

# AS DIVERSAS ABORDAGENS NA PRESCRIÇÃO DO TOPIRAMATO: UMA REVISÃO NARRATIVA

*The diverse approaches in the prescription of topiramate: a narrative review*

Amanda Arantes<sup>1\*</sup>, Jéssica Barros Del Castanhel<sup>1</sup>, Ricardo Ferreira Nunes<sup>2</sup>

**Palavras-chave:**

Topiramato, clínica,  
medicina.

**Keywords:**

Topiramate, clinic,  
medicine.

**RESUMO** - O topiramato é um medicamento anticonvulsivante de segunda geração, não benzodiazepínico, que possui uma ampla aplicabilidade farmacológica já que seu mecanismo de ação envolve vários sítios de ligação. É um análogo da frutose-1,6-difosfato que inicialmente foi desenvolvido para o tratamento antidiabético e posteriormente utilizado como anticonvulsivante devido à sua semelhança com a acetazolamida. Entretanto, a partir das suas ações, têm se verificado a eficácia do uso do topiramato em diversas terapias além das quais ele fora designado, entre elas podemos encontrar, o uso do fármaco no tratamento da obesidade, em transtornos de bipolaridade, no controle do uso de álcool e outros vícios, entre outros. Foi realizada uma análise bibliográfica de estudos publicados no período de 2015 à 2020 nas bases eletrônicas PubMed, Scielo e Medline. O objetivo desse trabalho foi discutir sobre essas aplicações e seus reais benefícios na prática clínica. Com todas as informações levantadas na literatura, constatou-se que o topiramato tem diversas aplicações clínicas com eficácia no tratamento de crise tônico-clônicas parciais e generalizadas, profilaxia da enxaqueca, transtornos de dependência química e tratamento da obesidade com devida associação.

**ABSTRACT** Topiramate is a second generation anticonvulsant medication, non-benzodiazepine, which has wide pharmacological applicability since its mechanism of action involves several binding sites. It is a fructose-1,6-diphosphate analogue that was initially developed for antidiabetic treatment and later used as an anticonvulsant due to its similarity to acetazolamide. However, based on its actions, the effectiveness of the use of topiramate in several therapies beyond which it was designated has been verified, among them we can find, the use of the drug in the treatment of obesity, in bipolar disorders, in the control of use alcohol and other addictions, among others. A bibliographic analysis of studies published from 2015 to 2020 in the electronic databases PubMed, Scielo and Medline was carried out. The aim of this work was to discuss these applications and their real benefits in clinical practice. With all the information collected in the literature, it was found that topiramate has several clinical applications with effectiveness in the treatment of partial and generalized tonic-clonic crises, migraine prophylaxis, chemical dependency disorders and treatment of obesity with due association.

1. Faculdade Morgana Potrich, acadêmicas do curso de medicina – FAMP, Mineiros – GO, Brasil.

2. Docente na Faculdade Morgana Potrich – FAMP - Mineiros/ GO, Brasil

\*Autor para correspondência: E-mail - amanda.arantes.10@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

O topiramato é um medicamento anticonvulsivante de segunda geração, não benzodiazepínico, análogo da frutose-1,6-difosfato que possui uma ação farmacológica multifacetada. Foi desenvolvido no final da década de 70 cujo objetivo inicial era ser um antidiabético. Entretanto, com o passar dos estudos a respeito de sua molécula, à sua semelhança com a acetazolamida e, aos diversos sítios que atuava, prontamente foi designado para outros fins <sup>1</sup>.

Inicialmente, o topiramato foi aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA) para crises tônico-clônicas generalizadas primárias e parciais. Posteriormente, permitido para o tratamento da profilaxia de enxaqueca que contempla nos EUA a sua maior utilização. Nos dias atuais, vem sendo amplamente administrado no tratamento de dores, obesidade e abuso de substâncias nocivas à saúde <sup>2</sup>.

