



# ZONISAMIDA

Epilepsia  
Obesidade (Uso off-label)

Zonisamida é uma sulfonamida, um derivado de benzisoxazole, que possui atividade anti-convulsiva semelhante ao de fenitoína e a carbamazepina. Foi lançada como um anticonvulsivante, embora seja usada no tratamento da dor crônica, prevenção de enxaqueca e como estabilizador de humor. É vendida nos EUA, Ásia e Europa há mais de 10 anos. Sua ação sobre a epilepsia parece ser explicada pela atuação em canais celulares de sódio e cálcio.

Embora zonisamida seja apenas aprovado pelo FDA para convulsões, médicos podem prescrevê-lo off-label (com bases em ensaios e evidência anedótica) para contribuir para perda de peso.

## Vantagens de seu uso

- A administração em associação com selênio e com topiramato apresenta efeitos protetores sobre o estresse oxidativo em pacientes epiléticos;
  - Previne crises máximas induzidas por eletrochoque e retarda o alastramento das crises, incluindo a propagação das crises desde o córtex até às estruturas sub-corticais para além de suprimir a atividade do foco epileptogênico.
- No entanto, ao contrário da fenitoína e da carbamazepina, a zonisamida atua preferencialmente nas crises que tem origens no córtex;
- Auxilia na compulsão alimentar em obesos e pode contribuir para a perda de peso associado ao tratamento de transtornos mentais;
  - Uso veterinário para crises epilépticas em cães e gatos;
  - Baixo risco de interação medicamentosa;
  - Tolerabilidade e segurança satisfatórias



## Nome químico

1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide

## Fórmula Molecular

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

## Classe terapêutica

Antiepilético e Anticonvulsivante.  
Derivado benzisoxazólico (sulfonamida)

## Sinônimos

Zonegran®

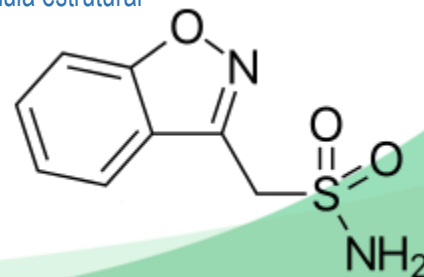
## Dose usual

Epilepsia  
25/50/100 mg por dia.  
Tratamento da Obesidade:  
100 mg – 400 mg ao dia, ou conforme prescrição médica.

## Indicações do produto

- Tratamento da epilepsia com crises parciais com ou sem generalização secundária;
- Uso off-label – ação promissora no tratamento da obesidade.

## Fórmula estrutural



## MECANISMO DE AÇÃO

As crises epiléticas são provocadas por uma atividade elétrica anormal no cérebro. A zonisamida atua bloqueando poros específicos na superfície das células nervosas, denominados canais de sódio e canais de cálcio. Estes canais transmitem impulsos elétricos entre as células nervosas. Ao bloquear estes canais, a zonisamida evita que as células nervosas sincronizem a sua atividade e que a atividade elétrica anormal se propague através do cérebro. Isto reduz as probabilidades da ocorrência de uma crise epilética.

Zonisamida atua também sobre o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA, uma substância química que permite que as células nervosas comuniquem umas com as outras). Esta ação pode ajudar a estabilizar a atividade elétrica do cérebro.

### Redução do peso

Assim como seu mecanismo de ação para a atividade anticonvulsivante não é totalmente esclarecido, sua ação na obesidade também não, mas postula-se que a zonisamida leve a um aumento da atividade serotoninérgica e dopaminérgica, o que resultaria em seus efeitos como agente redutor do peso. Outra propriedade da Zonisamida relativamente fraca e de inibição da atividade da anidrase carbônica.

## ESTUDOS

### Avaliação de eficácia

Em um estudo principal que incluiu 583 adultos com diagnóstico recente de epilepsia parcial, comparou-se a utilização da zonisamida como monoterapia em relação a carbamazepina, um outro medicamento antiepilético. O principal parâmetro de eficácia foi a percentagem de doentes livres de crises epiléticas por um período de seis meses.

Dois outros estudos principais, tendo um dos quais incluído 351 e o outro com 207 crianças (entre os 6 e os 17 anos de idade), analisaram a zonisamida como terapêutica adjuvante ao tratamento preexistente. Estes estudos compararam a zonisamida com um placebo (tratamento simulado). No estudo em adultos, o principal parâmetro de eficácia foi a alteração da frequência das crises parciais entre as 12 semanas antes do início do tratamento e o período de 18 semanas em que foi utilizada uma dose estável do medicamento. No estudo em crianças, o principal parâmetro de eficácia foi a percentagem de doentes cujo número de crises reduziu pelo menos para metade entre as 8 semanas antes do início do tratamento e o período de 12 semanas em que foi utilizada a dose estável.

