Nota Técnica 59314

Data de conclusão: 21/12/2021 23:15:39

Paciente

Idade: 54 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias 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: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 59314

CID: F90.0 - Distúrbios da atividade e da atenção

Diagnóstico: Distúrbios da atividade e da atenção

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: MODAFINILA

Via de administração: VO

Posologia: modafinil 100mg tomar 2 cp ao dia

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: MODAFINILA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o manejo de TDAH, o SUS oferece múltiplas alternativas, como os medicamentos antidepressivos tricíclicos (cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina e cloridrato de nortriptilina) e estimulantes (metilfenidato) (21).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MODAFINILA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 72,28

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MODAFINILA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MODAFINILA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O modafinil é um medicamento estimulante, denominado não anfetamínico ou atípico (22). Sua ação no organismo não está completamente esclarecida. Age inibindo a recaptação de dopamina, mas também reduzindo a inibição induzida pelo GABA (principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central), o que pode justificar sua ação ativadora. Sugere-se que tenha como vantagens em relação aos demais estimulantes, o menor potencial de abuso e de dependência, além do menor risco de provocar euforia. Com a dose habitual de 200 mg/dia, está indicado no tratamento de sonolência diurna associada à narcolepsia.
Publicado em 2014, ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, avaliou a eficácia e segurança do modafinil em diferentes doses no tratamento de adultos com diagnóstico de TDAH (23). Para isso, 330 adultos foram randomizados em quatro grupos (1:1:1:1): modafinil 255 mg/dia, modafinil 340 mg/dia, modafinil 425 mg/dia, modafinil 510 mg/dia ou placebo. Foram excluídos pacientes com sintomas de ansiedade ou de depressão. Também foram excluídos participantes com diagnóstico de esquizofrenia, de transtorno bipolar ou de outros transtornos psicóticos. O desfecho primário foram sintomas de TDAH, mensurados por meio de escala. Após nove semanas de tratamento, o modafinil não se mostrou superior ao placebo na redução de sintomas de TDAH. Eventos adversos mais comumente associados ao modafinil foram dor de cabeça, insônia, ansiedade, náuseas, anorexia e boca seca. Um terço dos pacientes manejados com modafinil apresentaram sintomas de abstinência com a retirada do fármaco em comparação com 8% dos pacientes em uso de placebo.
Revisão sistemática do grupo Cochrane, publicada em 2018, comparou a eficácia e segurança de estimulantes no tratamento de TDAH em adultos (24). Encontrou-se apenas um estudo sobre modafinil e estimulantes, publicado em 2000. Nele, comparou-se a eficácia de modafinil com estimulantes em 22 participantes com diagnóstico de TDAH (25). O estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa na eficácia de modafinil e dextroanfetamina na redução de sintomas de TDAH. Concluiu-se que estudos envolvendo maior número amostral são necessários para embasar a prescrição do modafinil.
Publicada em 2020, revisão sistemática e meta-análise em rede avaliou a eficácia de tratamentos farmacológicos para TDAH (26). O desfecho primário foi resposta clínica e desfechos secundários envolveram, entre outros, qualidade de vida e eventos adversos. Foram encontrados 81 ensaios clínicos randomizados acerca dos fármacos metilfenidato, atomoxetina, dexamfetamina, lisdexamfetamina, guanfacina, bupropiona, sais mistos de anfetamina e modafinil. Apenas cinco estudos apresentaram baixo risco de viés. Foram encontrados dois ensaios clínicos acerca do modafinil, ambos descritos nos parágrafos acima (23,25). Em concordância, outras meta-análises ratificaram os achados descritos: ausência de eficácia do modafinil no tratamento de TDAH em adultos (27,28).
É digno de nota que o modafinil tem sido estudado como adjuvante no tratamento de depressão unipolar e bipolar (22,29). Revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia e a segurança do uso de modafinil como tratamento adjuvante aos fármacos usados na primeira linha tratamento de depressão unipolar e bipolar (30). Foram encontrados seis ensaios clínicos

randomizados, duplo-cego e controlados por placebo, somando 910 participantes. O modafinil melhorou sintomas depressivos (estimativa pontual de -0,35 com intervalo de confiança de 95% de -0,61 a -0,10) e aumentou as taxas de remissão (odds ratio de 1,61; intervalo de confiança de 95% de 1,04 a 2,49). Os eventos adversos não foram diferentes do placebo. Segundo diretrizes internacionais, o modafinil é indicado como tratamento de terceira linha para depressão unipolar (29) e bipolar (2).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Não se espera benefício no tratamento de TDAH. Espera-se melhora dos sintomas depressivos e aumento das taxas de remissão.

