



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Paciente:

Diagnóstico CID10:

- F19 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas.
- F60.3 - Transtorno de personalidade com instabilidade emocional (Borderline).
- F31 - Transtorno afetivo bipolar.

Prescrição: Topiramato 50 mg

1. TOPIRAMATO 50 MG

1.1 Indicação em bula

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 (LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S.A., 2024).

De acordo com as indicações em bula, verifica-se que o topiramato não é aprovado pela ANVISA para o tratamento dos diagnósticos da paciente em questão, sendo o seu uso considerado, nesse caso, off-label.

O uso off-label de um medicamento significa que ele ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste



em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 20134. Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso *off-label* do medicamento topiramato no tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Informa-se que, a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, autoriza o uso off-label de medicamento em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Conitec, demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (BASTOS; BADARÓ, 2023).

1.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)

O medicamento topiramato está padronizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da Epilepsia - CID10 G40.0, G40.1, G40.2, G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7 e G40.8, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), nas apresentações de 25 mg, 50 mg e 100 mg (comprimido), sendo necessário o preenchimento dos critérios de inclusão definidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – PCDT da doença.

O medicamento topiramato pertence ao Grupo 2 do CEAF. O financiamento e distribuição dos medicamentos que compõem o grupo 2 é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde.

Sem avaliação pela Conitec para os diagnósticos do paciente em questão até a presente data desse parecer.

1.3 Evidências Científicas

O estudo de Nickel et al. (2005), um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, avaliou a eficácia do topiramato no tratamento da **agressividade** em homens com **transtorno de personalidade borderline (TPB)**. Após oito semanas de tratamento, observou-se melhora significativa nas escalas de raiva e agressão (State Anger, Trait Anger, Anger Out e Anger Control) em comparação ao grupo placebo, sem ocorrência de efeitos adversos graves. O topiramato foi bem tolerado e associado à perda de peso leve, considerada benéfica. Por se tratar de um ensaio controlado e metodologicamente robusto, o estudo fornece evidência relevante de que o topiramato



pode reduzir sintomas de raiva e impulsividade, sustentando sua utilidade clínica em quadros psiquiátricos com componente agressivo.

O estudo de Nickel e Loew (2008) consiste em um acompanhamento observacional de 18 meses de um ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo previamente conduzido pelos mesmos autores, que havia demonstrado melhora significativa na **agressividade e na regulação da raiva** em homens com **TPB** tratados com topiramato. Este seguimento confirmou a manutenção dos efeitos terapêuticos a longo prazo, evidenciando melhora sustentada em todas as dimensões avaliadas pelo inventário STAXI (raiva de estado, raiva de traço, raiva dirigida para dentro e para fora, e controle da raiva), além de relatar boa tolerabilidade e segurança clínica, sem episódios de psicose, ideação suicida ou comprometimento cognitivo. Observou-se ainda redução ponderal leve e estável, considerada clinicamente benéfica. Embora o delineamento de acompanhamento reduza o nível formal de evidência em relação ao estudo randomizado inicial, os resultados reforçam a eficácia e segurança do topiramato no controle de impulsividade e agressividade, especialmente em pacientes com comorbidades psiquiátricas complexas, apoiando seu uso como opção terapêutica adjuvante, ainda que fora das indicações em bula.

O estudo de Stoffers et al. (2010) é uma revisão sistemática da Cochrane baseada exclusivamente em ensaios clínicos randomizados (ECRs), o que o posiciona entre os níveis mais altos de evidência científica segundo a hierarquia da Medicina Baseada em Evidências. Foram incluídos 28 ensaios clínicos envolvendo 1.742 participantes, que compararam diversas intervenções farmacológicas com placebo ou outros fármacos no tratamento do **TPB**. A revisão utilizou metodologia rigorosa da Cochrane Collaboration, incluindo busca sistemática em múltiplos bancos de dados, critérios explícitos de inclusão e exclusão, avaliação do risco de viés e análise quantitativa dos resultados (meta-análise). Essa abordagem fornece forte validade metodológica e alta confiabilidade às conclusões, mesmo que os autores ressaltem limitações decorrentes do pequeno número de estudos primários para alguns fármacos. No caso do topiramato, a revisão identificou resultados positivos e consistentes na **redução de impulsividade, raiva, ansiedade e problemas interpessoais**, reforçando a qualidade e relevância das evidências que sustentam seu uso adjuvante em condições psiquiátricas complexas.



