

Topiramato: Uma Molécula Multifacetada

Katia Lin

Professora Adjunta do Setor de Neurologia, Departamento de Clínica Médica – UFSC, Florianópolis, SC, Brasil.
Presidente do Capítulo Catarinense da Liga Brasileira de Epilepsia (LBE)

Em 1978, os bioquímicos Gene Tutwiler e Bruce E. Maryanoff, em colaboração com o professor Stephen Benkovic (Universidade do Estado da Pensilvânia, EUA) estiveram à procura de novos inibidores da enzima 1,6-FBPase, capaz de converter a frutose-1,6-bifosfato em frutose-6-fosfato na via metabólica da gliconeogênese. Esta busca culminou em 1979 com o desenvolvimento de um monossacarídeo sulfamato-substituído – a molécula McN-4853. Naquela época, muitos compostos que estavam disponíveis em quantidades suficientes, geralmente na faixa de 2-5 gramas, eram selecionados para testes em modelos animais para explorar seu uso potencial em diversas categorias terapêuticas. Joseph Gardocki, farmacologista-chefe da divisão de sistema nervoso central (SNC) da *McNeil Pharmaceutical*, atraído pela estrutura do McN-4853, semelhante à estrutura da acetazolamida, um medicamento antiepiléptico conhecido, identificou as propriedades antiepilépticas deste novo composto contra crises desencadeadas pelo modelo do eletrochoque máximo em camundongos, apesar da falta de interesse de sua empresa nesta classe terapêutica¹. Estavam, então, lançadas as bases para o que conhecemos hoje como o *Topiramato*, ou 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- α -D-frutopiranosulfamato, de fórmula empírica $\text{Cl}_2\text{H}_{21}\text{NO}_8\text{S}$, um derivado da D-frutose, desenvolvido originalmente como um composto antidiabético e que, casualmente, teve sua atividade antiepiléptica descoberta¹⁻³.

Atualmente, sabe-se que o topiramato possui múltiplos mecanismos de ação: bloqueio dos canais de sódio, potencialização da inibição GABA-mediada com atuação sobre receptores GABA_A , redução da atividade excitatória do glutamato através de sua ação so-

bre o receptor AMPA/cainato, inibição dos canais de cálcio de alta voltagem e inibição da anidrase carbônica que, em última análise, reduz a hiperexcitabilidade neuronal, responsável por sua ação antiepiléptica de amplo espectro para uma variedade de crises e síndromes epiléticas e na profilaxia da migrânea².

Desse modo, o topiramato está licenciado no Brasil desde 1997, sendo indicado para o tratamento de epilepsias tanto em monoterapia quanto como terapia adjuntiva, bem como na profilaxia da migrânea³.

Em estudos experimentais, o topiramato apresenta atividade anticonvulsivante em ratos e camundongos, em crises induzidas por eletrochoque máximo, e é eficaz em modelos de epilepsia em roedores, que incluem crises tônicas e crises semelhantes a crises de ausência, em ratos com epilepsia espontânea, e crises tônico-clônicas induzidas em ratos por abrasamento da amígdala ou isquemia global. O topiramato é apenas discretamente eficaz no bloqueio de crises clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol, um antagonista de receptor GABA_A ^{2,3}.

Estudos realizados em camundongos submetidos à administração concomitante de topiramato e carbamazepina ou fenobarbital demonstraram atividade anticonvulsivante sinérgica, enquanto que a associação com fenitoína mostrou atividade anticonvulsivante aditiva. Em estudos clínicos bem controlados de uso adjuvante, não foi verificada nenhuma correlação entre concentrações plasmáticas de vale do topiramato e sua eficácia clínica^{2,3}.

Em virtude dos seus múltiplos mecanismos de ação, novos estudos têm demonstrado a potencial utilidade do topiramato em uma variedade de condições do SNC, como distúrbios alimentares, dependência ao

álcool e outras drogas, neuropatias, síndrome das pernas inquietas, tremor essencial, transtorno do estresse pós-traumático, transtornos bipolares e esquizofrenia¹.

Nesta edição da Revista Neurociências temos o prazer de contar com um estudo experimental de Bertges et al., da Universidade Federal de Juiz de Fora (MG), com o objetivo principal de avaliar o efeito da administração aguda do topiramato no comportamento exploratório de camundongos em campo aberto. Os autores evidenciaram que a administração aguda do topiramato aumentou a atividade locomotora destes animais⁴.

Por fim, o topiramato (McN-4853) foi identificado em estudos pré-clínicos como uma droga antiepiléptica com perfil semelhante ao da fenitoína e carbamazepina, com baixa neurotoxicidade e longa duração de ação. Estudos clínicos, em humanos, demonstraram sua absorção rápida e completa, boa biodisponibilidade oral e uma meia-vida plasmática prolongada de apro-

ximadamente 20 horas. Em virtude de seus múltiplos mecanismos de ação com função neuroestabilizadora, muitos de seus efeitos psicofarmacológicos ainda estão sendo discutidos e, neste sentido, o estudo de Bertges et al., tem o seu valor.

REFERÊNCIAS

- 1.Maryanoff BE. Sugar sulfamates for seizure control: discovery and development of topiramate, a structurally unique antiepileptic drug. *Curr Top Med Chem* 2009;9:1049-62.
- 2.Cross JH, Riney CJ. Topiramate. In: Shorvon S, Perucca E, Engel Jr J. *The treatment of epilepsy*. 3rd. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009, p.673-83.
- 3.Sander JWAS, Manreza MLG. Topiramato: os múltiplos mecanismos de ação de uma nova estrutura molecular. In: Yacubian EMT. *Tratamento medicamentoso das epilepsias*. 2^a. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2004, p.169-86.
- 4.Bertges KR, Bertges LC, Souza JOT, Machado JC, Mourão-Junior CA. Effects of acute topiramate dosing on open field behavior in mice. *Rev Neurocienc* 2011;19:34-8.