

Nota Técnica 101674

Data de conclusão: 21/10/2022 13:38:22

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pinhal Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 101674-A

CID: G43.0 - Enxaqueca sem aura [enxaqueca comum]

Diagnóstico: Enxaqueca sem aura (enxaqueca comum)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TOPIRAMATO

Via de administração: VO

Posologia: topiramato 25mg, 1 comprimido 1x ao dia, uso contínuo por período indeterminado

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TOPIRAMATO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Embora não exista alternativa com mecanismo de ação similar disponível pelo SUS, há inúmeras opções terapêuticas disponíveis.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TOPIRAMATO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TOPIRAMATO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TOPIRAMATO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O topiramato é um análogo da frutose, um monossacarídeo substituído por sulfamato que atua em múltiplos alvos moleculares para aumentar a inibição neuronal e diminuir a excitação neuronal (8). Sua atividade na profilaxia da enxaqueca fundamenta-se no aumento dos níveis cerebrais do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), que quando em títulos baixos pode provocar episódios convulsivos e enxaqueca (9).

A eficácia e segurança do topiramato no tratamento da enxaqueca crônica foi avaliada por dois ensaios clínicos principais. O primeiro consistiu em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Foram incluídos 328 indivíduos com idades entre 18 e 65 anos com 15 ou mais dias de cefaleia por mês, pelo menos metade dos quais eram enxaquecas/enxaquecas. Estes foram randomizados 1:1 para receber topiramato 100mg/dia ou placebo. O tratamento preventivo concomitante da enxaqueca não foi permitido e o uso de medicação para cefaleia aguda não deveria exceder 4 dias por semana durante o estudo. O desfecho primário foi a alteração do número médio mensal de dias de enxaqueca em relação ao observado antes do início do tratamento. Dos 328 indivíduos incluídos no estudo, 306 passaram por pelo menos 1 avaliação de eficácia (topiramato, n = 153; placebo, n = 153), enquanto apenas 55,8% do grupo do topiramato e 55,2% do placebo completaram o estudo. A dose final média de manutenção de topiramato foi de 86,0 mg/dia, considerando a tolerabilidade do tratamento por parte dos participantes. A duração média da terapia foi de 91,7 dias para o grupo topiramato e 90,6 dias para o grupo placebo. O tratamento com topiramato resultou em uma redução média estatisticamente significativa de dias de enxaqueca por mês em relação à linha de base (topiramato -5,6 vs placebo -4,1, P = 0,032). Eventos adversos emergentes do tratamento ocorreram em 132 (82,5%) e 113 (70,2%) dos indivíduos tratados com topiramato e placebo, respectivamente, e foram geralmente de gravidade leve ou moderada. Os eventos adversos mais comumente relatados no grupo do topiramato foram parestesia (n = 46, 28,8%), infecção do trato respiratório superior (n = 22, 13,8%) e fadiga (n = 19, 11,9%). Os eventos adversos mais comuns no grupo placebo foram infecção do trato respiratório superior (n = 20, 12,4%), fadiga (n = 16, 9,9%) e náusea (n = 13, 8,1%). As descontinuações devido a eventos adversos ocorreram em 18 (10,9%) indivíduos com topiramato e 10 (6,1%) indivíduos com placebo. Não houve eventos adversos graves ou mortes (10).

Em um segundo estudo, de delineamento similar (randomizado, duplo-cego, controlado por placebo), o objetivo foi avaliar a eficácia e tolerabilidade do topiramato para a prevenção da enxaqueca crônica. Foram incluídos 82 pacientes (18-65 anos) que apresentaram enxaqueca crônica (definida como > ou = 15 dias mensais de enxaqueca) por > ou = 3 meses antes da entrada no estudo e tiveram > ou = 12 dias de enxaqueca durante as 4 semanas após recrutamento. Tratamentos preventivos de enxaqueca existentes, exceto medicamentos antiepilépticos, foram continuados durante todo o estudo. O desfecho primário foi a alteração do número médio mensal de dias de enxaqueca em relação ao observado antes do início do tratamento. Também foram avaliadas a qualidade de vida relacionada à saúde com os questionários Migraine Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ, Versão 2.1), Headache

