Nota Técnica 351763

Data de conclusão: 22/05/2025 12:17:51

Paciente

Idade: 11 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Pedro 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: Juízo B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351763

CID: F91.3 - Distúrbio desafiador e de oposição

Diagnóstico: distúrbio desafiador e de oposição

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, tomar 1 comprimido, à noite, uso contínuo.

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: sim, risperidona, conforme PCDT (6).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide 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 foi, inicialmente, desenvolvido pela empresa Johnson Pharmaceutical Research Institute, nos anos noventa, como anti-convulsivante (13). 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 (14). 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 TAB, não é recomendado (15,16).

Estudo de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, investigou os efeitos da combinação de risperidona e topiramato em crianças com transtorno do espectro autista. Quarenta crianças, de 4 a 12 anos, foram divididas aleatoriamente em dois grupos: um recebeu risperidona e topiramato, e o outro risperidona e placebo, durante oito semanas. O grupo que recebeu risperidona com topiramato mostrou uma redução significativa nos escores das subescalas de irritabilidade (p=0,04), comportamento estereotipado (p=0,04) e hiperatividade/não conformidade (p=0,04) da escala Aberrant Behavior Checklist-Community (ABC-C) em comparação ao grupo placebo. No entanto, não houve diferença significativa nos escores de letargia/retração social (p=0,70) e fala inadequada (p=0,98). Efeitos colaterais, como sonolência e diminuição do apetite, foram mais frequentes no grupo tratado com topiramato (35% vs. 5%, p=0,04) (17). A fragilidade da metodologia do estudo inclui a amostra relativamente pequena, que limita a generalização dos resultados, a duração do acompanhamento, que pode não ser suficiente para avaliar os efeitos a longo prazo, e a falta de maiores informações sobre o cegamento, o que gera incertezas sobre seu adequado controle. Além disso, a eficácia foi medida com escalas subjetivas, o que pode introduzir viés. A falta de informações detalhadas sobre o recrutamento dos participantes e a exclusão de comorbidades relevantes também pode impactar a validade dos achados.

O estudo retrospectivo avaliou a eficácia e tolerabilidade do topiramato em crianças e adolescentes com transtornos invasivos do desenvolvimento (TGD). A pesquisa incluiu 15 pacientes (12 homens e 3 mulheres, com média de idade de 14,7 anos), sendo a maioria com transtorno autista. A resposta ao tratamento foi medida pela escala Clinical Global Impressions (CGI-GI) e pela Conners Parent Scale (CPS). Oito pacientes foram considerados respondedores, apresentando melhorias em comportamento, hiperatividade e desatenção. No entanto, três pacientes interromperam o tratamento devido a efeitos colaterais, incluindo dificuldades cognitivas e erupção cutânea. Apesar de sugerir que o topiramato pode ser benéfico para sintomas secundários do TGD, o estudo ressalta a necessidade de investigações adicionais, incluindo ensaios prospectivos e duplo-cegos controlados por placebo, para confirmar a eficácia e segurança do medicamento (18).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
TOPIRAMATO	25 MG COM REV6 CT BL AL/AL X 60		R$ 28,33	R$169,98

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de

venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela CMED em setembro de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
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: sugere que o topiramato pode ser um tratamento eficaz para problemas comportamentais em crianças com autismo.

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

Conclusão

Tecnologia: TOPIRAMATO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A base do tratamento do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, conforme PCDT, envolve intervenções comportamentais, educacionais e medicamentosas, sendo a risperidona a alternativa indicada.
A fragilidade do topiramato no tratamento do TEA reside na escassez de evidências robustas que comprovem sua eficácia e segurança. Além disso, os estudos disponíveis são pequenos e de curta duração. A falta de consenso claro na literatura e a ausência de pesquisas mais amplas e bem controladas tornam o uso do topiramato para o TEA uma abordagem experimental, que deve ser considerada com cautela até que mais dados sejam obtidos sobre seus efeitos e possíveis riscos a longo prazo.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-terminology-epidemiology-and-pathogenesis?search=Augustyn%20M.%20Autism%20spectrum%20disorder:%20Terminology,%20epidemiology,%20and%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
2. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med. 2015;45:601–613. doi: 10.1017/S003329171400172X.
3. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Behavioral and educational interventions - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/607.

4. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA).
5. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde.
6. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo [Internet]. 2022. Report No.: PORTARIA CONJUNTA No 7, de 12 de ABRIL de 2022. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-7-2022-comportamento-agressivo-no-tea.pdf.
7. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, Loth E, McAlonan GM, McCracken JT, Parr JR, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2018;32:3–29. doi: 10.1177/0269881117741766.
8. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, Dunbar F. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. Pediatrics. 2004;114:e634-641. doi: 10.1542/peds.2003-0264-F.
9. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2011;53:783–792. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03980.x.
10. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2013;CD004677. doi: 10.1002/14651858.CD004677.pub3.
11. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016:CD009043. doi: 10.1002/14651858.CD009043.pub3.
12. Jahromi LB, Kasari CL, McCracken JT, Lee LS-Y, Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Tierney E, Arnold LE, Vitiello B, et al. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. J Autism Dev Disord. 2009;39:395–404. doi: 10.1007/s10803-008-0636-9.
13. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry. Vol. 1. lippincott Williams & wilkins Philadelphia; 2000.
14. 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.
15. 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.
16. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
17. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA, Akhondzadeh S. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Oct 1;34(7):1269-72. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.005. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20637249.
18. Hardan AY, Jou RJ, Handen BL. Uma avaliação retrospectiva do topiramato em crianças e adolescentes com transtornos invasivos do desenvolvimento. J Psicofarmacol Infantil Adolesc. Outono de 2004; 14(3):426-32. DOI: 10.1089/cap.2004.14.426. PMID: 15650499.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED10), a parte autora faz acompanhamento em centro de atenção psicossocial (CAPS), desde março de 2023, onde foi avaliada por equipe multidisciplinar, inclusive psiquiatra, que identificou sintomas condizentes com autismo infantil e transtorno opositivo desafiador (TOD). Não constam informações clínicas da paciente, bem como se fez uso de outros medicamentos.
O presente parecer técnico versará sobre a utilização de topiramato no tratamento de Transtorno do Espectro do Autismo.
O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma disfunção biológica do desenvolvimento do sistema nervoso central caracterizada por déficits na comunicação e interação social com padrão de comportamentos e interesses restritos e repetitivos. Os sintomas estão presentes em fase bem precoce, mas usualmente se tornam aparentes quando se iniciam as demandas por interação social. A apresentação clínica e o grau de incapacidade são variáveis e podem estar presentes outras condições comórbidas, como epilepsia, deficiência intelectual e Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (1). A prevalência global é estimada em 7,6:1.000 e é mais comum em meninos (2).
O tratamento do indivíduo com TEA deve ser altamente individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente (3–5). O objetivo deve ser maximizar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida. Embora não haja cura, a intervenção precoce e intensiva está associada com melhor prognóstico.
A base do tratamento envolve intervenções comportamentais e educacionais, usualmente orientadas por equipe multiprofissional. As diretrizes para o cuidado da pessoa com TEA do Ministério da Saúde preconizam o Projeto Terapêutico Singular (PTS) como a orientação geral para o manejo desses pacientes (4). O PTS deve envolver profissionais/equipes de referência com trabalho em rede e pluralidade de abordagens e visões, levando em consideração as necessidades individuais e da família, os projetos de vida, o processo de reabilitação psicossocial e a garantia de direitos.
O tratamento medicamentoso limita-se ao controle de sintomas associados, como a irritabilidade, sempre após intervenções comportamentais focais mostrarem-se insuficientes (3,4). Mesmo nesse caso, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, o uso de medicamento deve ser associado a intervenções psicossociais (6). Naqueles pacientes que necessitarão de tratamento medicamentoso, o PCDT recomenda o uso de risperidona para controle da agressividade. Ganho de peso excessivo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na sau?de e qualidade vida dos pacientes ou familiares podem justificar a suspensão da risperidona, contanto representem risco maior do que o benefi?cio atingido pela reduc?a?o do comportamento agressivo.
Para tratamento de condições associadas, como depressão e ansiedade, generalizam-se dados de pacientes sem diagnóstico de TEA (7). Com relação aos sintomas de ansiedade especificamente, há evidências de alívio com o medicamento risperidona (8). Para tratamento de insônia em pacientes com TEA, sugere-se uso de melatonina (9).
O tratamento medicamentoso para os sintomas de base do TEA (ou seja, déficits em comunicação e interação social, bem como padrões de interesse restritos e repetitivos) segue controverso (7). Revisão Cochrane concluiu que não há evidência para embasar tratamento com antidepressivos (10). Em contrapartida, sugere-se que o fármaco aripiprazol possa atenuar comportamento estereotipado (11) e que o metilfenidato atenue sintomas atencionais em

pacientes com TEA (12).