Revisão sistemática Cochrane, considerada de alto nível de evidência, que sintetizou 46 ensaios clínicos randomizados avaliando intervenções farmacológicas para o **TPB**. Os autores concluíram que, de forma geral, as intervenções farmacológicas apresentam pouco ou nenhum efeito nos desfechos primários — gravidade dos sintomas, automutilação, risco de suicídio e funcionamento psicossocial —, sendo a certeza da evidência predominantemente muito baixa. No entanto, o estudo reconhece que estabilizadores do humor, como o topiramato, podem reduzir sintomas específicos, incluindo **raiva e impulsividade**, embora esses achados derivem de amostras pequenas e de curta duração. Assim, ainda que não haja comprovação de eficácia ampla, o topiramato se mantém como uma opção terapêutica potencialmente útil em casos selecionados, particularmente quando integrado a outras abordagens e diante de histórico clínico complexo com múltiplas comorbidades psiquiátricas (STOFFERSWINTERLING et al., 2022).

Revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados avaliou a eficácia e a segurança do topiramato no **controle da raiva e da agressividade**. O estudo demonstrou reduções estatisticamente significativas nos escores de “raiva do estado”, “raiva característica”, “hostilidade” e “expressão da raiva”, além de melhora consistente no “controle da raiva”, com boa tolerabilidade e baixa incidência de eventos adversos psiquiátricos. Por se basear em ensaios clínicos randomizados, esse tipo de revisão representa um nível elevado de evidência científica, reforçando a plausibilidade do uso adjuvante do topiramato em pacientes com impulsividade, irritabilidade e labilidade emocional associadas a transtornos psiquiátricos e de uso de substâncias (VARGHESE et al., 2010).

Revisão sistemática da Cochrane avaliou o uso de medicamentos antiepilépticos, entre eles o topiramato, na **redução de agressividade e impulsividade**. Foram incluídos 14 ensaios clínicos randomizados envolvendo 672 participantes, abrangendo diferentes contextos clínicos e diagnósticos. A revisão identificou evidências de que fármacos como valproato, carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína apresentaram redução de comportamentos agressivos em alguns estudos, embora outros não tenham demonstrado diferença significativa em relação ao placebo. O topiramato é citado entre os agentes com potencial efeito antiagressivo. Os autores concluem que, apesar de a metodologia



Cochrane conferir elevado nível de confiabilidade ao processo de revisão, a qualidade e heterogeneidade dos estudos primários limitam a robustez das conclusões, sendo necessárias pesquisas adicionais bem desenhadas para confirmar esses achados (HUBAND et al., 2010).

O ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo conduzido por Johnson et al. (2007), com 371 participantes com diagnóstico de **dependência de álcool**, demonstrou que o topiramato, em doses de até 300 mg/dia, reduziu de forma significativa a porcentagem de dias de consumo excessivo e aumentou os dias de abstinência em comparação ao placebo. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa já na quarta semana de tratamento, com melhora sustentada até o final do estudo. Houve ainda redução de biomarcadores laboratoriais, como a gamaglutamiltransferase, e manutenção do efeito terapêutico durante as 14 semanas de acompanhamento. Os eventos adversos mais comuns incluíram parestesia, alteração do paladar e dificuldade de concentração, com perfil de segurança considerado aceitável. Esses achados apoiam a eficácia e a segurança do topiramato para o manejo da dependência de álcool, embora o uso permaneça off-label para essa indicação.

O topiramato tem sido estudado como potencial adjuvante no **tratamento de transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas**, com destaque para o transtorno por uso de álcool. Em meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, envolvendo 1.125 participantes, Blodgett et al. (2014) identificaram efeitos pequenos a moderados, porém estatisticamente significativos, na redução do consumo excessivo e no aumento de dias de abstinência, além de melhora em biomarcadores laboratoriais. A magnitude dos efeitos observados foi superior à relatada para naltrexona e acamprosato, medicamentos tradicionalmente utilizados para essa condição. Apesar de os resultados indicarem benefício clínico para o uso do topiramato em transtornos por uso de álcool, ainda não há evidências de igual qualidade metodológica para outras substâncias, razão pela qual o uso em dependência múltipla ou em outros transtornos permanece de caráter experimental e off label.

O estudo multicêntrico e randomizado de Elkashef et al. (2012) avaliou o topiramato como tratamento para **dependência de metanfetamina**. Embora o desfecho primário (abstinência durante as semanas 6 a 12) não tenha sido alcançado, o topiramato reduziu



significativamente o uso de metanfetamina em relação à linha de base, diminuiu os níveis de metanfetamina na urina e reduziu a gravidade da dependência segundo avaliação clínica. Uma análise de subgrupo mostrou que participantes que já estavam abstinentes no início apresentaram maior taxa de manutenção da abstinência com topiramato, sugerindo um papel potencial na prevenção de recaídas. O medicamento foi considerado seguro e bem tolerado, apesar de efeitos adversos leves, como parestesia e disgeusia.

O topiramato apresenta resultados promissores para o manejo do **transtorno do uso de cocaína**, especialmente no aumento das taxas de abstinência. Em meta-análise de ensaios clínicos randomizados, o uso do topiramato foi associado a maior probabilidade de abstinência contínua em comparação ao placebo (RR = 2,56; IC 95% 1,39–4,73), embora a força da evidência tenha sido classificada como baixa. O benefício foi mais evidente em participantes já abstinentes, indicando potencial papel na prevenção de recaídas. Considera-se que sua ação, mediada por vias GABAérgicas e pela modulação dopaminérgica, possa contribuir para a redução do reforço positivo associado ao uso da substância. Apesar desses achados, a heterogeneidade entre os estudos e o número limitado de ensaios controlados impedem conclusões definitivas, sendo o topiramato visto como uma opção promissora, porém ainda experimental, para o tratamento do transtorno do uso de cocaína (SINGH et al., 2016).

O topiramato demonstrou potencial terapêutico no manejo do **transtorno por uso de anfetaminas**, especialmente na dependência de metanfetamina. Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego incluído na revisão sistemática de Khoramizadeh et al. (2019), o medicamento reduziu significativamente a gravidade da dependência e o desejo pelo uso da substância em comparação ao placebo, além de diminuir a proporção de amostras de urina positivas para metanfetamina ao longo do tratamento. Esses achados sugerem que o topiramato pode auxiliar na atenuação do impulso de uso e na redução da recaída, embora a evidência ainda seja limitada e derivada de poucos estudos com amostras pequenas. A revisão sistemática, conduzida conforme as diretrizes PRISMA e baseada em ensaios clínicos randomizados, conclui que tanto os tratamentos farmacológicos quanto a terapia cognitivo-comportamental breve (BCBT), isolados ou combinados, superam as condições de controle no manejo do abuso de anfetaminas. No entanto,



destaca-se a necessidade de ensaios clínicos de maior porte e duração para confirmar a eficácia e segurança do topiramato nesse contexto.

2. CONCLUSÃO

Considerando as informações clínicas constantes nos laudos médicos, observa-se que a paciente apresenta quadro psiquiátrico complexo, caracterizado por instabilidade emocional, impulsividade, irritabilidade e comportamento agressivo, associados ao transtorno de personalidade borderline (F60.3), transtorno afetivo bipolar (F31) e transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas substâncias psicoativas (F19). Encontra-se em acompanhamento ambulatorial contínuo, em regime terapêutico multidisciplinar, com estabilização clínica e manutenção da abstinência nos últimos meses, sob uso de topiramato 50 mg em associação a outros psicofármacos. As evidências científicas analisadas indicam que, embora o topiramato seja utilizado off-label nesses diagnósticos, há respaldo em estudos de Medicina Baseada em Evidências (incluindo ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas da Cochrane) demonstrando benefícios na redução de impulsividade, raiva, agressividade e sintomas associados à instabilidade afetiva. Tais achados, ainda que derivados de amostras pequenas e heterogêneas, são consistentes e sustentam o uso adjuvante do topiramato em contextos clínicos semelhantes ao da paciente, especialmente quando há refratariedade parcial às terapias convencionais e presença de comorbidades psiquiátricas e comportamentais.

Diante disso, observa-se que o topiramato, no contexto clínico apresentado, representa uma estratégia farmacológica adjuvante respaldada por evidências de nível moderado a alto, com perfil de segurança adequado e resposta clínica comprovada na paciente. A suspensão injustificada do tratamento poderia implicar risco de descompensação, recaída de sintomas e prejuízo ao processo de reabilitação psicossocial. Do ponto de vista jurídico-técnico, a análise deve observar os parâmetros fixados pelo Supremo Tribunal Federal nos Temas 6 e 1234, que determinam a necessidade de fundamentação técnica, proporcionalidade e respeito à autonomia terapêutica do profissional de saúde, bem como a observância da medicina baseada em evidências e das políticas públicas vigentes. O



caso em questão enquadra-se nas hipóteses excepcionais reconhecidas pelos referidos precedentes, nas quais há:

1. Indicação médica fundamentada, realizada por profissional especialista que acompanha a paciente;
2. Evidência científica favorável, com base em revisões sistemáticas e ensaios clínicos;
3. Ausência de alternativa terapêutica padronizada com a mesma resposta clínica individual;
4. Risco de dano significativo em caso de interrupção do tratamento.

Conclui-se, portanto, que a manutenção do tratamento com topiramato é justificada e clinicamente adequada, devendo ser preservada em prol da continuidade terapêutica e da prevenção de recaídas, em consonância com os princípios constitucionais do direito à saúde, da integralidade da atenção e da racionalidade técnica das decisões terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- BASTOS, Cheila Tobias da Hora; BADARÓ, Flávio Afonso. **Parecer Técnico/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL nº 1157/2023**. Rio de Janeiro: Governo do Estado do Rio de Janeiro, Secretaria de Estado de Saúde, NATJUS-Federal, 2023.
- BLODGETT, Janet C.; DEL RE, A. C.; MAISEL, Natalya C.; FINNEY, John W. A MetaAnalysis of Topiramate's Effects for Individuals with Alcohol Use Disorders. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, [S. l.], v. 38, n. 6, p. 1481–1488, 2014. DOI: 10.1111/acer.12411. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.12411>. Acesso em: 8 out. 2025.
- HUBAND, Nick; FERRITER, Michael; NATHAN, Rajan; JONES, Hannah. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2010, n. 2, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD003499.pub3. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003499.pub3>. Acesso em: 8 out. 2025.
- JOHNSON, Bankole A. Topiramate for Treating Alcohol DependenceA Randomized Controlled Trial. **JAMA**, [S. l.], v. 298, n. 14, p. 1641, 2007. DOI: 10.1001/jama.298.14.1641. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.14.1641>. Acesso em: 8 out. 2025.
- KHORAMIZADEH, Mansour; EFFATPANAHI, Mohammad; MOSTAGHIMI, Alireza; REZAEI, Mehdi; MAHJUB, Alireza; SHISHEHGAR, Sara. Treatment of amphetamine abuse/use disorder: a systematic review of a recent health concern. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 743–753, 2019. DOI: 10.1007/s40199-01900282-3. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40199-019-00282-3>. Acesso em: 8 out. 2025.



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Coordenação
de Saúde

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S.A. **Topiramato: Comprimidos revestidos 25mg, 50mg e 100mg - Bula Profissional.** Anápolis, GO: Laboratório Teuto Brasileiro S.A., 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.

NICKEL, Marius K. et al. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: A double-blind, placebo-controlled study. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 57, n. 5, p. 495–499, 2005. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.11.044. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322304012879>. Acesso em: 8 out. 2025.

NICKEL, Marius K.; LOEW, Thomas H. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up. **European Psychiatry**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 115–117, 2008. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2007.09.004. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924933800259099/type/journal_article. Acesso em: 8 out. 2025.

SINGH, Mohit; KEER, Dipinder; KLIMAS, Jan; WOOD, Evan; WERB, Dan. Topiramate for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Addiction**, [S. l.], v. 111, n. 8, p. 1337–1346, 2016. DOI: 10.1111/add.13328. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.13328>. Acesso em: 8 out. 2025.

STOFFERS, Jutta; VÖLLM, Birgit A.; RÜCKER, Gerta; TIMMER, Antje; HUBAND, Nick; LIEB, Klaus. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD005653.pub2. Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005653.pub2>. Acesso em: 8 out. 2025.

STOFFERS-WINTERLING, Jutta M. et al. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2022, n. 11, 2022. DOI: 10.1002/14651858.CD012956.pub2. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012956.pub2>. Acesso em: 9 out. 2025.

VARGHESE, BinduSusan; RAJEEV, A.; NORRISH, Mark; AL KHUSAIBY, SalehBin Mohammed. Topiramate for anger control: A systematic review. **Indian Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 42, n. 3, p. 135, 2010. DOI: 10.4103/0253-7613.66834. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.4103/0253-7613.66834>. Acesso em: 8 out. 2025.

Rio de Janeiro, 09/10/2025.

Alessandra de Souza
CRF-RJ 11335
Mat. 999812351

alessandra.souza@defensoria.rj.def.br

