

Nota Técnica 93147

Data de conclusão: 31/08/2022 16:22:42

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Terra de Areia/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Capão da Canoa

Tecnologia 93147

CID: G47.0 - Distúrbios do início e da manutenção do sono [insônias]

Diagnóstico: Distúrbios do início e da manutenção do sono (insônias)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Melatonina

Via de administração: VO

Posologia: 10mg, tomar 1 comprimido por dia, tomar 2h antes de deitar, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

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: Melatonina

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: clonazepam, diazepam, além de antidepressivos e anticonvulsivantes

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Melatonina

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Melatonina

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Melatonina

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A melatonina é um agonista dos receptores de melatonina que modula o ritmo circadiano e a função neuroendócrina dos humanos. O tratamento é utilizado para a insônia, facilitando o início do sono, a manutenção ou ambos e induz ondas cerebrais semelhantes ao sono, independente da hora do dia [\(14\)](#).

A melatonina é comercializada em diferentes formulações, liberação imediata ou prolongada, comprimido solúvel, adesivo transdérmico e líquido. Em relação a dose, tipicamente apresenta-se entre 1 a 5 mg, embora alguns produtos possuam doses mais baixas, como a autorizada pela ANVISA (0,21 mg), ou doses mais altas. Doses abaixo de 1 mg podem ser tão eficazes quanto quantidades maiores. A melatonina é rapidamente absorvida, com tempo de meia-vida de eliminação de 20-50 minutos [\(8\)](#).

O tratamento de melatonina apresenta poucos benefícios para o início do sono e nenhum para a manutenção do sono. Além disso, pode acontecer um pequeno aumento no tempo total de sono. No entanto, os benefícios podem variar com a dose, formulação, idade do paciente e tempo de administração e a relação com predisposição circadiana da pessoa. Uma revisão guarda chuva publicada em 2020 analisou a eficácia do tratamento com melatonina em 14 revisões sistemáticas com qualidade metodológica de moderada a criticamente baixa. Todas as revisões utilizaram placebo como comparador. Os autores concluíram que o uso de melatonina de curto prazo resulta em uma melhora estatisticamente significativa na latência do sono e qualidade do sono e efeito menos consistente para o tempo total de sono. No entanto, foi identificado falta de consenso sobre o que constitui um resultado clinicamente significativo já que as revisões diferiam muito em relação às populações e aferição dos parâmetros [\(15\)](#).

Uma revisão sistemática, com algumas limitações relacionadas à qualidade dos estudos incluídos, destacou os efeitos adversos do uso de melatonina para distúrbios do sono, sendo os efeitos adversos mais frequentes entre os ensaios clínicos randomizados: sonolência diurna (1,66%), cefaléia (0,74%), outros efeitos adversos relacionados ao sono (0,74%), tontura (0,74%) e hipotermia (0,62%). Poucos efeitos adversos foram considerados graves ou clinicamente significativos. A maioria dos efeitos se resolveu espontaneamente, considerando a melatonina segura e bem tolerada, apesar da segurança a longo prazo não ter sido estabelecida entre esses estudos [\(16\)](#).

Através de uma revisão sistemática em rede, intervenções farmacológicas foram comparadas no manejo da insônia em adultos. Entre esses estudos incluídos, foi evidenciada a baixa eficácia do tratamento com a melatonina, sendo considerada menos eficaz que o uso de benzodiazepínicos, eszopiclona, zopiclona e zolpidem. No entanto, as evidências disponíveis de melatonina comparam seu efeito apenas com placebo [\(17\)](#).

Trata-se de um suplemento alimentar, portanto está isento de registro na ANVISA, não estando sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Não existe base oficial de valor para estimativa de custo. Em consulta ao Banco de Preços em Saúde, em agosto de 2022, não foram encontrados registros de compras públicas de melatonina. Também não foi adicionado orçamento pela parte.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora da latência do sono e qualidade do sono e efeito menos consistente para o tempo total de sono, no entanto há falta de consenso sobre o que constitui um resultado clinicamente significativo (estudos comparados com placebo).

Conclusão

Tecnologia: Melatonina

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de insônia. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS. Nessa linha, frisa-se que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS. À possibilidade de uso das alternativas disponíveis pelo SUS, somam-se incertezas quanto à eficácia e segurança do tratamento prescrito em longo prazo.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Bonnet M, Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. UpToDate [Internet]. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

2. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5

3. Thorpy M. International classification of sleep disorders. Em: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.

4. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.

5. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Arch Intern Med. 2009;169(5):447–53.

6. Ji X, Ivers H, Savard J, LeBlanc M, Morin CM. Residual symptoms after natural remission of insomnia: associations with relapse over 4 years. Sleep. 2019;42(8):zsz122.

7. Winkelman JW, Benca R, Eichler A. Overview of the treatment of insomnia in adults [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

8. David N Neubauer. Pharmacotherapy for insomnia in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

9. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307–49.

10. Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guidelines.

[Ann Intern Med. 2020;172\(5\):325–36.](#)

11. [Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26\(6\):675–700.](#)

12. [Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. J Psychopharmacol \(Oxf\). 2019;33\(8\):923–47.](#)

13. [Ree M, Junge M, Cunningham D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. Sleep Med. 2017;36:S43–7.](#)

14. [Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT 1 and MT 2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 6 de janeiro de 2016;56\(1\):361–83.](#)

15. [Low TL, Choo FN, Tan SM. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia – An umbrella review. J Psychiatr Res. fevereiro de 2020;121:10–23.](#)

16. [Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK. Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. CNS Drugs. dezembro de 2019;33\(12\):1167–86.](#)

17. [De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. julho de 2022;400\(10347\):170–84.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO6, Página 1), a parte autora, com 57 anos de idade, possui diagnóstico de Atrofia de Múltiplos Sistemas do tipo Cerebelar, de início tardio (Evento 1, LAUDO7, Página 8), associado à Transtorno Depressivo Maior, em episódio moderado, de insônia crônica de início e manutenção e de incontinência urinária. Atualmente, apresenta declínio progressivo com perda de estabilidade postural, de tônus muscular e de coordenação motora. Foi previamente tratada com amitriptilina 75 mg ao dia, interrompida "por piora do equilíbrio"; combinação de levodopa com carbidopa, interrompida por "intensa dispepsia"; biperideno, suspenso por "bradifrenia e sonolência diurna" (bradifrenia refere-se à lentificação cognitiva e psicomotora); e fluoxetina, suspensa por "intensa dispepsia", bem como náuseas e vômitos. Nesse contexto, faz uso de canabidiol 40 mg ao dia, de levodopa 1.600 mg ao dia e de benserazida 400 mg ao dia com vistas ao alívio da Atrofia de Múltiplos Sistemas; de citalopram 40 mg ao dia para tratamento de Transtorno Depressivo Maior; de melatonina 10 mg ao dia para manejo de Insônia; e de mirabegrona 50 mg ao dia para tratamento de Incontinência Urinária. Há relato de alívio dos sintomas de Insônia com a melatonina 10 mg ao dia (Evento 1, LAUDO7, Página 2), de depressão com o citalopram 40 mg ao dia (Evento 1, LAUDO7, Página 3) e dos sintomas de Atrofia de Múltiplos Sistemas com a associação de canabidiol 40 mg ao dia, de levodopa 1.600 mg ao dia e de benserazida 400 mg ao dia (Evento 1, LAUDO7, Página 4 e Evento 1, LAUDO7, Página 5). A presente avaliação técnica versa sobre o uso da melatonina na insônia.

A insônia é uma das queixas mais frequentemente encontradas em consultório médico (1). As estimativas de prevalência variam de acordo com a definição de insônia utilizada: em

pesquisas transversais de pacientes ambulatoriais, entre um terço e dois terços dos adultos referem sintomas de insônia de qualquer gravidade, enquanto que entre 10 e 15% relataram insônia crônica com consequências diurnas (2).

A insônia pode ser classificada em aguda ou de ajustamento, quando tem duração limitada a alguns dias ou poucas semanas (necessariamente menos de três meses), e crônica, quando acontece, pelo menos, três vezes na semana por mais de três meses (3). Enquanto a insônia aguda normalmente associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica usualmente é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como Transtorno Depressivo Maior [TDM]) ou neurológicas (como o Acidente Vascular Cerebral).

Para o diagnóstico de insônia, além da dificuldade de iniciar ou de manter o sono, o paciente deve referir prejuízo em suas atividades diárias (1). Por exemplo, fadiga, sonolência diurna, dificuldade de concentração, irritabilidade, perda de motivação, hiperatividade, agressividade ou preocupação excessiva com o sono. Em paralelo, para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (4). A sobreposição de sintomas dificulta o diagnóstico de insônia na vigência de episódio depressivo.

A insônia é uma condição persistente e recorrente: estudo observacional incluindo 388 adultos com insônia evidenciou duração de, pelo menos, um ano em 74% deles (5). Dentre aqueles com resolução do episódio de insônia, 50% apresentaram recorrência ao longo de quatro anos de seguimento (6).

O tratamento de insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (7). Por exemplo, o uso de estimulantes, como metilfenidato, pode interferir no sono e, nesse caso, o ajuste de dose ou retirada tende a resolver o quadro de insônia. Para o tratamento de insônia crônica, recomenda-se, como primeira linha, a terapia cognitivo-comportamental. Segue-se o tratamento farmacológico (8). Há quatro categorias de medicamentos disponíveis, conforme seus mecanismos de ação: 1- agonistas do receptor de benzodiazepina (clonazepam, diazepam, mas também eszopiclona, zaleplon e zolpidem), 2- antagonistas duplos do receptor de orexina (por exemplo, o suvorexant), 3- antagonistas do receptor de histamina (como a doxepina em baixa dose), e 4- agonistas do receptor de melatonina (por exemplo, o ramelteon). Apenas os agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam) estão disponíveis no SUS. Embora off label, diretrizes internacionais sugerem uso de medicamentos sedativos, como a trazodona e a pregabalina, em baixas doses para o tratamento de insônia (9–13).