Concluiu-se que a zonisamida administrada em monoterapia demonstrou ser benéfica nos adultos com crises parciais. 69,4 % dos doentes a tomarem a zonisamida não sofreram crises epiléticas durante seis meses. A percentagem de doentes a tomar carbamazepina sem crises epiléticas durante seis meses foi de 74,7 %. Zonisamida foi mais eficaz do que o placebo na redução da frequência das crises quando utilizado como adjuvante do tratamento preexistente. Os doentes que tomaram 500 mg de zonisamida por dia apresentaram uma redução média de 51 % na frequência das crises, em comparação com 16 % nos doentes que receberam o placebo. Nas crianças, o número de crises diminuiu pelo menos para metade em 50 % dos doentes que tomaram a zonisamida, em comparação com 31 % dos que receberam o placebo.



## Avaliação da eficácia da zonisamida para perda de peso em adultos obesos

A eficácia e tolerabilidade da Zonisamida, fármaco antiepilético, foi avaliada na melhora da perda de peso em pacientes obesos submetidos à dieta e mudanças no estilo de vida. O estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi conduzido por 1 ano, participaram do estudo um total de 225 obesos (IMC médio de 37,6). Os pacientes foram divididos para receber placebo, 200mg de zonisamida ou 400mg de zonisamida. Foram observados uma média de perda de peso de 4Kg com o placebo, 4,4Kg com 200mg do ativo e 7,3Kg com 400mg de zonisamida. Os grupos tratados obtiveram boa perda de peso, porém apresentaram efeitos adversos psiquiátricos, relacionados aos sistemas gastrointestinal e nervoso (APOVIAN; ARONNE, 2012).

Outro estudo observacional foi realizado para avaliar os efeitos da Zonisamida na perda de peso em pacientes com epilepsia do sexo feminino com excesso de peso. Estudou-se o nível de Leptina no soro basal, em relação com alterações no peso dos pacientes. Foram incluídos no estudo pacientes do sexo feminino com IMC > ou = 25. Achados laboratoriais incluindo o nível de leptina no soro, foram medidos e a zonisamida foi administrada em monoterapia, a uma dose de 200 a 400mg/dia.

Seis meses depois, foram avaliadas as mudanças no peso corporal. Trinta e sete pacientes com epilepsia do sexo feminino inscritos no estudo, e 23 deles completaram o tratamento. A perda de peso após o tratamento com zonisamida foi correlacionada com o peso corporal inicial ( $p = 0,020$ ), ganho inicial de peso ( $p = 0,010$ ), e nível de leptina sérica basal ( $p = 0,008$ ), mas não se correlacionou com a idade dos pacientes, os resultados de perfil de lipídios, e a dosagem da zonisamida.

A correlação do nível de leptina com a perda de peso foi ainda mais significativa após o ajuste inicial do peso ( $p = 0,042$ ). Os resultados mostram que o baixo nível sérico de leptina está associado à perda de peso em pacientes com epilepsia do sexo feminino com excesso de peso. Este resultado pode ser benéfico para a seleção da droga antiepilética, e fornecer pistas para a fisiopatologia da perda de peso induzida pela zonisamida (KIM, et al., 2012).

## Zonisamida + Bupropiona

Embora em estágio menos avançado de desenvolvimento, a combinação de bupropiona/zonisamida também parece promissora como droga antiobesidade.

Um estudo comparou a perda de peso da combinação de zonisamida com bupropiona, versus zonisamida isolada, durante 12 semanas. 18 homens obesos participaram do estudo. A terapia com Zonisamida iniciou-se com 100mg/dia, com aumento gradual para 400mg/dia, acima de 4 semanas para ambos os grupos. O grupo que recebeu bupropiona, o qual se iniciou com 100mg/dia, com um aumento para 200mg/dia após 2 semanas. A zonisamida foi administrada a noite e a bupropiona pela manhã.

O grupo combinação perderam mais peso do que o grupo zonisamida (média [SE] = 7,2 [1,2] kg [7,5 %] vs 2,9 [0,7] kg [3,1%];  $F = 4,7$ ,  $df = 4,56$ ,  $p = 0,003$ ) durante o período de 12 semanas. Para o subgrupo de 12 pacientes (combinação,  $N = 7$ ; zonisamida,  $N = 5$ ), que completou o tratamento completo de 12 semanas, a média (EP) a perda de peso foi de 8,1 (1,4) kg (8,5%) para o grupo de combinação contra 3,0 (0,9) kg (3,3%) para o grupo de zonisamida ( $F = 4,6$ ,  $df = 4,40$ ,  $p = 0,004$ ). Seis indivíduos no grupo de combinação e 2 no grupo zonisamida perdeu, pelo menos, 5% do peso corporal (GADDE, et al., 2007).