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

Conclusão

Tecnologia: MODAFINILA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há três principais justificativas para o parecer desfavorável:
1- a prescrição de modafinil para alívio dos sintomas de TDAH em adultos mostrou-se ineficaz. Acerca do uso de modafinil como adjunto no tratamento de depressão, há evidências sugerindo eficácia na redução de sintomas depressivos e no aumento da taxa de remissão quando comparado a placebo. Contudo, não há evidências de superioridade do modafinil quando comparado a alternativas disponíveis pelo SUS. Para justificar seu custo elevado, esperar-se-ia resultados superiores às alternativas disponíveis.
2- há alternativas de tratamento para TDAH e de depressão disponíveis pelo SUS (31).
3- embora não haja estudos econômicos para a realidade de nosso país, considerando-se que se trata de um fármaco de uso contínuo, é razoável supor que o impacto orçamentário do financiamento da modafinil, mesmo em decisão isolada, interferiria indiretamente na saúde de toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Trisha Suppes. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
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, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(5):543–52.
5. Merikangas KR, Jin R, He J-P, 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.

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. Kooij J, Bijlenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balazs J, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. Eur Psychiatry. 2019;56(1):14–34.
14. Viktorin A, Rydén E, Thase ME, Chang Z, Lundholm C, D'Onofrio BM, et al. The risk of treatment-emergent mania with methylphenidate in bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2017;174(4):341–8.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng87
16. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002;41(2):26S-49S.
17. Jain U, Hechtman L, Quinn D, Turgay A, Yaremko J, Mutch C. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines. Tor Can CADDRA. 2006;
18. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol (Oxf). 2014;28(3):179–203.
19. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. Mol Psychiatry. 2019;24(3):390–408.
20. CONITEC. Proposta de Elaboração: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade [Internet]. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20_Escopo_PCDT_TDAH.pdf
21. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. Protocolo para a Dispensação e uso de metilfenidato [Internet]. 2018. Disponível em: https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20181249/17154948-protocolo-para-a-dispensacao-e-uso-de-metilfenidato.pdf
22. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
23. Arnold VK, Feifel D, Earl CQ, Yang R, Adler LA. A 9-week, randomized, double-blind,

placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD. J Atten Disord. 2014;18(2):133–44.
24. Castells X, Blanco?Silvente L, Cunill R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(8).
25. Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2000;10(4):311–20.
26. Elliott J, Johnston A, Husereau D, Kelly SE, Eagles C, Charach A, et al. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. PloS One. 2020;15(10):e0240584.
27. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2018;5(9):727–38.
28. Stuhec M, Luki? P, Locatelli I. Efficacy, acceptability, and tolerability of lisdexamfetamine, mixed amphetamine salts, methylphenidate, and modafinil in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother. 2019;53(2):121–33.
29. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
30. Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. 2013;74(11):1101–7.
31. Buoli M, Serati M, Cahn W. Alternative pharmacological strategies for adult ADHD treatment: a systematic review. Expert Rev Neurother. 2016;16(2):131–44.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudos médicos (Evento 1, INIC1, Página 29 e Evento 6, LAUDO2, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de Transtorno de Humor Bipolar (THB). Ademais, possui diagnóstico de Transtorno Obsessivo-Compulsivo e de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Possui histórico de sintomas psicóticos (alucinações auditivas de cunho persecutório e delírios paranoites) e internações psiquiátricas. Por esse motivo, faz uso dos fármacos clomipramina 225 mg/dia, modafinil 200 mg/dia e olanzapina 20 mg/dia. Ainda, consta em laudo (Evento 6, LAUDO2, Página 1), remissão dos sintomas depressivos com o uso do fármaco clomipramina. Pleiteia-se em processo o medicamento modafinil para tratamento do TDAH.
O THB é uma doença psiquiátrica caracterizada por episódios de mania ou de hipomania e de depressão (1,2). O episódio de mania clássico envolve humor elevado e eufórico, marcado por desinibição e expansividade à 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. 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).

A maioria dos pacientes com diagnóstico de THB, como o caso em tela, terá pelo menos um diagnóstico psiquiátrico comórbido. As comorbidades mais comuns são transtorno de uso de substâncias, transtorno de ansiedade, transtorno de personalidade e transtornos de controle do impulso (como TDAH) (4). Em adultos, o TDAH caracteriza-se por desatenção, impulsividade, inquietação, disfunção executiva (por exemplo, capacidade de organizar, priorizar e completar) e de desregulação emocional (como labilidade emocional e irritação) - há, portanto, importante sobreposição de sintomas entre THB e TDAH.

Globalmente, o THB possui prevalência estimada de 2,4% ao longo da vida - ou seja, trata-se de uma doença relativamente comum (5). No Brasil, encontrou-se prevale?ncia estimada ao longo da vida de 0,9%. Os primeiros sintomas, em geral, aparecem no final da adolescência e início da vida adulta (1). 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.

Não consta em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde o tratamento de TDAH em pacientes com diagnóstico de THB (12). Tendo em vista a sobreposição de sintomas de THB e TDAH, diretrizes internacionais frisam a necessidade de manejar primeiramente o THB, adiando o tratamento do TDAH comórbido para depois da estabilização do humor (2,13). Ou seja, tendo em vista a associação causal entre uso de psicoestimulantes e episódios de mania induzida pela medicação, recomenda-se sua prescrição apenas a paciente com humor estabilizado (2,14).

Segundo protocolos internacionais, juntamente com estratégias não-medicamentosas, o uso de estimulantes, como o metilfenidato (independentemente se ação imediata ou de longa duração) e a modafinila, são recomendados como primeira linha de tratamento para TDAH (15–20).