alprazolam. Este relato de caso demonstrou que o topiramato mostrou-se seguro e eficaz no tratamento de retirada do alprazolam<sup>9</sup>.

Em relação ao abuso de metanfetamina, um estudo realizado recentemente, no ano de 2012, testou o topiramato no tratamento da adição à metanfetamina. Foram selecionados 140 participantes para receber topiramato ou placebo, durante 13 semanas. As doses foram aumentadas gradualmente até 200 mg/dia. Ambos os grupos participaram de breves sessões de terapia comportamental, visando aumentar a adesão ao tratamento. O desfecho primário foi a abstinência da metanfetamina entre as semanas 6 e 12. Medidas secundárias de desfecho incluíram a redução do uso, assim como variáveis

psicossociais. A análise por intenção de tratar mostrou que o topiramato não aumentou a abstinência da metanfetamina entre as semanas 6 e 12; no entanto, a análise da urina demonstrou que o grupo que usou o topiramato teve níveis mais reduzidos de metanfetamina excretada. O grupo que recebeu o topiramato teve também menos recaídas, entre aqueles que alcançaram a abstinência. Os autores concluíram que, embora o desfecho primário tenha sido negativo, o topiramato pode auxiliar na redução do consumo de metanfetamina, podendo constituir-se em tratamento adjuvante para essa finalidade<sup>10</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível concluir que o topiramato, em virtude de seus múltiplos mecanismos de ação, tem-se revelado como fármaco promissor, no contexto de abuso e dependência de substâncias psicoativas, com destaque especial ao tratamento da adição ao álcool, tabagismo, cocaína, e benzodiazepínicos. Espera-se, no entanto, que mais estudos controlados sejam realizados, para que o topiramato possa assumir papel de fármaco potencialmente eficaz para o tratamento destas condições.

## TOPIRAMATE IN THE CONTEXT OF DEPENDENCE OF SUBSTANCES PSYCHOACTIVE

### ABSTRACT

The psychoactive substance dependence is a serious public health problem, and cause a lot of damage socioeconomic, occupational, psychological and physical for the users of such substances. The demand for treatment has increased considerably, concomitant with the development of research in this area. Such research invest in treatments that enable higher rates of abstinence and lower rates of relapse. Topiramate has been presented as a valuable pharmacotherapy in the treatment of dependencies of certain psychoactive substances, even without approval of the Regulatory Agencies to use for this purpose. Based on this finding, the present work aims to present a literature review on the use of topiramate in the context of addiction and abuse of psychoactive substances. The methodology used for this work

consisted of extensive literature search through sources such as books, magazines and articles. It was concluded that topiramate, due to its multiple mechanisms of action, has been shown to be a promising drug in the context of abuse and dependence on psychoactive substances, with special emphasis on addiction treatment alcohol, tobacco, cocaine, and benzodiazepines

**Key-words:** Addiction to psychoactive substances. Pharmacotherapy. Withdrawal syndrome.

## REFERÊNCIAS

1. Lin K. Topiramato: uma molécula multifacetada. *Revista de neurociências*. 2011; 19:9-8.
2. Dihel A, Cordeiro DC, Laranjeira R. Tratamento farmacológico para dependência química da evidência científica à prática clínica. *Porto Alegre: Artmed*; 2010:245-86.
3. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, Diclemente CC, Roache JD, Lawson K, JAvors MA. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized trial. *Lancet*. 2003;361:1677-85.
4. Baltieri DA, Daró FR, Ribeiro PL, Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction*. 2008;103(12):2035-44.
5. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, O'Brien CP. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug alcohol depend*, 2004;75:233-40.
6. Bobes J, Carreno JE, Gutierrez CE, San Narciso GI, Antuna MJ, Diaz T, Fernandez JJ, Cerceda A, Alvarez CE, Marina P, Garcia-Garcia M. Study of effectiveness of craving control with topiramate in patients with substance dependence disorders *Actas Esp Psiquiatr*. 2004 Sep-Oct; 32(5):299-306.
7. Reis AD, Castro LA, Faria R, Laranjeira R. Craving decrease whit topiramate in outpatient treatment for cocaine dependence: an open label trial. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008 Jun;30(2):132-5.
8. Khazaal Y, Cornuz J, Bilancioni R, Zullino D. Topiramate for smoking cessation. *Psychiatric clin neurosci*.2006; 60: 384-8.
9. Michopoulos I, Douzenis A, Cristodoulou C, Lykouras L. Topiramate use in alprazolam addiction. *Word Journal of Biological Psychiatry*, 2006, 7: 267-265.
10. Elkashef A, Kahn R, Yu E, Iturriaga E, Li SH, Anderson A, et al. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multi-center placebo-controlled trial. *Addiction*. 2012 Jul; 107(7):1297-1306.

**Recebido em: 03.06.13**

**Aceito em: 24.09.13**