É uma droga que possui baixa interação medicamentosa e baixa ligação proteica. Apesar disso, possui efeitos adversos significativos que podem levar a descontinuidade do tratamento farmacológico sendo necessário assim cautela na sua prescrição, principalmente quando se trata de uso off label <sup>1</sup>.

Portanto, torna-se importante compreender a aplicabilidade do fármaco, seus diversos mecanismos de ação e, os riscos e benefícios que ele pode cursar, favorecendo assim uma maior segurança na sua prescrição para os pacientes e para o médico que o utiliza na prática clínica<sup>1</sup>.

Assim, o presente trabalho evidencia uma revisão de literatura que pretende abordar as diversas aplicações do topiramato, seus mecanismos de ação, os efeitos adversos que podem acarretar e a segurança da sua aplicação off label.

## METODOLOGIA

presente trabalho é de teor descritivo realizado a partir de pesquisa bibliográfica com abordagem qualitativa. A pesquisa foi feita a partir de rastreamento de bases eletrônicas PubMed, Scielo e Medline de todos os estudos publicados no período de 2015 à 2020, utilizando os descritores “topiramate”, “clinic” e “medicine”.

Primeiramente foram identificados 50 artigos e após análise foram selecionados 28 artigos. Foram excluídos os trabalhos que não tinham relação com o tema proposto, assim como publicações que não se enquadravam no período estabelecido. Após análise criteriosa dos artigos selecionados, foram identificados 28 artigos que atendia aos seguintes critérios de inclusão: utilização do topiramato na prática clínica nas suas variáveis aplicabilidades, mecanismos de ação, riscos e benefícios da sua terapêutica.

## REFERENCIAL TEÓRICO

### *Histórico e definição:*

O topiramato é um medicamento novo, que surgiu no final da década de 70 e tinha como objetivo inicial seu uso no tratamento do diabetes. Entretanto, com o estudo da molécula composta de um açúcar (D-frutose), dois radicais cetona e um radical sulfeto, verificou-se que a mesma possuía propriedades capazes de agir como anticonvulsivante devido a sua semelhança com a acetazolamida e logo foi designada para esta finalidade<sup>1</sup>.

Foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para crises tônico-clônicas generalizadas de maneira primária e parcial e, posteriormente, foi ratificado para profilaxia da enxaqueca que, atualmente é considerada a maior terapêutica nos EUA. É um fármaco cada vez mais utilizado para o tratamento de outras comorbidades como dores crônicas, obesidade, transtornos de dependência química e transtornos de humor visto que, sua estrutura diferenciada, permite atingir diversos sítios de ação<sup>3</sup>.

Todavia, seu uso off label, ou seja, fora da sua indicação clínica, pode acarretar em complicações como, acidose metabólica e glaucoma agudo e miopia, além dos efeitos adversos previamente estabelecidos. Tem indicações formais para o tratamento de convulsões focais e generalizadas, profilaxia da enxaqueca, além do uso para obesidade acompanhado de fentermina<sup>4</sup>.

### *Mecanismo de ação:*

O topiramato atua em diversos sítios de ação, entre eles, age como um modulador alostático positivo nos receptores de GABA A que ao serem ativados, aumenta o influxo de íons cloreto nos neurônios o que acarreta no aumento na inibição geral ao GABA<sup>5</sup>.

Por ser um antagonista não competitivo de glutamato mediado por a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) / cainato pode gerar o bloqueio da neuroexcitação mediada pelo glutamato. Além disso, reduz a excitabilidade neuronal por inibição dos canais de sódio e inibição dos canais de L e N. O topiramato também atua como inibidor das isoenzimas II e IV da anidrase carbônica, o que pode explicar muitos dos seus efeitos colaterais associados ao tratamento com o medicamento<sup>1</sup>.

Ainda que não esclarecido em sua totalidade, o topiramato parece exercer seus efeitos nas vias dopaminérgicas (DA) do mesencéfalo projetando-se da área tegmental ventral para o núcleo accumbens, aumentando a neurotransmissão GABAérgica e antagonizando a neurotransmissão glutamatérgica, levando à supressão de surtos dopaminérgicos<sup>1</sup>.

