



Medicamento	X
Material	

## NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 55

**Solicitante:** Juíza Ana Cleyde Viana De Souza da 14<sup>a</sup> Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

**Número do processo:** n.º 0185304-08.2015.8.06.0001

**Data:** sexta-feira, 24 de novembro de 2017.

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	02
3) Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	03
4) Sobre o registro pela a ANVISA -----	05
5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC	05
6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	06
7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	06
8) Custo do tratamento -----	07
9) Conclusões -----	07
10) Referências -----	08

## NOTA TÉCNICA

1) **Tema:** O uso do Zider® em uma paciente com doença de Alzheimer.

### 2) **Considerações teóricas sobre a doença.**

A Doença de Alzheimer é uma enfermidade incurável que se agrava ao longo do tempo, mas pode e deve ser tratada. Quase todas as suas vítimas são pessoas idosas. Se apresenta como demência, ou perda de funções cognitivas (memória, orientação, atenção e linguagem), causada pela morte de células cerebrais. Quando diagnosticada no início, é possível retardar o seu avanço e ter mais controle sobre os sintomas, garantindo melhor qualidade de vida ao paciente e à família.

Seu nome oficial refere-se ao médico Alois Alzheimer, o primeiro a descrever a doença, em 1906. Ele estudou e publicou o caso da sua paciente Auguste Deter, uma mulher saudável que, aos 51 anos, desenvolveu um quadro de perda progressiva de memória, desorientação, distúrbio de linguagem (com dificuldade para compreender e se expressar), tornando-se incapaz de cuidar de si. Após o falecimento de Auguste, aos 55 anos, o Dr. Alzheimer examinou seu cérebro e descreveu as alterações que hoje são conhecidas como características da doença.

Não se sabe por que a Doença de Alzheimer ocorre, mas são conhecidas algumas lesões cerebrais características dessa doença. As duas principais alterações que se apresentam são as placas senis decorrentes do depósito de proteína beta-amiloide, anormalmente produzida, e os emaranhados neurofibrilares, frutos da hiperfosforilação da proteína *tau*. Outra alteração observada é a redução do número das células nervosas (neurônios) e das ligações entre elas (sinapses), com redução progressiva do volume cerebral.

Estudos recentes demonstram que essas alterações cerebrais já estariam instaladas antes do aparecimento de sintomas demenciais. Por isso,

quando aparecem as manifestações clínicas que permitem o estabelecimento do diagnóstico, diz-se que teve início a fase demencial da doença.

As perdas neuronais não acontecem de maneira homogênea. As áreas comumente mais atingidas são as de células nervosas (neurônios) responsáveis pela memória e pelas funções executivas que envolvem planejamento e execução de funções complexas. Outras áreas tendem a ser atingidas, posteriormente, ampliando as perdas.

Estima-se que existam no mundo cerca de 35,6 milhões de pessoas com a Doença de Alzheimer. No Brasil, há cerca de 1,2 milhão de casos, a maior parte deles ainda sem diagnóstico.

### **3) Eficácia do medicamento e evidências científicas.**

O Zider® (cloridrato de memantina) é uma medicação aprovada para o tratamento da demência da Doença de Alzheimer. Ela atua reduzindo um mecanismo específico de toxicidade das células cerebrais. É possível também que facilite a neurotransmissão e a neuroplasticidade. O uso da memantina, isoladamente ou associada aos anticolinesterásicos, é indicado no tratamento das pessoas com Doença de Alzheimer nas fases moderada a grave.

A memantina é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). O mecanismo de ação da memantina é distinto daqueles dos agentes colinérgicos; propõe-se a ser neuroprotectora. O glutamato é o principal neurotransmissor de aminoácidos excitatório em neurônios corticais e hipocampo. Um dos receptores ativados pelo glutamato é o receptor NMDA, que está envolvido na aprendizagem e na memória. A estimulação excessiva de NMDA pode ser induzida por isquemia e levar a excito-toxicidade, sugerindo que os agentes que bloqueiam a estimulação patológica de receptores NMDA podem proteger contra danos adicionais em pacientes com demência vascular. Além disso, a função fisiológica dos neurônios restantes pode ser restaurada, resultando em melhora sintomática.

Para o tratamento da demência da Doença de Alzheimer nas fases leve a moderada, até o momento, a memantina tem demonstrado resultados conflitantes entre os estudos. Portanto, não há respaldo na literatura científica para o uso da memantina nos estágios iniciais da Doença de Alzheimer.

A memantina parece ter benefícios modestos em pacientes com AD moderada a grave. Um estudo randomizado de 28 semanas em 252 pacientes com escores de Mini Mental (escore utilizado para avaliar as funções cognitivas) de 3 a 14 (com média aproximadamente de 8) na entrada do estudo descobriu que a memantina reduziu significativamente a deterioração em múltiplas escalas de eficácia clínica<sup>1</sup>. As taxas de eventos adversos com memantina foram semelhantes ao placebo, e mais pacientes que tomaram placebo do que a memantina interromperam a medicação do estudo.

Um teste clínico de 295 pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave que já estava tomando donepezil comparou a eficácia de quatro estratégias de tratamento: 1) sem terapia (donepezila descontinuada), 2) donepezila continuou sozinha, 3) donepezila mais memantina e 4) a terapia com memantina sozinha<sup>2</sup>. Após um ano de seguimento, os pacientes que receberam terapia com memantina apresentaram maior pontuação nas escalas de cognição padronizadas em comparação com aqueles que não receberam a memantina; No entanto, as diferenças médias nas pontuações (1,2 e 1,5 pontos, respectivamente) não atingiram o limite pré-especificado considerado clinicamente importante. O tempo de estudo, entretanto, foi considerado pequeno.

Há pouca evidência, se houver, de que os pacientes com doença de Alzheimer em sua forma mais branda se beneficiem da memantina. Uma revisão sistemática relatou os resultados de dados agrupados de três estudos não publicados sobre o uso da memantina no tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada<sup>1</sup>. A análise dos dados estatísticos revelou um efeito benéfico muito pequeno, mas estatisticamente significativo, para o grupo em uso da memantina após 6 meses de tratamento (um benefício de menos de 1 ponto numa escala cognitiva de 70 pontos), mas nenhum efeito sobre o comportamento ou as atividades da vida diária. Outro estudo analisou dados

em 431 pacientes com a doença de Alzheimer em sua forma leve (de três ensaios e não encontrou nenhum benefício substancial com a memantina<sup>3</sup> [15].

O laudo do médico assistente, datado de 2015, explicitou se tratar de doença de Alzheimer em sua forma leve a moderada. Nele, entretanto, não está especificado nenhum teste clínico que mensure de forma mais objetiva o grau de comprometimento cognitivo da paciente. Conforme explicitado, não há evidências científicas de que pacientes com demência de Alzheimer na forma leve a moderada se beneficiem de forma efetiva desta terapia. Há que se ressaltar, entretanto, que dois anos já se passaram desde então, podendo o quadro clínico da paciente já ter evoluído.

Por fim, a memantina também parece ter menos efeitos colaterais do que os agentes colinérgicos<sup>1</sup>. A tontura é o efeito colateral mais comum associado à memantina. Confusão e alucinações são relatadas raramente, mas o uso da memantina parece aumentar a agitação e comportamentos delirantes em alguns pacientes com doença de Alzheimer.

#### **4) Sobre o registro pela ANVISA.**

Este fármaco já tem registro na ANVISA/MS (nº 100330159) para comercialização e uso no Brasil.

#### **5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.**

A CONITEC em sua 57ª reunião ordinária realizada nos dias 05 e 06 de julho de 2017, recomendou preliminarmente a incorporação ao SUS da MEMANTINA combinada aos inibidores de acetilcolinesterase nos casos moderados e da memantina em monoterapia nos casos graves da Doença de Alzheimer conforme protocolo clínico e diretrizes terapêuticas.

Foi aberto Consulta Pública (nº 34 – DOU 03/08/2017) para contribuição da sociedade sobre a proposta de incorporação, a qual encerrou no dia 23.08.2017.

Por meio da Portaria Nº49 de 8 de novembro de 2017, o Secretário da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde tornou pública a decisão de incorporação da memantina para tratamento da Doença de Alzheimer, conforme protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do SUS. O prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 dias.

#### **6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.**

Atualmente existe o PCDT da Doença de Alzheimer do Ministério da Saúde, o qual contempla a terapia medicamentosa e seu fornecimento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Após decisão de incorporação da memantina no tratamento da Doença de Alzheimer, o protocolo deverá ser atualizado e submetido à consulta pública para aprovação e publicação do mesmo.

#### **7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.**

De acordo com o PCDT atual, os medicamentos contemplados no tratamento da Doença de Alzheimer são de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde (Grupo 1A) e de responsabilidade Federal e Estadual (grupo 1B), distribuídos gratuitamente aos pacientes cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. São esses:

- Donepezila: 5 e 10mg - comprimido;
- Galantamina: 8, 16 e 24mg - cápsula de liberação prolongada;
- Rivastigmina: cápsulas de 1,5; 3,0; 4,5 e 6,0mg; solução oral de 2mg/ml.

## 8) Custo do tratamento

Medicamento	Tabela de preços do medicamento MEMANTINA 10MG – ZIDER (caixa com 30 )			
	PMC ICMS 18%	PMVG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
	R\$ 88,13	R\$ 63,75	R\$ 63,75	R\$ 765,00
<p><b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor.</p> <p><b>PMVG:</b> preço máximo de venda ao governo.</p> <p>Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG.</p>				

## 9) Conclusões

- A CONITEC já recomendou preliminarmente a incorporação ao SUS da MEMANTINA combinada aos inibidores de acetilcolinesterase nos casos de gravidade moderada de doença de Alzheimer e da memantina em monoterapia nos casos mais graves.

- Após decisão da CONITEC de incorporação da memantina no tratamento da Doença de Alzheimer, o PCDT do Ministério da Saúde deverá ser atualizado (incluindo esta opção terapêutica) após ser submetido à nova consulta pública para aprovação e publicação do mesmo.

- No caso específico deste paciente, o laudo do médico assistente, datado de 2015, explicitou se tratar de doença de Alzheimer em sua forma leve a moderada.

- Neste laudo, entretanto, não está especificado nenhum teste clínico que mensure de forma mais objetiva o grau de comprometimento cognitivo da paciente.

- As evidências científicas atuais sugerem que pacientes com demência de Alzheimer na forma leve a moderada NÃO se beneficiem de forma mais efetiva da terapia com memantina.

- Há que se ressaltar, entretanto, que dois anos já se passaram desde o laudo expedido pelo médico assistente, podendo o quadro clínico da paciente já ter evoluído para forma moderada a grave.

- Sugerimos a atualização clínica do grau de acometimento demencial da paciente para melhor formação de juízo.

## 10) Referências

1. McShane, R., Areosa Sastre, A. & Minakaran, N. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (org. McShane, R.) (John Wiley & Sons, Ltd, 2006). doi:10.1002/14651858.CD003154.pub5
2. Howard, R. *et al.* Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **366**, 893–903 (2012).
3. Schneider, L. S., Dagerman, K. S., Higgins, J. P. T. & McShane, R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **68**, 991–8 (2011).
4. CMED-Preços máximos de medicamentos por princípio ativo.ANVISA.20/10/2017.
5. CONITEC – Memantina para Doença de Alzheimer. Relatório de recomendação nº310. 31-35 (2017).