

Nota Técnica 109830

Data de conclusão: 13/12/2022 18:10:30

Paciente

Idade: 18 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cachoeira do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Cachoeira do Sul

Tecnologia 109830

CID: F84.0 - Autismo infantil

Diagnóstico: Transtornos globais do desenvolvimento; Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de alucinógenos; Retardo mental moderado

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 50mg 1cp 3x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: estão disponíveis, enquanto estabilizadores de humor, no âmbito do PCDT do THB, o carbonato de lítio, o ácido valpróico e a carbamazepina.

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 (17). Trata-se de um fármaco com múltiplas indicações. Entre elas, o tratamento de epilepsia, de enxaqueca e de obesidade. Outrora indicado, como estabilizador de humor, no tratamento de THB, não é mais recomendado (2,18).

Revisão sistemática, do grupo Cochrane, avaliou a eficácia do topiramato no tratamento de episódios agudos de humor no contexto de THB (19). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando topiramato com placebo em pacientes adultos com diagnóstico de THB. Foram identificados seis estudos, totalizando 1.638 participantes tanto em episódio de mania ou misto (cinco estudos) quanto em episódio depressivo (um estudo). Depois de 12 semanas de tratamento, como monoterapia e como adjunto, o topiramato não se mostrou superior ao placebo no alívio dos sintomas de mania e de depressão. De fato, foi identificada evidência de alta qualidade metodológica demonstrando que o lítio, fármaco disponível no SUS, apresenta eficácia superior ao topiramato no tratamento de episódio de mania ou de episódio misto. Nessa linha, meta-análise em rede comparou a eficácia de múltiplos fármacos utilizados no tratamento de episódio de mania em pacientes com diagnóstico de THB (20). Foram identificados ensaios clínicos randomizados e duplo-cego acerca de 18 tratamentos ativos, totalizando 14.256 participantes. Topiramato, novamente, não se mostrou superior ao placebo. Outra revisão sistemática acerca do tema ratifica os achados previamente descritos (21).

Ainda, com relação ao topiramato utilizado no tratamento de manutenção do THB, foram identificados apenas estudos de reduzida qualidade metodológica, como relato de caso clínico (22) e ensaio clínico aberto com reduzido número amostral (23), impossibilitando afirmar sua eficácia.

Não foram encontrados estudos, tanto nacionais quanto internacionais, de custo-efetividade acerca da utilização de topiramato para a condição do caso em tela.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: não se espera eficácia superior ao placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: TOPIRAMATO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável fundamentalmente pela incerteza de benefício

do topiramato no tratamento de manutenção de pacientes com THB, como no caso em tela. Ainda que a prescrição de topiramato no contexto do caso em tela possuísse eficácia comprovada por estudos de elevada qualidade metodológica, o parecer seria desfavorável à medida que se recomendaria preferência por alternativas ou melhor estudadas no quadro clínico da parte autora e/ou disponíveis pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, Szpindel I, Bilkey TS, Almagor D, et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2013;28\(5\):421–7.](#)

[2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments \(CANMAT\) and International Society for Bipolar Disorders \(ISBD\) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20\(2\):97–170.](#)

[3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)

[4. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68\(3\):241–51.](#)

[5. Trisha Suppes. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)

[6. Baldessarini R, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129\(5\):383–92.](#)

[7. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59\(6\):530–7.](#)

[8. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6\(2\):127–37.](#)

[9. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2008;108\(1–2\):49–58.](#)

[10. Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord.* 2008;10\(5\):625–34.](#)

[11. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord.* 2016;18\(5\):440–50.](#)

[12. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I \[Internet\]. 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>](#)

[13. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)

[14. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. UpToDate Waltham, MA: UpToDate.](#)

2020;

15. [Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of antidepressants. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
16. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf\)](#)
17. [Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia. 2000;41:3–9.](#)
18. [Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.](#)
19. [Pigott K, Galizia I, Vasudev K, Watson S, Geddes J, Young AH. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;\(9\).](#)
20. [Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll C, Baldessarini R. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. Psychol Med. 2015;45\(2\):299–317.](#)
21. [Butler M, Urosevic S, Desai P, Sponheim SR, Popp J, Nelson VA, et al. Treatment for bipolar disorder in adults: a systematic review. 2018;](#)
22. [Erfurth A, Kuhn G. Topiramate Monotherapy in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: Effects on Mood, Weight and Serum Lipids. Neuropsychobiology. 2000;42\(Suppl. 1\):50–1.](#)
23. [Lykouras L, Hatzimanolis J. Adjunctive topiramate in the maintenance treatment of bipolar disorders: an open-label study. Curr Med Res Opin. 2004;20\(6\):843–7.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com email encaminhado (Evento 22, email2) o paciente em tela é acompanhado pela equipe de CAPS do município desde 2011. Tem diagnóstico de autismo infantil (CID-10 F84.0) desde 2017. Apresenta também diagnóstico de retardo mental moderado (CID-10 F71.1), transtorno mental e comportamental devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas (CID-10 F19) e transtorno afetivo bipolar (CID-10 F31). Não está internado no momento, mas esteve internado em 2019 e 2021 por heteroagressão e abuso de drogas. Atualmente está com quadro clínico estabilizado e apresenta também comorbidades de hipertensão e diabetes que é acompanhado pela atenção primária do município. A presente nota técnica versará sobre a utilização do topiramato como estabilizador de humor no tratamento de Transtorno de Humor Bipolar.

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica caracterizada por episódios de mania ou de hipomania e de depressão (1,2). O episódio de mania clássica envolve humor elevado e eufórico, marcado por desinibição e expansividade a despeito de normais sociais. Há aumento de energia com impulsividade e envolvimento em atividades de risco, trazendo importante prejuízo ao paciente. Em contrapartida, os episódios de depressão são qualificados por tristeza e anedonia (falta de prazer). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o diagnóstico de depressão bipolar consiste na combinação de tristeza e anedonia com, pelo menos, quatro outros sintomas (por exemplo, mudanças no padrão de sono, de apetite, de energia, de atividade psicomotora, de concentração e de pensamento)

com duração mínima de duas semanas (3). Podem ocorrer pensamentos de ruína que, quando impassíveis, são denominados de delírios.

Globalmente, o THB possui prevalência estimada de 2,4% ao longo da vida - ou seja, trata-se de uma doença relativamente comum (4). No Brasil, encontrou-se prevalência estimada ao longo da vida de 0,9%. Os primeiros sintomas, em geral, aparecem no final da adolescência e início da vida adulta (5). A maioria dos pacientes apresenta-se, inicialmente, em episódio depressivo (6). Normalmente, episódios de mania, hipomania e depressão consomem cerca de metade da vida do paciente diagnosticado com THB (7,8) de forma que, em um terço do tempo, são incapazes de manter atividades laborais (9). Mesmo quando assintomáticos, há redução na qualidade de vida quando comparados à população em geral (10). Dessa forma, o Estudo Global de Carga de Doenças (do inglês, Global Burden of Disease Study) indicou que o THB é responsável por 9,9 milhões de anos perdidos à incapacidade, o que representa a 16ª principal causa de anos perdidos à incapacidade no mundo (11). Estimou-se que, globalmente, o custo anual por pessoa com diagnóstico de THB varia de US\$ 1.904 a US\$ 33.090.

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, o tratamento de THB varia conforme o curso da doença (12). Para episódio depressivo recomenda-se, como primeira linha de tratamento, carbonato de lítio em monoterapia. Como segunda linha, sugere-se o antipsicótico quetiapina. Finalmente, como terceira linha de tratamento, recomenda-se o estabilizador de humor lamotrigina. Indica-se também que o uso de antidepressivos (como a fluoxetina), quando em associação a estabilizadores de humor (como o ácido valproico) ou antipsicóticos (como a olanzapina), pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. Em paralelo, para o tratamento de mania aguda, recomenda-se como primeira linha de tratamento o lítio, considerado o fármaco mais bem avaliado no tratamento do THB. Como alternativa, sugerem-se os antipsicóticos em monoterapia ou associados a estabilizadores de humor - entre eles, a olanzapina, a quetiapina, a risperidona, o aripiprazol e a ziprasidona. Depois da remissão do quadro agudo, sugere-se estabilizadores de humor (carbonato de lítio, ácido valproico, lamotrigina ou carbamazepina) ou antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, risperidona, carbamazepina ou clozapina) para tratamento de manutenção. Diretrizes internacionais reforçam o tratamento indicado em diretriz nacional (2,13-16).