### *Reações adversas:*

As reações antagonônicas mais frequentes relacionados com o uso do topiramato são ataxia, anorexia, deficit cognitivo com lentificação do pensamento, prejuízo da concentração e da memória, dispepsia, diarreia, insônia, fadiga, parestesias,

tremores e tontura. Comprometimento cognitivo de topiramato pode ser tão significativo em alguns pacientes que leva a descontinuação do tratamento, o que parece ser impulsionado pelo efeito do topiramato em funções do lobo frontal (atenção, velocidade cognitiva, verbal fluência, memória de curto prazo e flexibilidade mental)<sup>6,7</sup>.

Cálculos renais ocorrem em uma taxa de duas a três vezes mais entre os pacientes que utilizam o topiramato e acredita-se que seja devido a um aumento no pH urinário causado pelo aumento da excreção de bicarbonatos e diminuição da excreção de citrato que promove a precipitação de sais de cálcio<sup>8</sup>.

Perturbações visuais aguda, miopia e glaucoma agudo de ângulo fechado ocorrem com pouca frequência entre aqueles que recebem topiramato, principalmente no início do tratamento. Pode-se observar também um aumento das infecções respiratórias altas e presença de dores abdominais<sup>9</sup>.

O uso de topiramato também pode ocasionar acidose metabólica do anion gap normal inibe anidrase carbônica leva a acidose tubular mista ou acidose do tipo 3, em decorrência da incapacidade de secretar íons hidrogênio e de limitações na reabsorção de bicarbonato<sup>4</sup>.

Foi verificado em estudos, que as gestantes no primeiro trimestre de gravidez em uso de topiramato para tratar quadro epilético, eleva de 2 a 5 vezes o risco de fissuras orais no bebê, associado também ao baixo peso ao nascer. Dessa forma, dosagem alta desse antiepilético confere risco elevado de teratogenicidade<sup>10</sup>.

#### *Farmacocinética:*

O topiramato tem veloz absorção quando ingerido oralmente, atingindo em 2 a 3 horas o pico de concentração plasmática, não havendo interação alimentar na absorção. Tem fraca ligação com proteína plasmática, aparentando atravessar na barreira hematoencefálica de forma rápida. Exibe farmacocinética linear e aumento proporcional à dose em níveis plasmáticos. Na ingestão oral, apenas uma pequena porcentagem é ligada à proteína (cerca de 15%), e convertido em metabólitos inativos (cerca de 20%)<sup>1</sup>.

Além disso, é pouco metabolizado no fígado, tendo seu aumento, quando administrado juntamente a drogas indutoras de enzimas hepáticas (como ácido valproico, carbamazepina e fenitoína), sendo 70% da dose excretada sem alterações na urina. Tem meia vida de eliminação em torno de 19 a 23 horas, com ação em doses entre 100 e 1200 mg por dia a depender da terapêutica para qual ele está sendo utilizado<sup>1</sup>.

#### *Aplicabilidade clínica:*

Tratamento profilático da enxaqueca:

O topiramato (TPM) tem se mostrado efetivo como tratamento profilático da enxaqueca. Tanto em crianças quanto em adultos, o uso de TPM nas cefaleias migrêneas têm demonstrado redução significativa da frequência, duração e

severidade nos sintomas. O FDA aprovou seu uso para adolescentes que tenham ente 12 e 17 anos. Estudos relatam que é um medicamento bem tolerado e seguro<sup>6,11,12</sup>.

A dosagem considerada segura para o tratamento preventivo tanto em adultos quando crianças é de 100 mg por dia e, doses superiores não demonstra melhores respostas podendo ainda acarretar maiores riscos de efeitos adversos e até mesmo o abandono terapêutico<sup>11</sup>.