Impact Test (HIT-6) e Migraine Disability Assessment (MIDAS), e a tolerabilidade a partir dos eventos adversos (AE) e descontinuações precoces. Dos 82 indivíduos recrutados, 32 dos que receberam topiramato e 27 daqueles que receberam placebo tiveram medida de eficácia aferida durante o estudo e, portanto, integram as análises dos resultados. O número médio de dias de enxaqueca nas quatro semanas iniciais foi 15,5 (Desvio Padrão/DP 4,6) no grupo topiramato e 16,4 (DP 4,4) no grupo placebo. A duração média do tratamento foi de 100 e 92 dias para pacientes tratados com topiramato e placebo, respectivamente. As taxas de conclusão do estudo para pacientes tratados com topiramato e placebo foram de 75% e 52%, respectivamente. O topiramato reduziu significativamente o número médio de dias mensais de enxaqueca em 3,5 (DP 6,3), em comparação com placebo (0,2 DP 4,7; $P < 0,05$). Não foram encontradas diferenças significativas intergrupos para o desfecho qualidade de vida aferido pelos questionários MSQ e HIT-6, apenas quando considerada a aferição feita pelo instrumento MIDAS, que mostrou melhora no grupo de tratamento com topiramato ($P = 0,042$). Eventos adversos foram relatados por 75% dos pacientes tratados com topiramato e 37%, daqueles que receberam placebo, sendo os mais comuns a parestesia, náusea, tontura, dispepsia, fadiga, anorexia e distúrbio de atenção, relatados por 53%, 9%, 6%, 6%, 6%, 6% e 6% dos pacientes tratados com topiramato, e 7%, 0%, 0%, 0%, 0%, 4% e 4% dos pacientes tratados com placebo (11).

Um terceiro ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo cego avaliou a não inferioridade do topiramato, quando comparado ao tratamento com amitriptilina na profilaxia da enxaqueca grave. Neste estudo, 331 adultos com 3 a 12 enxaquecas por mês foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber topiramato ou amitriptilina (172 topiramato, 159 amitriptilina). O desfecho primário foi a alteração do número médio mensal de dias de enxaqueca em relação ao observado antes do início do tratamento. Dentre os desfechos secundários foram incluídos: duração média mensal da enxaqueca e gravidade média mensal da enxaqueca. Foram aplicados o Questionário de Qualidade de Vida Específico da Enxaqueca (MSQ) e o Questionário da Escala de Satisfação com o Peso, que mede a satisfação subjetiva com o peso atual. Enquanto resultados, observou-se que o número médio mensal de episódios de enxaqueca não foi significativamente diferente entre os grupos de topiramato e amitriptilina (mínimos quadrados -2,6 e -2,7, respectivamente; IC95%, -0,6 a 0,7). Tampouco foi observada diferença significativa entre os grupos em qualquer uma das medidas dos desfechos secundários. Os indivíduos que receberam topiramato tiveram uma perda de peso média de 2,4 kg, em comparação com um ganho de peso médio de 2,4 kg em indivíduos que receberam amitriptilina. Indivíduos no grupo topiramato relataram uma melhora geral da linha de base na satisfação com o peso, enquanto o grupo amitriptilina relatou uma deterioração geral na satisfação com o peso ($P < 0,001$). Eventos adversos de gravidade leve ou moderada foram relatados em 118 indivíduos (66,7%) no grupo topiramato e 112 indivíduos (66,3%) no grupo amitriptilina. Os mais comuns (relatados em +/-5% dos indivíduos), no grupo do topiramato, foram parestesia (29,9%), fadiga (16,9%), sonolência (11,9%), hipoestesia (10,7%), e náuseas (10,2%). Já os mais comumente relatados no grupo amitriptilina foram boca seca (35,5%), fadiga (24,3%), sonolência (17,8%), aumento de peso (13,6%), tontura (10,7%) e sinusite (10,7%) (12).

O topiramato é produzido e comercializado por diferentes laboratórios farmacêuticos. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, realizada em outubro de 2022. Não foram encontrados estudos de custo-efetividade para a tecnologia pleiteada considerando a condição clínica em questão.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução no número mensal de eventos

agudos de enxaqueca em relação ao placebo. Eficácia não inferior àquela alcançada com a amitriptilina.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: TOPIRAMATO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O topiramato mostrou benefício discreto, quando comparado ao placebo, no manejo de migrânea. Quando comparado às inúmeras alternativas disponibilizadas pelo SUS, desconhece-se a superioridade do medicamento pleiteado. Dessa forma, a parte autora não esgotou as alternativas terapêuticas disponibilizadas pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. [Jonathan H Smith. Preventive treatment of migraine in adults. Walth MA UpToDate. 2020;](#)
2. [Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. In e Thieme Medical Publishers; 2010. p. 120–30.](#)
3. [Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2012;16\(1\):86–92.](#)
4. [Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. Headache J Head Face Pain. 2015;55\(1\):3–20.](#)
5. [Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care. J Headache Pain. 2019;20\(1\):1–52.](#)
6. [Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002;346\(4\):257–70.](#)
7. [Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci. 2012;39\(2 Suppl 2\):S1-59.](#)
8. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 1):S3–S9.

9. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. Headache. 2017 Jan;57(1):165-178. doi: 10.1111/head.12997. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27902848.
10. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007 Feb;47(2):170-80. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00684.x. PMID: 17300356.
11. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2007 Jul;27(7):814-23. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x. Epub 2007 Apr 18. Erratum in: Cephalalgia. 2007 Aug;27(8):962. PMID: 17441971.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médico neurologista (Evento 1, LAUDO13, Página 1), o caso em tela possui diagnóstico de enxaqueca e de ansiedade. Por esses motivos faz uso, respectivamente, de topiramato e de buspirona. Ainda, consta uso prévio de múltiplos fármacos, sem maiores especificações. A presente nota versará sobre a utilização de topiramato para tratamento de enxaqueca.

Migrânea (ou enxaqueca) é uma patologia bastante comum: acomete 17% das mulheres e 6% dos homens (1,2). Traduz-se em uma cefaleia (dor de cabeça) de forte intensidade, geralmente associada à náusea e agravada por exposição à luz, sons e esforço físico (2). Pacientes que apresentam até 14 dias de cefaleia por mês são diagnosticados com migrânea episódica, enquanto que, se igual ou superior a 15 dias de cefaleia ao mês, corresponde à migrânea crônica, como diagnosticado no caso em tela (3).

O tratamento para a migrânea pode ser agudo ou preventivo. O tratamento agudo, também chamado de sintomático ou abortivo, consiste no manejo dos episódios de dor com analgésicos, enquanto que o tratamento crônico, profilático ou preventivo, é uma medida voltada à prevenção de novas crises (4). Beneficiam-se de tratamento profilático pacientes com migrânea frequente ou duradoura - ou seja, mais de quatro episódios de dor por mês ou dores de cabeça que duram mais de 12 horas; com crises de migrânea que gerem importante prejuízo em qualidade de vida a despeito do tratamento agudo apropriado; e com contraindicações, efeitos adversos ou falha de terapias agudas (1).

Para o tratamento profilático, diretrizes internacionais recomendam amitriptilina, venlafaxina, betabloqueadores (metoprolol ou propranolol) ou topiramato (1,5). Recomenda-se também verapamil, flunarizina, candesartana, valproato de sódio e gabapentina. Ademais, frisa-se a importância da promoção de alterações do estilo de vida, como atividades físicas, medidas de higiene do sono e alimentação balanceada. Sabe-se que 25% dos pacientes não apresentarão resposta ao tratamento inicial (6). Nesses casos, sugere-se mudar para outra medicação

recomendada como primeira linha de tratamento [\(1,5,7\)](#).

Tecnologia 101674-B

CID: F41 - Outros transtornos ansiosos

Diagnóstico: Outros transtornos ansiosos

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE BUSPIRONA

Via de administração: VO

Posologia: cloridrato de buspirona 5mg, 2 comprimidos ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUSPIRONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Dentre os medicamentos indicados como primeira linha de tratamento, estão disponíveis pelo SUS os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, fluoxetina e sertralina. Há, também, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina, disponibilizadas pelo SUS), recomendados como segunda linha de tratamento. De forma similar, sugeridos como segunda linha de tratamento, há fárm

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUSPIRONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUSPIRONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUSPIRONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A bupirona é um fármaco ansiolítico, cuja ação é mediada predominantemente pela interação com receptores serotoninérgicos (21). Pertence à classe farmacológica das azapironas, que atuam por meio do agonismo parcial dos auto-receptores 5-HT_{1A} (22). Apresenta indicação em registro, exclusivamente, no tratamento de sintomas de ansiedade no contexto de Transtorno de Ansiedade Generalizada. Pode, também, ser utilizada como adjuvante no tratamento de depressão resistente. Nesses contextos, recomenda-se doses entre 30 e 60 mg ao dia, distribuídas ao longo do dia (por exemplo, 10 mg, três vezes ao dia) (23).

