

TÍTULO

RELATÓRIO DA PESQUISA “EFICÁCIA E SEGURANÇA DO MODAFINIL NA FADIGA PÓS-AVC: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE”

AUTORES E ORIENTADORES

Iago Nathan Simon Petry – Universidade do Sul de Santa Catarina – iagosimon05@gmail.com; Leonora Ramlow Leodoro da Silva – Universidade do Sul de Santa Catarina; João Antônio Ramlow Leodoro da Silva – Universidade do Sul de Santa Catarina; Giovanna Cristina Gonçalves Camacho – Universidade do Sul de Santa Catarina; (MSC., DR.) Marcos de Oliveira Machado – Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Santa Catarina, Brasil

RESUMO

Introdução: A fadiga pós-AVC (FPA) é uma condição comum e incapacitante que afeta sobreviventes de AVC, prejudicando sua reabilitação e qualidade de vida.

Diante da ausência de um tratamento farmacológico amplamente aceito, o modafinil tem sido investigado como possível opção terapêutica. **Metodologia:** Revisão sistemática e meta-análise, conduzida conforme o checklist PRISMA, que buscou estudos sobre o uso do modafinil pós-AVC em bases internacionais até 2025.

Resultados: O uso de modafinil não melhorou significativamente a gravidade geral da fadiga pelo Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF) ou pela Escala de Gravidade da Fadiga (EGF), os escores de Qualidade de Vida Específica para AVC (SSQoL) ou os resultados cognitivos (MoCA). Foi observada melhora significativa da fadiga mental. **Conclusão:** Com base nas evidências atuais, embora seguro, o modafinil não reduz consistentemente a fadiga pós-AVC e nem melhora a qualidade de vida, mas pode beneficiar subgrupos selecionados.

PALAVRAS-CHAVE: Reabilitação do Acidente Vascular Cerebral; Modafinila; Fadiga.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade a longo prazo globalmente, impondo uma carga substancial aos sistemas de saúde. Entre suas complicações, a fadiga pós-AVC (FPA), presente em até 70% dos sobreviventes, caracteriza-se por exaustão física e mental desproporcional ao esforço e pouco aliviada pelo repouso, comprometendo a adesão a programas de reabilitação e a recuperação desses pacientes.

Apesar de sua importância clínica, atualmente não existe um tratamento farmacológico amplamente aceito para a FPA. Assim, o modafinil, um agente promotor da vigília, tem sido investigado como uma possível opção terapêutica. Contudo, estudos existentes relataram resultados inconsistentes quanto aos benefícios estatisticamente significativos do modafinil.

Portanto, esta meta-análise tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do modafinil no manejo da fadiga pós-AVC, fornecendo uma síntese abrangente das melhores evidências disponíveis até o momento.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática e meta-análise foi realizada e relatada seguindo o Manual da Colaboração Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções e as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis). O protocolo foi registrado prospectivamente no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (CRD420251135876).

Para a estratégia de busca, foi realizada uma busca sistemática no PubMed, Embase, Cochrane Library e Web of Science de artigos publicados até agosto de 2025 com a seguinte estratégia de busca: ("Stroke"[Mesh] OR stroke* OR "Cerebrovascular Accident" OR "Post-stroke" OR "Cerebral infarction" OR "Brain ischemia" OR "Brain hemorrhage") AND ("Modafinil"[Mesh] OR modafinil OR Provigil). Restringimos o artigos incluídos no estudo àqueles atendessem a todos os seguintes critérios de elegibilidade: (1) ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais; (2) inclusão de adultos (≥ 18 anos); (3) inclusão de pacientes que apresentassem desfechos de segurança e/ou eficácia. Os estudos

foram excluídos se tivessem sido publicados apenas como resumos de congressos, séries de casos, revisões ou estudos não totalmente escritos em inglês.

A seleção dos estudos, extração de dados e avaliação do risco de viés foram realizadas por dois revisores independentes, com eventuais divergências resolvidas em consenso após discussão com um terceiro revisor.

Os dados extraídos incluíram características do artigo, dados demográficos, características da intervenção e desfechos. O desfecho primário foi definido como a melhora em domínios relacionados à fadiga, incluindo níveis de atividade, participação em reabilitação e qualidade de vida. Estudos não randomizados foram avaliados com a ferramenta de Risco de Viés ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions”), e estudos randomizados foram avaliados com a Versão 2 da ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios randomizados (RoB 2).

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o R Studio versão 4.3.2. Foi utilizada a razão de risco (RR) com intervalos de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade foi avaliada com o teste Q de Cochran e a estatística I^2 (sendo $I^2 \geq 40\%$ considerado significativo). Também foi utilizado o método de Mantel-Haenszel com um modelo de efeitos aleatórios.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta meta-análise, avaliamos a eficácia e a segurança do modafinil no tratamento da FPA. No geral, nos estudos randomizados e observacionais incluídos, o modafinil não reduziu significativamente a gravidade da fadiga pelos instrumentos MFI e FSS e nem melhorou desfechos de qualidade de vida (SSQoL). Em contraste, o ensaio MIDAS (2017), um estudo randomizado, duplo-cego e com uso de placebo, demonstrou reduções pronunciadas nos escores do MFI e melhorias notáveis na SSQoL após seis semanas de tratamento com modafinil 200 mg/dia. Esses resultados evidenciam a possibilidade de que a seleção de pacientes desempenhe um papel crucial, uma vez que o MIDAS recrutou especificamente indivíduos com fadiga persistente $\geq$ três meses pós-AVC e excluiu aqueles com potenciais condições de confusão, como apneia do sono. Porém, a heterogeneidade dos

estudos reforça a dificuldade de estabelecer estratégias farmacológicas eficazes para FPA.

Em termos de evidências mecanísticas e de neuroimagem, estudos também sugerem que o modafinil modula redes e transportadores neuronais relacionados ao estado de alerta, havendo uma forte justificativa biológica para seu uso na FPA.

É importante destacar que, dentre os estudos analisados, o modafinil foi consistentemente associado a uma baixa incidência de eventos adversos, que foram geralmente infrequentes e leves, reforçando seu perfil de segurança favorável em sobreviventes de AVC. Além disso, outras potenciais aplicações clínicas foram relatadas em estudos observacionais, os quais sugerem possíveis benefícios em altas hospitalares, melhora do estado de alerta e maior facilidade de extubação e participação na reabilitação entre pacientes com AVC. Sob esse ponto de vista clínico, embora o presente estudo sugira que o modafinil ainda não possa ser recomendado como terapia padrão para FPA, há um potencial uso do medicamento como adjuvante em estratégias de cuidados individualizados em subgrupos selecionados.

Por fim, pesquisas futuras devem se concentrar em abordar diversas lacunas importantes. Logo, ensaios clínicos randomizados padronizados e em larga escala são necessários, incluindo uma adequada estratificação de pacientes e medidas uniformes para avaliação do desfecho, na investigação da eficácia do modafinil, especialmente em populações com FPA bem definidas. Ademais, estudos mecanísticos que incorporem neuroimagem e avaliações de biomarcadores são interessantes para aprofundar a compreensão das bases neurobiológicas da FPA.

CONCLUSÕES

O presente estudo sugere que o modafinil apresenta um bom perfil de segurança, porém não demonstrou eficácia consistente para a fadiga pós-AVC. No entanto, sinais de benefício em subgrupos selecionados, aliados ao seu perfil de segurança favorável, ressaltam a necessidade de investigações adicionais. Dessa forma, ensaios clínicos randomizados, maiores e bem desenhados, são essenciais para

esclarecer seu papel clínico. À medida que as evidências aumentam, o modafinil poderá se tornar um complemento valioso no manejo individualizado da FPA.

REFERÊNCIAS

1. BIVARD, A.; LILLICRAP, T.; KRISHNAMURTHY, V.; HOLLIDAY, E.; ATTIA, J.; PAGRAM, H.; et al. MIDAS (Modafinil in Debilitating Fatigue After Stroke): a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Stroke*, v. 48, p. 1293–1298, 2017.
2. POULSEN, M. B.; DAMGAARD, B.; ZERAHN, B.; OVERGAARD, K.; RASMUSSEN, R. S. Modafinil may alleviate poststroke fatigue: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Stroke*, v. 46, p. 3470–3477, 2015.
3. ZOROWITZ, R. D.; SMOUT, R. J.; GASSAWAY, J. A.; HORN, S. D. Neurostimulant medication usage during stroke rehabilitation: the Post-Stroke Rehabilitation Outcomes Project (PSROP). *Topics in Stroke Rehabilitation*, v. 12, p. 28–36, 2005.
4. CROSS, D. B.; TIU, J.; MEDICHERLA, C.; ISHIDA, K.; LORD, A.; CZEISLER, B.; et al. Modafinil in recovery after stroke (MIRAS): a retrospective study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 29, p. 104645, 2020.

FOMENTO: O presente projeto está vinculado ao Programa Pró-Ciência do Ecossistema Ânima. Não houve fomento ou remuneração por parte de outras instituições ou programas de pesquisa.