Foi verificado em estudos que o topiramato diminui consideravelmente a atividade do tálamo e algumas áreas onde é processada a dor. Também foi constatado que o uso de topiramato tem a capacidade de aumentar o acoplamento funcional entre o tálamo e demais regiões do cérebro como por exemplo o pré-cuneus bilateral, o córtex cingulado posterior e o córtex somatossensorial secundário. Tais efeitos sugerem que o uso de topiramato na profilaxia de enxaquecas se obtém por meio de ação sobre as redes tálamo-corticais<sup>13</sup>.

Pacientes com epilepsia têm alta incidência de enxaqueca. O topiramato auxilia na profilaxia da enxaqueca migrânea em pacientes com epilepsia. Estudos demonstraram que o TPM na dose de 100 mg, foi eficaz na redução da frequência de dor de cabeça em mais de 50% e houve melhora significativa nos escores de qualidade de vida em comparação com o placebo<sup>14,15,16,17</sup>.

O topiramato, ainda que não seja considerado medicamento de primeira linha no tratamento de crises tônico-crônicas generalizadas, é utilizado com bons desempenhos<sup>18</sup>.

Redução de peso de pacientes esquizofrênicos:

Segundo estudos, verificou-se a eficácia do topiramato na redução de peso na obesidade e, que o tratamento em pacientes com elevado índice de massa corporal basal é mais eficiente. Além disso, seu efeito no peso não parece estar relacionado a dose ou o sexo da pessoa. Como a obesidade é um fator que depende da etnia do indivíduo, a eficácia do uso do topiramato pode divergir entre as populações<sup>19</sup>.

#### *Tratamento da obesidade:*

O FDA aprovou desde 2012 uma série de medicamentos que visam o tratamento da obesidade, entre eles se encontra a fentarmina / topiramato. Entretanto, ainda não aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Segundo o FDA a combinação de Fentamina e Topiramato, têm doses iniciais o valor de 3,75 e 23 mg respectivamente, a dose recomendada em 7,5 e 46 mg e a dose máxima de 15 e 92 mg por dia. E seu tratamento possui duração máxima de 2 anos<sup>19</sup>.

O topiramato, utilizado junto a fentamina, atua como um inibidor do apetite através de modulações nos canais de iônicos voltagem-dependente e provocam aumento nas atividades das correntes inibitórias que são mediadas por GABA e/ou inibição da alfa-amino-3-hidroxi-5 receptores de ácido-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA)/ glutamato de cainita<sup>20</sup>.

Relata significativa perda de peso que é de aproximadamente 8,8 kgs. Possui como contraindicações doenças cardiovasculares, arritmias, hipertensão arterial não controlada, hipertireoidismo, convulsões, glaucoma. Em contrapartida, alguns autores afirmam que a combinação de fentamina e topiramato possui um perfil cardiovascular favorável já que estudos verificou-se uma redução na pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica, teve efetividade na redução dos níveis de triglicerídeos, aumentou o colesterol HDL e melhorou o metabolismo da glicose<sup>20</sup>.

Ainda que a única farmacoterapia para o tratamento da obesidade aprovada pela Food and Drugs Administration (FDA) nos EUA na população jovem seja o Orlistat, o Topiramato tem ganhado significativo espaço no combate a obesidade pois, possui propriedades capazes de reduzir a adiposidade e obter melhorias nos resultados cardiometabólicos nos jovens com obesidade severa<sup>20</sup>.

O uso de topiramato na dose de 75 mg por dia, verificou-se eficácia limitada na redução de índice de massa corporal (IMC) em adolescentes com obesidade grave quando comparados a substituição das refeições seguida de placebo. Em tal dose, 75 mg, o topiramato foi bem tolerado, possui margem de segurança medicamentosa aceitável e um impacto benéfico na adiposidade visceral. Estudos em adultos, sugere que em doses mais elevadas, o topiramato pode ser eficaz na redução de peso, contudo, à custa de efeitos colaterais neurocognitivos<sup>21</sup>.

