



## NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 566

**Solicitante:** Juiz da Vara única da Comarca de Solonópole

**Número do processo:** 0280020-35.2020.8.06.0168

**Data:** 01/04/2021

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

### SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	4
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	6
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	7
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	7
7. Conclusões	7
8. Respostas aos questionamentos	8
9. Referências	9



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema:

Uso do topiramato para enxaqueca de difícil controle e depressão (CIDs F33.1 e G43).

### 2) Considerações teóricas

**Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura.**

Enxaqueca é um tipo de cefaleia caracterizada por crises recorrentes que podem acompanhar-se de náusea, vômito, foto e fonofobia. É usualmente unilateral e pulsátil, de intensidade variável, sendo agravada por atividade física rotineira. Em média, o número de crises é de 1,5 por mês, e a duração varia de duas a 48 horas.

Sua prevalência é de 5-25% em mulheres e 2-10% em homens. Predomina em pessoas com idade variando entre 35 e 45 anos. Após 45-50 anos, o predomínio em mulheres tende a cair. Ocorre em 3 a 10% das crianças, afetando igualmente ambos os gêneros antes da puberdade, mas com predomínio em meninas após essa fase. São fatores de risco: predisposição familiar, estresse, ingestão de álcool, falta de alimentação e sono, mudança climática, odores e perfumes, menstruação e exercício. Cerca de 50% das crianças terão remissão espontânea após a puberdade. Esse distúrbio tem marcadas repercussões econômicas para o indivíduo e a sociedade, devido a faltas na escola e no trabalho, redução de eficiência no emprego, procura de serviços médicos e setores de emergência.

A história natural da enxaqueca compreende três estados – com aura (distúrbios neurológicos prodrômicos), sem aura e aura sem enxaqueca - que podem ocorrer em qualquer momento. Em coorte de base populacional, 64% dos pacientes apresentaram enxaqueca sem aura, 18% com aura e 13% com e sem aura. Os restantes 5% apresentaram aura sem cefaleia.

O episódio de enxaqueca é autolimitado e raramente resulta em complicações neurológicas permanentes. Enxaqueca recorrente crônica (crises em 15 ou mais dias do mês, por mais de três meses, na ausência de



abuso de medicamentos) pode causar incapacitação por dor e afetar a execução de atividades diárias e a qualidade de vida.

Quando uma crise intensa se prolonga por mais de 72 horas, com repercussões físicas e emocionais, diz-se que o paciente está em estado enxaquecoso (ou migranoso), o qual é frequentemente causado por abuso de medicamentos, associado à cefaleia de rebote. O padrão de crise é sempre o mesmo para cada indivíduo, variando apenas em intensidade. O espaçamento entre crises é variável.

A etiologia da enxaqueca é ainda controversa. Propõe-se que seja resposta do cérebro e de seus vasos sanguíneos a algum gatilho frequentemente externo. A ativação de nociceptores meníngeos e vasculares, associada a modificações na modulação central da dor, provavelmente é a responsável pela cefaléia.

O manejo da enxaqueca pode ser agudo (tratamento na vigência da crise) ou prolongado (nos períodos intercrises), sendo, então, considerado profilático, pois visa impedir a repetição dos episódios. Em crianças, justifica-se profilaxia quando a enxaqueca interfere com a vida escolar. Tratamento e profilaxia incluem medidas não-medicamentosas e medicamentosas.

Em 25% dos casos, a identificação e a possível remoção de condicionantes eliminam ou minimizam a necessidade de medicamentos. Em mulheres com enxaqueca clássica, sobretudo nas fumantes, devem-se evitar contraceptivos orais, pois aumentam a frequência e a intensidade das crises.

Na crise de enxaqueca, repouso em quarto escuro e silencioso é por vezes suficiente para abortar a dor.

Para profilaxia, recomendam-se sono e alimentação regulares, exercícios físicos e não ingestão de alimentos desencadeantes, como vinho tinto e outras bebidas alcoólicas, chocolate, queijo, embutidos, alimentos ricos em glutamato de sódio e nitritos.

Outras medidas incluem hipnoterapia, biofeedback, homeopatia, acupuntura, estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS), ajustes oclusais, manipulação cervical, técnicas de relaxamento e abordagens psicológicas e cognitivo-comportamentais, com resultados variáveis.



### 3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

O topiramato é um análogo da frutose-1,6-difosfato que não tem atividade hipoglicêmica direta, apesar de ser sintetizado como um inibidor potencial da frutose-1,6-bifosfatase e, portanto, da gluco-neogênese. Em concentrações terapeuticamente relevantes, o topiramato atua em vários alvos moleculares para aumentar a inibição neuronal e diminuir a excitação neuronal. O topiramato bloqueia os canais de Na e Ca ativados por voltagem e modula os canais de K acionados por voltagem. Ele inibe os subtipos cainato e AMPA de receptores de glutamato, particularmente o receptor de cainato GluR5 (ou seja, GluK1), mas não tem efeito direto sobre a função do receptor NMDA. O topiramato pode aumentar ou não ter efeito sobre a atividade mediada por GABAA. Com base nas observações de que os aumentos de dopamina estimulados foram bloqueados pelo topiramato, o topiramato também pode alterar as concentrações de neurotransmissores por meio de um efeito direto nas proteínas envolvidas na exocitose da vesícula sináptica. O topiramato reduziu o glutamato e aspartato extracelular em condições de concentrações excessivas e aumentou a liberação sináptica de GABA. As concentrações de GABA no lobo occipital aumentaram logo após a administração oral de 100–400 mg de topiramato, sugerindo um efeito que aumenta o GABA intracelular em neurônios GABAérgicos. O topiramato também é um inibidor moderadamente potente da anidrase carbônica II e dos canais de água da aquaporina-4. Os efeitos da inibição da anidrase carbônica no pH do microambiente podem modular os canais de íons dependentes de voltagem e receptor dependentes do pH. A ativação de uma condução hiperpolarizante de K pelo topiramato foi atribuída, em parte, à inibição da anidrase carbônica pelo topiramato. Os múltiplos efeitos do topiramato podem ser devido à sua ligação a receptores desfosforilados e subsequente inibição da regulação de proteínas quinases mediada por fosforilação (por exemplo, proteína quinase A dependente de cAMP, proteína quinase C, quinase ativada por calmodulina) ou proteínas fosfatases (por exemplo, calcineurina).

A eficácia do topiramato como preventivo da enxaqueca foi inicialmente estabelecida em três estudos multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo, em que pacientes com enxaqueca episódica (3-12 enxaquecas, mas não mais do que 15 dias de dor de cabeça por mês) foram tratados por 6 meses. Na época em que esses estudos foram conduzidos, eles eram os



maiores estudos já controlados de qualquer preventivo de enxaqueca, randomizando um total de mais de 1.500 pacientes.

Dois foram conduzidos na América do Norte e avaliaram a eficácia e tolerabilidade / segurança de 50, 100 e 200 mg / dia de topiramato. No primeiro ensaio, a taxa de resposta (pacientes com redução de 50% na frequência mensal da enxaqueca) foi de 36% com 50 mg (P0,04), 54% com 100 mg (P <0,001) e 52% com 200 mg ( P <0,001) em comparação com 23% com placebo. A dose de 200 mg não foi significativamente mais eficaz do que 100 mg. Os responderrates no segundo ensaio foram 39% (50 mg, P0,01), 49% (100 mg, P <0,001) e 47% (200 mg, P <0,001) vs 23% com placebo. Um terceiro estudo randomizado, duplo-cego e de grupos paralelos foi conduzido fora da América do Norte e comparou duas doses de topiramato (100 mg ou 200 mg) com placebo ou propranolol (160 mg / dia). O topiramato 100 mg foi superior ao placebo, medido pela frequência média mensal de enxaqueca, taxa de uso de medicação de resgate e taxa de resposta (37% vs 22%). O topiramato 200 mg não produziu resultados cada vez melhores do que 100 mg.

As variáveis secundárias de eficácia foram semelhantes para topiramato e propranolol. Quando os dados foram reunidos, a dose de 50 mg nos dois estudos norte-americanos produziu reduções significativamente maiores na frequência da enxaqueca em comparação com o placebo. A diferença que favorece o topiramato (100 e 200 mg combinados) em relação ao placebo foi significativa na primeira semana de tratamento duplo-cego, demonstrando um início precoce do efeito. Aproximadamente metade dos pacientes nestes três ensaios teve uma resposta clinicamente significativa (redução de 50%) na frequência da enxaqueca, enquanto um em cada quatro pacientes teve um grau ainda maior (75%) de redução da enxaqueca.

É importante ressaltar que esses estudos demonstraram que o tratamento com 100 mg de topiramato produziu melhorias significativamente maiores nas atividades diárias e no funcionamento do paciente em relação ao placebo, que foram mantidas durante o intervalo de tratamento de 6 meses. Pacientes com redução de 50% na frequência da enxaqueca mostraram melhoras significativamente maiores do que aqueles com redução <50%.

**Esses estudos documentaram claramente a eficácia do topiramato como preventivo da enxaqueca; ensaios subsequentes caracterizaram o escopo de sua utilidade clínica.** Vários estudos de qualidade variável compararam o



topiramato com outros medicamentos preventivos da enxaqueca na enxaqueca episódica. A eficácia do topiramato nesses estudos foi semelhante à de outros preventivos de primeira linha (amitriptilina, propranolol, valproato). Os perfis de efeitos colaterais diferiram qualitativamente. Em uma comparação de topiramato 100 mg / dia e amitriptilina 100 mg / dia, o topiramato foi associado a uma perda de peso média de 2,4 kg, enquanto a amitriptilina foi associada a um ganho de peso médio de 2,4 kg.

#### 4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material

O medicamento topiramato é aprovado pela ANVISA com as seguintes indicações em bula:

*O topiramato é indicado em monoterapia tanto em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada como em pacientes que recebiam terapia adjuvante e serão convertidos à monoterapia.*

*O topiramato é indicado, para adultos e crianças, como adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária e crises tônico-clônicas generalizadas primárias.*

*O topiramato é indicado, também, para adultos e crianças como tratamento adjuvante das crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut.*

*O topiramato é indicado, em adultos, como tratamento profilático da enxaqueca. O uso de topiramato para o tratamento agudo da enxaqueca não foi estudado.*

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
TOPIRAMATO 50 MG COM REV CT BL AL AL X 60	R\$136,63	-	R\$109,18	R\$ 409,89	R\$ 4.918,68



	<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo
--	--

#### 5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS:

O medicamento topiramato pertence a RENAME. O medicamento é dispensado por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, para a doença Epilepsia. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – PCDT da epilepsia está regulamentado por meio da Portaria SAS/MS nº 1.319 -25/11/2013. O medicamento Topiramato pertence ao Grupo 2 – neste grupo, os medicamentos estão sob responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e do distrito Federal, ou seja, são financiados, adquiridos, programados, armazenados, distribuídos e dispensados para o tratamento das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Desta forma, cabe esclarecer que às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal compete a compra e a gestão, ou seja, a entrega do medicamento ao paciente. É importante informar que para o paciente ser assistido através CEAF, este deverá procurar o Departamento do Componente Especializado da Secretaria de Saúde local para que seja efetuado o cadastro e assim solicitar a medicação pleiteada.

#### 6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

Não constam observações da CONITEC sobre a tecnologia avaliada.

#### 7) Conclusões

A eficácia do topiramato como profilaxia da enxaqueca foi estabelecida em estudos multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo, com bom nível de evidência.



## 8) Respostas aos Questionamentos

- a) *Há evidências científicas de eficácia e custo-efetividade do fármaco apontado para o caso em exame?*  
Resposta: Sim.
- b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza efeitos similares do fármaco prescrito?*  
Resposta: Sim.
- c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*  
Resposta: Ver acima.
- d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*  
Vide item 5.
- e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*  
Resposta: O medicamento em questão é disponibilizado.
- f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui eficácia similar daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*  
Resposta: Não se aplica.
- g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?*  
Resposta: Não.





## 9) Referências

1. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. Arch Neurol.2004;61:490-495.
2. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. JAMA.2004;291:965-973.
3. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis—results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol.2004;251:943-950.
4. SILBERSTEIN, Stephen D. Topiramate in migraine prevention: a 2016 perspective. Headache: The Journal of Head and Face Pain, v. 57, n. 1, p. 165-178, 2017.
5. WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, E. Maria Beatriz Cardoso. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova. OPAS. Uso racional de medicamentos Temas Seleccionados, Brasília, v. 1, n. 8, p. 1-7, 2004.
6. Bula da medicação TOPIRAMATO. EMS S/A. Comprimido revestido. 25 mg, 50 mg e 100 mg. 19/02/2019.