Publicada em 2006, pelo grupo Cochrane, revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia e a tolerabilidade das azapironas no tratamento de TAG (22). Na época, foram identificados 36 ensaios clínicos randomizados, incluindo 5.908 participantes. Azapironas, incluindo bupirona, mostraram-se superiores ao placebo no tratamento de TAG. O número necessário para tratar foi de 4,4 (com intervalo de confiança de 95% de 2,16 a 15,4). Contudo, foram menos eficazes que os benzodiazepínicos e não foi localizada evidência suficiente para compará-las com antidepressivos ou psicoterapia. Apesar de bem toleradas, os participantes interromperam menos frequentemente o tratamento com benzodiazepínicos em comparação com azapironas. Vertigem, tontura, náusea, fraqueza, parestesias e insônia foram os eventos adversos mais

frequentemente reportados.

Publicada em 2019, meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados avaliou a eficácia de tratamentos farmacológicos para o TAG (24). O desfecho principal foi a diferença no escore da HAM-A. Foram identificados 89 estudos, incluindo 25.441 participantes e 22 substâncias ativas. Assim como a sertralina e a fluoxetina, a bupiriona exibiu eficácia superior ao placebo e adequada aceitabilidade; contudo, com base em estudos de reduzido tamanho amostral.

Foram identificados ensaios clínicos randomizados comparando bupiriona a benzodiazepínicos e, exclusivamente, um estudo comparando-a com antidepressivo disponível no SUS, a sertralina (25). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, envolvendo 46 participantes idosos. Os participantes foram randomizados em dois grupos: tratamento com sertralina (nas doses de 50 a 100 mg ao dia) e com bupiriona (10 a 15 mg ao dia). Após duas e quatro semanas de tratamento, a bupiriona foi significativamente superior à sertralina ($P < 0,001$) em eficácia; contudo, depois de oito semanas de tratamento, a diferença entre medicamentos não se manteve ($P = 0,16$), sugerindo que o início de ação da bupiriona possa ser mais rápido que a sertralina. Ambos os fármacos foram igualmente tolerados.

Foi realizada consulta à tabela CMED, em outubro de 2022, e considerando os dados de prescrição juntados ao processo.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, tanto nacionais quanto internacionais, comparando a bupiriona com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TAG.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em comparação ao placebo, espera-se maior eficácia na redução dos sintomas de ansiedade; porém, em comparação às alternativas disponíveis no SUS (como a sertralina) espera-se benefício equivalente.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUSPIRONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar de a prescrição de bupiriona no tratamento de TAG possuir embasamento científico adequado, não há evidências de que o fármaco seja superior, quando comparado às alternativas farmacológicas disponíveis pelo SUS, tanto em relação à eficácia quanto acerca de tolerabilidade.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. [American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
2. [Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-](#)

compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(S1):S1.

3. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2006;51(2):100–13.

4. Costa CO da, Branco JC, Vieira IS, Souza LD de M, Silva RA da. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *J Bras Psiquiatr*. 2019;68(2):92–100.

5. Machado MB, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Arent CO, et al. Prevalência de transtornos ansiosos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. *J Bras Psiquiatr*. 2016;65(1):28–35.

6. Hay S. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100).

7. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021;398(10312):1700–12.

8. Stein MB, Sareen J. Generalized anxiety disorder. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2059–68.

9. Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2109–16.

10. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77–84.

11. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(11):1669–81.

12. Kapczinski FP, Souza J dos S, Cunha ABM da, Schmitt RL de S. Antidepressants for generalized anxiety disorder (GAD). *Cochrane Database Syst Rev* Chichester N 3 2016 CD003592 2 P. 2016;

13. Hamilton M. Hamilton anxiety rating scale. *Brit J Med Psychol*. 1959;32:50–5.

14. Clark DB, Donovan JE. Reliability and validity of the Hamilton Anxiety Rating Scale in an adolescent sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33(3):354–60.

15. Matza LS, Morlock R, Sexton C, Malley K, Feltner D. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2010;19(4):223–32.

16. Bandelow B, Baldwin DS, Dolberg OT, Andersen HF, Stein DJ. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? *J Clin Psychiatry*. 2006;67(9):1428–34.

17. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2011;342:d1199.

18. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons; 2021.

19. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. [Internet]. 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/>

20. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.

21. Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res*. 2012;1461:111–8.

22. Chessick CA, Allen MH, Thase ME, da Cunha AABM, Kapczinski F, de Lima MS, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3).

23. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.

24. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological

[treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2019;393\(10173\):768–77.](#)

[25. Mokhber N, Azarpazhooh MR, Khajehdaluee M, Velayati A, Hopwood M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2010;64\(2\):128–33.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médico neurologista (Evento 1, LAUDO13, Página 1), o caso em tela possui diagnóstico de enxaqueca e de ansiedade. Por esses motivos faz uso, respectivamente, de topiramato e de buspirona. Ainda, consta uso prévio de múltiplos fármacos, sem maiores especificações. A presente nota versará sobre a utilização de buspirona para tratamento de Transtorno de Ansiedade Generalizada.

Os transtornos de ansiedade compartilham dois sintomas nucleares: ansiedade e medo [\(1\)](#). O medo consiste na resposta emocional à percepção de risco iminente, seja o perigo real ou imaginário. A ansiedade, em contrapartida, corresponde à antecipação de um perigo futuro. Nesse contexto, o ataque de pânico é uma forma de manifestação do medo que ocorre predominantemente, não exclusivamente, nos transtornos de ansiedade. Nele, medo ou desconforto surgem abruptamente, piorando de forma progressiva ao longo de poucos minutos, acarretando sintomas físicos.

Embora frequentemente comórbidos, os transtornos de ansiedade diferenciam-se pelo objeto ou situação associados ao medo e à ansiedade [\(1\)](#). Pertinente ao caso em tela, no Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) dá-se preocupação e ansiedade persistentes e excessivas envolvendo múltiplos domínios (como desempenho no trabalho e relacionamentos interpessoais) associadas a sintomas físicos (por exemplo, palpitação e taquicardia).

Cerca de um terço dos adultos, ao longo de suas vidas, apresentam sintomatologia característica e suficiente para o diagnóstico de um dos transtornos de ansiedade [\(2,3\)](#). Dessa forma, os transtornos de ansiedade possuem prevalência superior aos transtornos de humor (transtorno depressivo maior e transtorno de humor bipolar) e aos transtornos de uso de substância. No Brasil, o TAG é bastante prevalente, acometendo cerca de 14% da população em geral e 22% dos idosos [\(4,5\)](#). Nessa linha, estima-se que, globalmente, 275 milhões de pessoas são afetadas por transtornos de ansiedade [\(6\)](#).

Subdiagnosticados e, conseqüentemente, subtratados, os transtornos de ansiedade, juntamente com o transtorno depressivo maior, causaram o maior número de anos de vida saudável perdidos à mortalidade ou invalidez: ao todo, transtorno depressivo maior causou 49,4 milhões (33,6 a 68,7) DALYs e os transtornos de ansiedade causaram 44,5 milhões (30,2 a 62,5) DALYs, globalmente, em 2020 [\(7\)](#).

São doenças crônicas cujos primeiros sintomas usualmente aparecem no início da vida adulta [\(8\)](#). Particularmente no TAG, a idade de início é bimodal, acarretando na mediana de 31 anos de idade. Ao longo de suas vidas, sabe-se que pacientes com diagnóstico de transtornos de ansiedade possuem risco aumentado para desenvolver comorbidades clínicas (asma, síndrome do intestino irritável, entre outras) e psiquiátricas (transtorno depressivo maior, abuso de substâncias, entre outros) [\(9\)](#).

Para o tratamento, diretrizes internacionais recomendam associação de mudanças de estilo de vida (atividades físicas e higiene do sono), psicoterapia e estratégias farmacológicas [\(2,10–12\)](#).

Como primeira linha de tratamento, utilizam-se antidepressivos, tanto os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) quanto os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN). Após seis semanas de uso de dose otimizada, entre 30 e 50% dos pacientes apresentam resposta ao tratamento inicial com ISRS ou com IRSN [\(11,12\)](#). Diante da ausência de resposta ou resposta parcial, recomenda-se aumento de dose até máximo tolerado pelo paciente com reavaliação de resposta entre quatro e seis semanas [\(12,18,19\)](#). Caso não haja resposta satisfatória, pode-se trocar por outro fármaco de primeira linha (em geral, recomenda-se alterar a classe farmacológica de, por exemplo, ISRS para IRSN) ou de segunda linha. Há evidências sugerindo que antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina e a imipramina, disponibilizadas pelo SUS) apresentam eficácia similar aos ISRS e IRSN no manejo de TAG [\(12\)](#). Em função de seu perfil de segurança, uma diretriz internacional sugere os antidepressivos tricíclicos como segunda linha de tratamento [\(2\)](#). Situação similar ocorre com benzodiazepínicos (entre eles, o clonazepam e o diazepam, ambos disponibilizados pelo SUS), também recomendados como segunda linha de tratamento de TAG por seu perfil de toxicidade. Se não houver resposta à segunda tentativa com medicamentos de primeira ou segunda linha, sugere-se associação de fármacos, por exemplo, pregabalina aos ISRS [\(2,20\)](#).