Pode ser utilizado principalmente em obesos que possuem diabetes mellitus tipo 2. O fármaco, além de mostra-se efetivo na redução de peso, também atua na redução de Índice de massa corporal e da HbA1c, todavia, contribuem para maior chance efeitos adversos graves, devendo ser utilizado com cautela para este fim<sup>22</sup>.

#### *Tratamento de dependências químicas:*

Estudos sugerem que o topiramato é uma opção de tratamento eficaz no tratamento do transtorno de uso de álcool e outros transtornos por uso de substâncias como o uso de cocaína e tabagismo, que atua reduzindo o padrão de uso nocivo. Os medicamentos anticonvulsivantes não benzodiazepínicos possuem efeitos na neurotransmissão glutamatérgica e gabaérgica o que contribui para a sua ação terapêutica principalmente no que tange à abstinência e prevenção de recaídas<sup>23,24</sup>.

Foi verificado por meio de estudos, que o topiramato reduz o consumo de uma variedade de substâncias de abuso. Amplamente estudada para o tratamento de dependentes de álcool tem-se mostrado efetiva na dependência química por etílicos. Além de reduzir o consumo de álcool a níveis seguros, o topiramato consegue aumentar os dias de abstinência em quantidades superiores quando comparado ao placebo utilizado no estudo<sup>1</sup>.

O topiramato parece auxiliar indivíduos não dependentes de álcool a cessar o tabagismo, entretanto, tal eficácia verificou-se apenas no sexo masculino (grupo de estudo). Pode também evitar recaídas de álcool em alcoolatras que recentemente foram desintoxicados. A monoterapia com doses de até 200 mg por dia, melhorou os sintomas de abstinência a nicotina contudo não teve efeito geral sobre o desejo de fumar<sup>25</sup>.

#### *Adjuvante na Síndrome de Prader-Willi:*

Há estudos que o uso do topiramato como uma terapêutica alternativa, pois, além de ser considerado um medicamento antiepilético, funciona também como um estabilizador de humor além de não promover o ganho de peso, ajuda a diminuir o apetite. No estudo randomizado, realizado duplo-cego, controlado por placebo, houve uma eficácia significativa do uso de topiramato nos distúrbios alimentares provocados pela SPW, e por meio do mesmo, acredita-se que possa se tornar o tratamento de escolha quando se fala em obesidade provocada pela síndrome<sup>26</sup>.

#### *Uso no transtorno da compulsão alimentar periódica:*

O transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) é definido como episódios recorrentes e angustiantes de compulsão alimentar sendo o lisdexanfetamina o único medicamento aprovado para o tratamento de TCAP moderada e grave. Entretanto, estudos têm mostrado que o topiramato, após determinar-se a dose ideal necessária, pode alcançar a eficácia terapêutica em pacientes com TCAP<sup>27</sup>.

O medicamento Topiramato auxilia no transtorno de compulsão alimentar periódica, aumentando os níveis de abstinência alimentar com mecanismos que interferem positivamente no tratamento, em que os efeitos colaterais do medicamento favorecem a clínica. Sendo assim, eleva a excitação do sistema nervoso e reduz peso corpóreo do paciente com essa patologia<sup>27,28</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Portanto, essa revisão de literatura, ressalta as diversas abordagens na prescrição do medicamento topiramato, além da sua aplicabilidade e diversos efeitos colaterais que se executa ao uso prolongado do medicamento pela faixa etária infantil a adulta. Vale ressaltar, a utilização do Topax de forma Off-label para diversas patologias, em que foi comprovado que os efeitos adversos do medicamento, favorece a clínica do paciente.

Diante disso, pode-se concluir que suas diversas aplicações de forma comprovada são favoráveis para a clínica, necessitando de mais estudos sobre o assunto, para tentar minimizar os efeitos adversos, pois esses geram resultados insatisfatórios.

## REFERÊNCIAS

1. Manhapra A., Chakraborty A., Arias A.J. Topiramate Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder and Other Addictions: A Narrative Review. PubMed, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096077/>>. Acesso em: 10 de out. 2020. doi:10.1097/ADM.0000000000000443.
2. Lim C.N., Birnbaum A.K., Brundage R.C., Leppik I.E., et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Intravenous and Oral Topiramate and Its Effect on the Symbol-Digit Modalities Test in Adult Healthy Volunteers. PubMed, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26395889/>>. Acesso em: 10 de out. 2020. doi: 10.1002/jcph.646.
3. Samuel I.B.H., Barkley C., Marino S.E., Wang C., et al. Brain's compensatory response to drug-induced cognitive impairment. PubMed, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720037/>>. Acesso em: 10 de out. 2020. doi: 10.1080 / 13803395.2018.1458822.
4. Miño-Bernal J.F., Alcaraz-Díaz L. E., Zamora-Gómez S., Montenegro-Ibarra A.C. Acidose Metabólica Normal Anion GAP Secundária à Ingestão de Topiramato: Relato de Caso. Scielo, 2018. Disponível em: <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2462-85222018000200126&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2462-85222018000200126&lng=en)>. Acesso em: 10 de out. 2020.
5. Bruno E., Nicoletti A., Quattrocchi G., Allegra R., et al. Topiramato para tremor essencial. Cochrane Library, 2017. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009683.pub2/full>>. Acesso em: 10 de out. 2020. doi:10.1002 / 14651858.CD009683.pub2.
6. Medici C., Fraga V., Rey A., Chaibún E., et al. Topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña: experiencia en una policlínica neuropediátrica. SciELO, 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-423X2015000200009&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000200009&lng=es)>. Acesso em: 10 de out. 2020.
7. Zhuo C., Xu Y., Liu S., Li J., et al. Topiramate and Metformin Are Effective Add-On Treatments in Controlling Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PubMed, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546312/>>. Acesso em: 10 de out. 2020. doi: 10.3389/fphar.2018.01393.
8. Sinha A., Oo P., Asghar M.U., Cheema H.A., et al. Acidose tubular renal tipo II secundária ao topiramato: uma revisão. Cureus, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351003/>>. Acesso em: 10 de out. 2020. doi: 10.7759/cureus.3635.
9. Benítez J.T., Meyer E.D., Fariña E.D. Glaucoma y miopía agudos inducidos por el uso de topiramato. SciELO, 2019. Disponível em: <[http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1816-89492019000200035&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1816-89492019000200035&lng=es&nrm=iso&tlng=es)>. Acesso em: 10 de out. 2020.
10. Hernandez-Diaz S., Huybrechts K.F., Desai R.J., Cohen J.M., et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. PubMed, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282333/>>. Acesso em: 10 de out. 2020. doi: 10.1212 / WNL.0000000000004857
11. Hebestreit J.M., May A. O topiramato modula o processamento da dor trigeminal em redes tálamo-corticais em humanos após administração de dose única. PLoS One, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28991914/>>. Acesso em: 11 de out. 2020.
12. Salmito M.C., Duarte J.A., Morganti L.O.G., Brandão P.V.C., et al. Prophylactic treatment of vestibular migraine. SciELO, 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-86942017000400404&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942017000400404&lng=en)>. Acesso em: 11 de out. 2020.
13. Caldera D.J., Burneo J.G. Juvenile myoclonic epilepsy. Biblioteca Virtual em Saúde, 2018. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1014387>>. Acesso em: 11 de out. 2020.
14. Spritzer S.D., Bravo T.P., Drazkowski J.F. Topiramate for Treatment in Patients With Migraine and Epilepsy. PubMed, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122361/>>. Acesso em: 12 de out. 2020.
15. Takeuchi M., Yano I., Ito S., Sugimoto M., et al. Population Pharmacokinetics of Topiramate in Japanese Pediatric and Adult Patients With Epilepsy Using Routinely Monitored Data. PubMed, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28230619/>>. Acesso em: 12 de out. 2020. doi: 10.1097/FTD.0000000000000383.
16. Theitler J., Brik A., Shaniv D., Berkovitch M., et al. Antiepileptic Drug Treatment in Community-Dwelling Older Patients with Epilepsy: A Retrospective Observational Study of Old- Versus New-Generation Antiepileptic Drugs. PubMed, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478592/>>. Acesso em 12 de out. 2020. doi: 10.1007/s40266-017-0465-7.
17. Yoo I.H., Kim W., Kim H., Lim B.C., et al. Fatores associados ao resultado favorável da profilaxia da enxaqueca com topiramato em pacientes pediátricos. Journal of Clinical Neurology, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532325/>>. Acesso em: 12 de out. 2020. doi: 10.3988 / jcn.2017.13.3.281.
18. Coppola G., Piccorossi A., Operto F.F., Verrotti A. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. PubMed, 2017. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28481729/>>. Acesso em: 12 de out. 2020. doi: 10.1080/14656566.2017.1328499.

19. Montan P.D., Sourlas A., Olivero J., Silverio D., et al. Terapia farmacológica da obesidade: mecanismos de ação e efeitos cardiometabólicos. *Annals of Translational Medicine*, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736799/>>. Acesso em: 12 de out. 2020.

20. Fox C.K., Kaizer A.M., Rudser K.D., Nathan B.M., et al. Substituições de refeições seguidas de topiramato para o tratamento da obesidade grave em adolescentes: um ensaio piloto randomizado controlado. *PMC*, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125846/>>. Acesso em: 12 de out. 2020.

21. Shapiro M., Reid A., Olsen B., Taasan M., et al. Topiramate, zonisamide and weight loss in children and adolescents prescribed psychiatric medications: A medical record review. *PubMed*, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681236/>>. Acesso em: 13 de out. 2020. doi: 10.1177/0091217415621266.

22. Paravattil B., Wilby K.J., Turgeon R. Topiramate monotherapy for weight reduction in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PubMed*, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103363/>>. Acesso em: 13 de out. 2020. doi: 10.1016 / j.diabres.2016.02.002.

23. Feinn R., Curtis B., Kranzler H.R. Balancing risk and benefit in heavy drinkers treated with topiramate: implications for personalized care. *PubMed*, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26891181/>>. Acesso em: 13 de out. 2020. doi: 10.4088/JCP.15m10053.

24. Jefee-Bahloul H., Jorandby L., Arias A.J. Topiramate Treatment of Alcohol Use Disorder in Clinical Practice. *PubMed*, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096078/>>. Acesso em: 14 de out. 2020.

25. Anthenelli R.M., Heffner J.L., Wong E., Tibbs J., et al. A Randomized Trial Evaluating Whether Topiramate Aids Smoking Cessation and Prevents Alcohol Relapse in Recovering Alcohol-Dependent Men. *PubMed*, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029173/>>. Acesso em: 14 de out. 2020. doi: 10.1111/acer.13279.

26. Consoli A., Çabal Berthoumieu S., Raffin M., Thuilleaux D., et al. Efeito do topiramato nos comportamentos alimentares na síndrome de Prader-Willi: estudo duplo-cego randomizado controlado com placebo TOPRADER. *Transl Psychiatry*, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41398-019-0597-0#citeas>>. Acesso em: 14 de out. 2020.

27. Kalaria S.N., McElroy S.L., Gobburu J., Gopalakrishnan M. An Innovative Disease-Drug-Trial Framework to Guide Binge Eating Disorder Drug Development: A Case Study for

Topiramate. *PubMed*, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386273/>>. Acesso em: 14 de out. 2020. doi: 10.1111/cts.12682.

28. Brownley K.A., Berkman N.D., Peat C.M., Lohr K.N., et al. Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *PubMed*, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27367316/>>. Acesso em: 14 de out. 2020. doi: 10.7326/M15-2455.