Um estudo realizado durante 24 semanas com bupropiona 30mg combinado com zonisamida 400mg, levou a uma perda de peso de 9,2%, melhor que com as drogas isoladas (bupropiona 6,6%, zonisamida 3,6%) ou placebo (0,4%) (GREENWAY, et al., 2006). A perda de peso conduzida em um estudo por 24 semanas, com apenas uma das duas drogas e em diferentes combinações de zonisamida com bupropiona foram de 1,4% com placebo, 3,2% com zonisamida SR 120 mg, 5,3% com zonisamida SR 360 mg, 2,3% com a bupropiona SR 360 mg, 6,1% com zonisamida SR de 120 mg / 360 mg de bupropiona SR, e 7,5% para a zonisamida SR 360 mg / 360 mg de bupropiona SR com  $\geq 5\%$  de perda de peso em 15%, 27%, 44%, 21%, 47%, 60 %, respectivamente (FUJIOKA, et al., 2010).

## PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Após sua administração oral a absorção é completa. calculando-se que sua biodisponibilidade é 100%.

Apresenta uma moderada taxa de ligação a proteínas plasmáticas, de 40- 50% É metabolizada através da decomposição redutora do anel benzisoxazólico pela ação da isoenzima CYP3A4, e sua principal via de eliminação é a urinária.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A associação com rifampicina (indutor da CYP3A4) impõe a necessidade do monitoramento da dose do antiepiléptico.

## CONTRAINDICAÇÃO

Gravidas e lactantes.

Alérgicos a compostos derivados de sulfonamidas.

## REAÇÕES ADVERSAS

sonolência, enjoos, anorexia, ataxia, irritabilidade, confusão, diplopia, transtornos da memória, náuseas, diarreia, dores abdominais, exantema, piroxia e perda de peso.

## PRECAUÇÕES

Caso o emprego de zonisamida seja suspenso, a retirada do fármaco deverá ser realizada de forma gradual, da mesma maneira que para outros anticonvulsivantes.

Deve-se empregar com precaução em pacientes que estejam sob tratamento com inibidores da anidrase carbônica (como o topiramato) e com anticolinérgicos, visto que houve observações de aumento da temperatura corporal, quadros de insolação e diminuição da sudoração.

Recomenda-se realizar controles periódicos da atividade hematopoiética, hepática, pancreática (lipase, amilase) e os marcadores de dano muscular (aldolase, CPK). Deve-se recomendar precaução para pacientes que utilizam máquinas perigosas ou conduzem veículos.

## REFERÊNCIAS

Fabricante/fornecedor, 2017. Apovian CM, Aronne LJ. Zonisamide for weight reduction in obese adults. Arch Intern Med. 2012;172(20):1557-1564. Brodie MJ, Ben-Menachem E, Chouette I, Giorgi L. Zonisamide: its pharmacology, efficacy and safety in clinical trials. Acta Neurol Scand Suppl. 2012;(194):19-28. doi: 10.1111/ane.12016. Faria AM, Mancini MC, Melo ME, Cercato C, Halpern A. processos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. Arq Bras Endocrinol Metab vol.54 no.6 São Paulo Aug. 2010. Fujioka K, Apovian C, Hill J. The Evolution of Obesity Therapies: New Applications for Existing Drugs. MedscapeCME Diabetes Endocrinology, 2010, Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289(14):1820-5. Greenway F, Anderson J, Atkinson R, et al. Bupropion and zonisamide for the treatment of obesity [abstract 52-OR] Obesity Research. 2006;14, A17. McElroy SL, Kotwal R, Guerdjikova AI, Welge JA, Nelson EB, Lake KA, et al. Zonisamide in the treatment of binge eating disorder with obesity: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry. 2006;67(12):1897-906. Mc Elroy SL, Winstanley E, Mori N, et al. A randomized, placebo-controlled study of zonisamide to prevent olanzapine-associated weightgain. J Clin Psychopharmacol. 2012 Apr;32(2):165-72. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182488758. Oommen KJ, Mathews S. Zonisamide: a new antiepileptic drug. Clin Neuropharmacol. 1999;22(4):192-200. Kim DW, Yoo MW, Park KS. Low serum leptin level is associated with zonisamide-induced weight loss in overweight female epilepsy patients. Epilepsy Behav. 2012 Apr;23(4):497-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.11.024. Epub 2012 Mar 21.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-9480



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 99731-6466



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam