

Memantina para doença de Alzheimer

Julho/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E TRATAMENTO DA DOENÇA	4
3.	A TECNOLOGIA	5
4.	METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE ESTUDOS SOBRE O TEMA.....	7
A.	PERGUNTA PICO.....	7
B.	BUSCA E SELEÇÃO DE ESTUDOS SOBRE O TEMA.....	8
C.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS	8
5.	RESULTADOS	11
5.1	ESTUDOS INCLUÍDOS	11
5.2	AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	11
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	26
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	32
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cloridrato de memantina

Indicação: Doença de Alzheimer (CID-10 G30)

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS).

Contexto: A doença de Alzheimer (DA) é uma afecção crônica e progressiva que leva à neurodegeneração gradual e demência e se caracteriza por perda cognitiva progressiva, sintomas neuropsiquiátricos (comportamentais) e prejuízo das atividades da vida diária (funcionais) dos doentes. Por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DA o Ministério da Saúde preconiza tratamento com inibidores das colinesterases – donepezila, galantamina e rivastigmina - para melhorar a função cognitiva e o estado clínico geral de pacientes com doença de gravidade leve a moderada. O presente relatório foi elaborado como parte da condução de revisão do PCDT da DA e tem por objetivo avaliar as evidências de segurança e eficácia de memantina como tratamento da DA leve, moderada e grave.

Pergunta: Memantina é eficaz e segura no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer leve, moderada e grave quando comparada a inibidores da colinesterase ou placebo na evolução de sintomas cognitivos, sintomas comportamentais ou neuropsiquiátricos, atividades da vida diária, impressão clínica global e efeitos adversos?

Evidências científicas: Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library por meio de estratégias elaboradas com termos específicos para cada base. Foram avaliadas 10 metanálises e 1 revisão sistemática da Cochrane. Dentre os 11 estudos incluídos, sete se referiam ao uso de memantina em monoterapia *versus* placebo e em 4 se avaliou a combinação de memantina com inibidores da acetilcolinesterase *versus* inibidores em monoterapia. Entre os estudos nos quais se avaliou a monoterapia com memantina, há um deles no qual se incluem somente participantes com DA leve à moderada, não havendo evidência de eficácia na DA leve, mas pequeno benefício na DA moderada nos desfechos de cognição e impressão clínica global. Em dois destes estudos se avaliou apenas o desfecho de sintomas comportamentais, com benefício em um deles. Dos 4 estudos restantes houve evidência de benefício em todos os desfechos da pergunta PICO, com exceção de 1 estudo em que não houve evidência de benefício em desfechos comportamentais e na impressão clínica global. A avaliação da combinação de memantina com inibidores da acetilcolinesterase *versus* monoterapia com inibidores da acetilcolinesterase, nos 4 estudos incluídos, mostra evidência de benefício em todos os desfechos (cognição, comportamento, funcional e impressão clínica global); benefício apenas para sintomas comportamentais em 1 e sem benefício para sintomas funcionais em 2 estudos. Sugere-se, dessa forma, a incorporação de memantina combinada a inibidores da acetilcolinesterase nos casos moderados e de memantina em monoterapia nos casos graves de DA.

Análise de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário estimou quais seriam os gastos decorrentes de uma possível incorporação da memantina no SUS. Foram contemplados os pacientes com a forma moderada da doença além de um aumento da população elegível referente aos pacientes com a forma grave da doença. No primeiro ano, a estimativa foi de aproximadamente R\$ 10 milhões, enquanto a estimativa para os 5 primeiros anos após a incorporação foi de aproximadamente R\$ 73 milhões. A análise de sensibilidade apontou que



os gastos para os 5 primeiros anos podem variar entre aproximadamente, R\$ 50 milhões e R\$ 131 milhões

Recomendação da CONITEC: Apesar do tamanho do efeito ser pequeno, ele é significativo e influencia favoravelmente a qualidade de vida dos doentes e cuidadores. Assim a CONITEC, em sua 57ª reunião ordinária realizada nos dias 05 e 06 de julho de 2017, recomendou preliminarmente a incorporação no SUS da memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase nos casos moderados e da memantina em monoterapia nos casos graves de Doença de Alzheimer conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos, epidemiológicos e tratamento da doença

A doença de Alzheimer (DA) é uma afecção crônica e progressiva que leva à neurodegeneração gradual e demência e se caracteriza por perda cognitiva progressiva, sintomas neuropsiquiátricos (comportamentais) e prejuízo das atividades da vida diária (funcionais) dos doentes. Tem significado importante como problema de saúde e também para a sociedade. Acomete 1% da população entre 65 e 69 anos, 33% dos indivíduos com mais de 85 anos e compromete quase 5,4 milhões de pessoas nos Estados Unidos e mais de 35 milhões no mundo⁽¹⁾⁽²⁾.

A fisiopatologia da DA inclui acúmulo de placas senis extracelulares, compostas primariamente de beta-amilóide e emaranhados neurofibrilares intracelulares associados à proteína microtubular tau, hiperfosforilada e anormal⁽²⁾. Inúmeros fatores genéticos e ambientais são explorados como causas potenciais, mas não há uma etiologia exata definida. Estudos histológicos relatam que a perda da atividade colinérgica cerebral está correlacionada ao aumento dos déficits cognitivos na DA. Técnicas atuais de imagem vêm possibilitando avanços nestes estudos. Essa disfunção colinérgica, principalmente em áreas da memória e aprendizado cerebrais, não é considerada a causa da doença, mas sim consequência da sua fisiopatologia ainda não bem entendida. Os medicamentos inibidores da acetilcolinesterase (ChEIs) são utilizados para o tratamento da DA, que melhoram a função cognitiva aumentando a atividade da acetilcolina cerebral ao inibirem esta enzima metabólica⁽³⁾.

Além da degeneração do sistema colinérgico, a DA está também associada ao aumento da perda dos neurônios glutaminérgicos, com distúrbios nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) e na expressão do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico no córtex cerebral e hipocampo. A disfunção dos neurônios glutaminérgicos aumenta as concentrações de glutamato que, por sua vez, aumenta a frequência da despolarização da membrana pós-sináptica e reduz a detecção dos sinais fisiológicos mediados pelo receptor de NMDA. Isto contribui para o dano cognitivo e oportuniza o outro tratamento para DA, conduzido por meio do antagonista do receptor de NMDA – memantina⁽¹⁾⁽²⁾.



Por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DA o Ministério da Saúde preconiza tratamento com inibidores das colinesterases – donepezila, galantamina e rivastigmina -, como conclusão geral das revisões sistemáticas, consideradas as limitações e os tamanhos dos efeitos, para melhorar a função cognitiva e o estado clínico geral de pacientes com doença de gravidade leve a moderada. Não há diferença de eficácia entre os três medicamentos, sendo que a substituição de um fármaco pelo outro só se justifica por intolerância a um deles, e não por falta de resposta clínica⁽⁴⁾.

3. A TECNOLOGIA

Cloridrato de memantina

Tipo: Medicamento/Intervenção terapêutica

Via de administração: Oral

Nome comercial: Estão disponíveis no Brasil vários similares e genéricos (Quadro 1)

Fabricante: Várias empresas (Quadro 1)

Apresentação: Comprimidos revestidos nas concentrações de 10 e 20 mg

Registro na ANVISA: Sim

Indicação aprovada na ANVISA segundo a bula: Tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento da doença de Alzheimer

Memantina protege os neurônios da superestimulação dos receptores de NMDA e da neurotoxicidade mediada por glutamato e cálcio que ocorre na DA, agindo como antagonista não-competitivo e de afinidade moderada do receptor de NMDA com cinética rápida de bloqueio-desbloqueio. É uma ação atividade-dependente e que melhora os efeitos deletérios



de níveis patologicamente aumentados e sustentados de glutamato que levam à disfunção neuronal (excitotoxicidade).

O medicamento é aprovado pela ANVISA para DA moderada a grave. É seguro e eficaz no tratamento da DA, conforme metanálises recentes, com benefícios significativos na cognição, estado mental, atividades da vida diária e impressão clínica global⁽²⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Apresenta-se em comprimidos revestidos de 10 mg e 20 mg e a dose recomendada é de 20 mg/dia⁽⁷⁾.

3.1. Fabricantes da tecnologia no mercado nacional

No Brasil estão disponíveis diversos similares e genéricos da memantina, o Quadro 1 abaixo apresenta todos as marcas da tecnologia e que foram comercializados no ano de 2016, assim como o preço máximo de venda ao governo (PMVG), preço fábrica (PF), e o menor preço encontrado na base do Banco de Preços em Saúde (BPS).

Quadro 1. Fabricantes da tecnologia no Brasil

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	Preço (apresentação)		
					PMVG 18%	PF 18%	BPS/SIASG (menor preço)
CLORIDRATO DE MEMANTINA	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CLORIDRATO DE MEMANTINA	10MG COM REV CT BL AL PVDC 250/120 TRANS X 30	Genérico	R\$ 41,68	R\$ 51,64	R\$ 7,80
CLORIDRATO DE MEMANTINA	ACTAVIS FARMACEUTICA LTDA.	CLORIDRATO DE MEMANTINA	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	R\$ 42,89	R\$ 53,13	R\$ 7,80
CLORIDRATO DE MEMANTINA	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	HEIMER	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	Similar	R\$ 36,57	R\$ 45,30	R\$ 7,80
CLORIDRATO DE MEMANTINA	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	CLORIDRATO DE MEMANTINA	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico	R\$ 50,00	R\$ 61,94	R\$ 7,80
CLORIDRATO DE MEMANTINA	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	ZIDER	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	Similar	R\$ 51,46	R\$ 63,75	R\$ 7,80
CLORIDRATO DE MEMANTINA	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	CLORIDRATO DE MEMANTINA	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	Genérico	R\$ 48,52	R\$ 60,11	R\$ 7,80
CLORIDRATO DE MEMANTINA	APSEN FARMACEUTICA S/A	ALOIS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 50	Similar	R\$ 85,88	R\$ 106,39	R\$ 13,00
CLORIDRATO DE MEMANTINA	LUNDBECK BRASIL LTDA	EBIX	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 56	Similar (Referência)	R\$ 328,85	R\$ 407,39	R\$ 14,56
CLORIDRATO DE MEMANTINA	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CLORIDRATO DE MEMANTINA	10MG COM REV CT BL AL PVDC 250/120 TRANS X 60	Genérico	R\$ 79,19	R\$ 98,11	R\$ 15,60



CLORIDRATO DE MEMANTINA	ACTAVIS FARMACEUTICA LTDA.	CLORIDRATO DE MEMANTINA	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60	Genérico	R\$ 84,92	R\$ 105,20	R\$ 15,60
CLORIDRATO DE MEMANTINA	ACTAVIS FARMACEUTICA LTDA.	CLOMENAC	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60	Similar	R\$ 67,63	R\$ 83,78	R\$ 15,60
CLORIDRATO DE MEMANTINA	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	HEIMER	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60	Similar	R\$ 72,40	R\$ 89,69	R\$ 15,60
CLORIDRATO DE MEMANTINA	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	CLORIDRATO DE MEMANTINA	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60	Genérico	R\$ 99,04	R\$ 122,69	R\$ 15,60
CLORIDRATO DE MEMANTINA	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	ZIDER	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60	Similar	R\$ 102,96	R\$ 127,55	R\$ 15,60
CLORIDRATO DE MEMANTINA	APSEN FARMACEUTICA S/A	ALOIS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60	Similar	R\$ 103,44	R\$ 128,15	R\$ 15,60
CLORIDRATO DE MEMANTINA	APSEN FARMACEUTICA S/A	CLORIDRATO DE MEMANTINA	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	Genérico	R\$ 103,45	R\$ 128,16	R\$ 15,60
CLORIDRATO DE MEMANTINA	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	ZIDER	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120	Similar	R\$ 116,98	R\$ 144,92	R\$ 31,20
CLORIDRATO DE MEMANTINA	APSEN FARMACEUTICA S/A	ALOIS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 120	Similar	R\$ 206,11	R\$ 255,34	R\$ 31,20
CLORIDRATO DE MEMANTINA	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	CLORIDRATO DE MEMANTINA	10MG COM REV CT BL AL PVDC 250/120 TRANS X 500 (EMB HOSP)	Genérico	R\$ 1.908,44	R\$ 2.364,27	R\$ 130,00
CLORIDRATO DE MEMANTINA	LUNDBECK BRASIL LTDA	EBIX	20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10	Similar (Referência)	R\$ 117,40	R\$ 145,44	-
CLORIDRATO DE MEMANTINA	LUNDBECK BRASIL LTDA	EBIX	20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	Similar (Referência)	R\$ 352,22	R\$ 436,35	-

4. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE ESTUDOS SOBRE O TEMA

O presente relatório foi elaborado como parte da conduta de revisão do PCDT da DA e tem por objetivo avaliar as evidências de segurança e eficácia de memantina como tratamento da DA leve, moderada e grave, a fim de embasar a recomendação da CONITEC a respeito de sua incorporação na versão atualizada do PCDT.

A. PERGUNTA PICO

A pergunta PICO do Quadro 2 foi estruturada para direcionar a busca da literatura.



Quadro 2 - Pergunta estruturada (PICO)

População	Pacientes com DA leve, moderada e grave
Intervenção	Memantina
Comparador	Inibidores da colinesterase ou placebo
Desfechos	Sintomas cognitivos, sintomas comportamentais ou neuropsiquiátricos, atividades da vida diária, impressão clínica global e efeitos adversos.

B. BUSCA E SELEÇÃO DE ESTUDOS SOBRE O TEMA

Para responder à pergunta PICO (Quadro 2), em 15/09/2016 foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library utilizando-se os termos de buscas e filtros descritos no Quadro 3.

C. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram incluídas metanálises e revisões sistemáticas de estudos controlados e randomizados (ECR), bem como estudos clínicos randomizados individuais, quando essas revisões não estivessem disponíveis, em que se avaliassem a eficácia e a segurança de memantina como tratamento da DA, comparada aos inibidores da colinesterase ou a placebo. A qualidade das revisões sistemáticas foi avaliada pelos critérios da escala AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*) e foram incluídos somente os estudos com pontuação maior que 5/11. Os desfechos considerados foram: sintomas cognitivos, sintomas comportamentais ou neuropsiquiátricos, atividades da vida diária, impressão clínica global e a frequência e gravidade de efeitos adversos.

Foram excluídas revisões não sistemáticas, revisões sistemáticas nas quais não se avaliaram os desfechos clínicos de eficácia selecionados, que incluíram estudos primários que não respondiam à pergunta PICO, que tratavam de outros medicamentos ou doenças, que abordavam custo-efetividade e modelo econômico ou cujo escopo não era compatível com esse relatório, duplicatas, consensos de especialistas, diretrizes terapêuticas, trabalhos ou resumos apresentados em congressos (Figura 1). Um artigo não foi encontrado (Ito *et al.*,



2012). Foram excluídos, na seleção de estudos primários, aqueles já incluídos nas revisões sistemáticas e metanálisesⁱ.

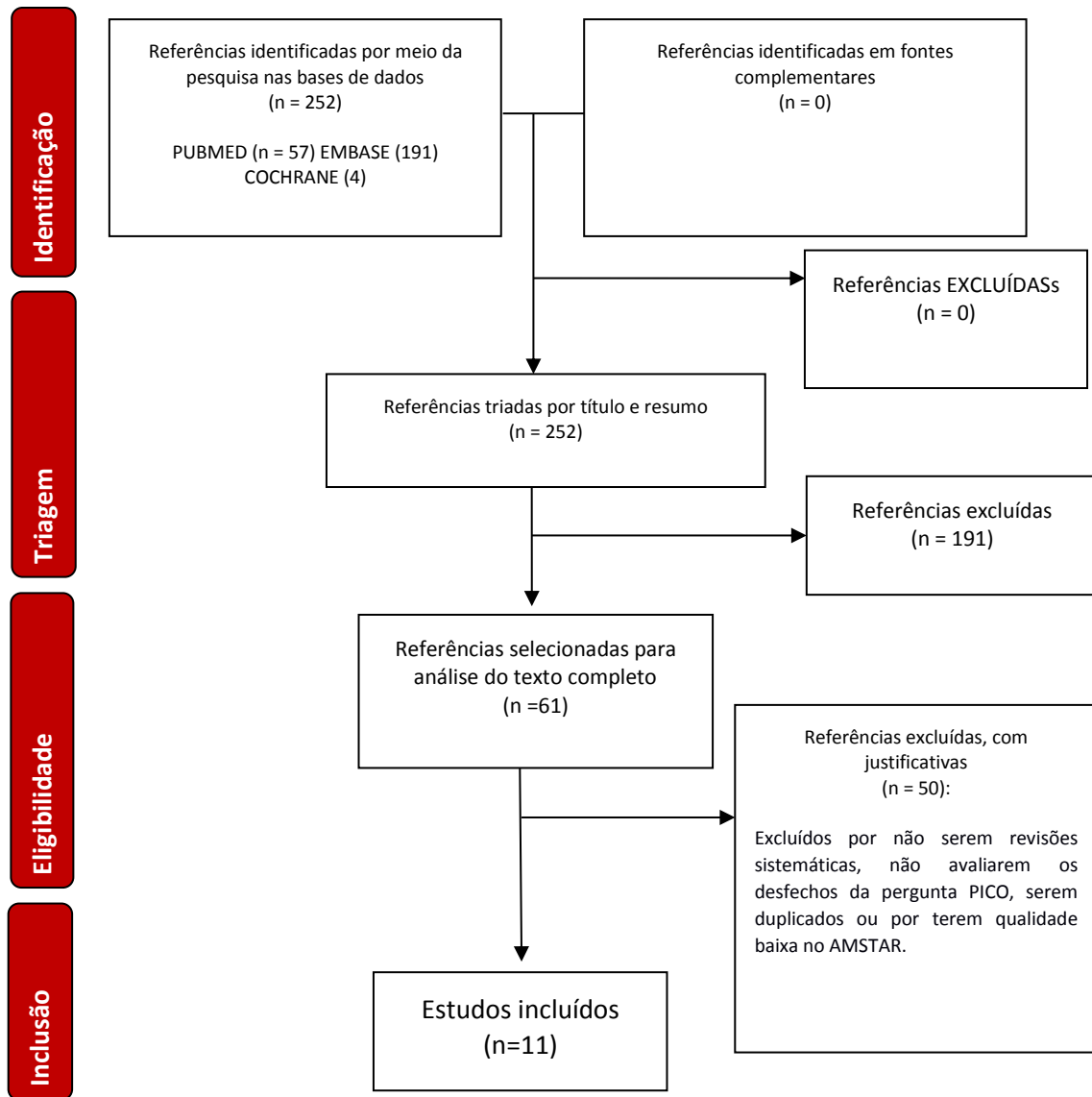


Figura 1 – Fluxograma de seleção de evidências

No Quadro 3 estão descritas as diferentes bases de dados utilizadas, os termos, os filtros utilizados (tipos de estudos e línguas), o número de estudos incluídos, excluídos e os motivos das exclusões.

ⁱ (Tsoi, *et al.*, 2015; Ehret, *et al.*, 2015; Wilkinson, *et al.*, 2004; Winblad, *et al.*, 2007; Di Santo *et al.*, 2013; Kirby *et al.*, 2006; Doody, R. S., 2007; Beuchet *et al.*, 2015; Buckley, *et al.*, 2015; Ruther *et al.*, 2011; Riepe *et al.*, 2011; Mohda *et al.*, 2010; Seow D., 2007; Herrman *et al.*, 2007; Fox *et al.*, 2006)



Quadro 3 – Descrição das buscas nas bases de dados – revisões sistemáticas e metanálises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados/incluídos
Medline (via PubMed)	("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "Memantine"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Humans, English, Portuguese, Spanish	57	Selecionados para leitura na íntegra: 8 Incluídos: 8 Todos também encontrados na busca Embase. Motivos das exclusões (n=49) – por não serem metanálises e/ou revisões sistemáticas, por não tratarem de DA, por serem estudos de custo-efetividade, por abordarem outras doenças, por já estarem incluídos nas revisões sistemáticas e metanálises mais recentes, por terem pontuação baixa na avaliação AMSTAR.
Embase	'alzheimer disease'/exp AND 'memantine'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim	191	Selecionados para leitura na íntegra: 11 Incluídos: 11 8 coincidiram com a busca PUBMED. Motivos das exclusões (n=180) – por não serem metanálises e/ou revisões sistemáticas, por não tratarem de DA, por serem estudos de custo-efetividade, por abordarem outras doenças, por já estarem incluídos nas revisões sistemáticas e metanálises mais recentes, por terem pontuação baixa na avaliação AMSTAR, por impossibilidade de acesso.
Cochrane Library	'alzheimer disease' AND 'memantine' 'in Title, Abstract, keywords in Cochrane Reviews'	4	Selecionados para leitura na íntegra: 1 (já incluído no PubMed e Embase). Incluídos: 1 Motivos das exclusões (n= 3) - excluídos por não tratarem do uso de memantina na DA.



5. RESULTADOS

5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS

Na Tabela 1 se apresentam os estudos incluídos para análise de memantina no tratamento de DA.

5.2 AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Neste relatório se avaliaram 10 metanálises e 1 revisão sistemática da Cochrane.

Dentre os 11 estudos incluídos, em 7 se avaliou a monoterapia com memantina *versus* placebo e em 4 se avaliou a combinação de memantina com inibidores da acetilcolinesterase *versus* inibidores em monoterapia.

Nos estudos nos quais se avaliaram a monoterapia com memantina, se examinou em um deles o medicamento apenas na DA leve à moderada, não havendo evidência de eficácia na DA leve, mas pequeno benefício na DA moderada nos desfechos de cognição e impressão clínica global. Em dois destes estudos se avaliou apenas o desfecho de sintomas comportamentais, com benefício identificado em um dos estudos. Dos quatro estudos restantes houve evidência de benefício em todos os desfechos da pergunta PICO, com exceção de um estudo em que não houve evidência de benefício em desfechos comportamentais e na impressão clínica global.

A avaliação da combinação de memantina com inibidores da acetilcolinesterase *versus* monoterapia com inibidores da acetilcolinesterase, nos 4 estudos incluídos, mostra evidência de benefício em todos os desfechos (cognição, comportamento, funcional e impressão clínica global); benefício apenas para sintomas comportamentais em 1 e sem benefício para sintomas funcionais em 2 estudos.

A qualidade da evidência nos domínios estudados é variável e a recomendação é fraca. Nos estudos se avaliam apenas monoterapia com memantina comparada a placebo e não aos inibidores da colinesterase. Quando se examina a combinação de memantina com inibidores da colinesterase *versus* inibidores da colinesterase na DA moderada a grave, o benefício é pequeno, mas significativo nos desfechos exibidos.



Tabela 1 – Estudos incluídos

Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados/Conclusões	Limitações
Tsoi <i>et al.</i> , 2016 ⁽⁸⁾	<p>Revisão sistemática e metanálise. Objetivo: comparar a efetividade da terapia combinada de inibidor da colinesterase mais memantina X monoterapia com memantina, ou donepezila ou rivastigmina ou galantamina.</p> <p>População: pacientes com demência devido à doença de Alzheimer</p>	<p>Intervenção:</p> <p>Memantina mais donepezila ou galantamina ou rivastigmina X memantina ou donepezila ou galantamina ou rivastigmina em monoterapia</p> <p>Desfechos:</p> <p>-Cognição: <i>Mini-mental state examination</i> (MMSE)</p> <p>-Funcionalidade: <i>Alzheimer’s Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory</i> (ADCS-ADL)</p> <p>-Sintomas comportamentais: <i>Neuropsychiatric Inventory</i> (NPI)</p> <p>Mudanças globais: <i>Clinician’s Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i> (CIBIC-plus)</p>	<p>14 ECRs: Tariot; 2004; Porsteinsson,2008; Doody, 2012; Howard,2012; Araki, 2014; Feldman, 2006; Shao, 2015; Zheng, 2011; Choi, 2011; Farlow, 2010; Peters,2015; Dyskne,2014; Grossberg,2013; Herrmann,2013</p> <p>N=5.019</p> <p>Resultados:</p> <p>Terapia combinada (inibidor da colinesterase mais memantina) não demonstrou benefício na cognição comparado a monoterapia (MMSE: MD= 0,06, IC95%= - 0,52 a 0,65), atividades de vida diária (ADCS-ADL: MD= -0,15, IC95%= -1,08 a 0,78), sintomas comportamentais (NPI: MD= -1,85, IC95%= -4,83 a 1,13), e mudanças globais (CIBIC-plus: MD= 0,01, IC95%= -0,25 a 0,28).</p> <p>Terapia combinada demonstrou benefício nos sintomas comportamentais (NPI: (MD= -2,95, IC95%= -4,65 a -1,25) em pacientes com DA moderada a grave.</p>	<p>-Diferentes tipos de inibidor da colinesterase em cada estudo.</p> <p>-Variação nas versões das escalas utilizadas para avaliar desfechos.</p> <p>-Foram também incluídos estudos em que pacientes tinham MMSE basal entre 17 e 21. A efetividade dos tratamentos pode não ser observada em pacientes com DA em fases iniciais, uma vez que a progressão da doença é lenta e o tempo avaliado foi de no máximo 6 meses.</p>
Wang <i>et al.</i> , 2015 ⁽⁹⁾	<p>Revisão sistemática e metanálise. Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de quaisquer tratamentos farmacológicos para</p>	<p>Intervenção: quaisquer fármacos (inclusive memantina X placebo)</p> <p>Desfecho: sintomas comportamentais medidos pelo NPI (<i>Neuropsychiatric Inventory</i>)</p>	<p>Para memantina:</p> <p>8 ECRs incluídos: Bakchine, 2008; Fox, 2012; Herrmann, 2013; Peskind, 2006; Porsteinsson, 2008; Reisberg, 2003; Tariot, 2004; Van Dick, 2007</p>	<p>-Só foram incluídos estudos que usaram o NPI como instrumento de avaliação de sintomas comportamentais.</p> <p>-Não foi avaliado o efeito terapia</p>



	<p>sintomas comportamentais em pacientes com demência devido a DA.</p>		<p>N= 2.829</p> <p>Grande heterogeneidade</p> <p>Sem efeito significativo de memantina nos sintomas comportamentais medidos pelo NPI, SMD -0,12 (IC95% = -0,27 a 0,03).</p>	<p>combinada.</p> <p>-Grande taxa de perdas nos estudos.</p>
<p>Jiang <i>et al.</i>, 2015⁽⁵⁾</p>	<p>Metanálise de ECRs, duplo-cegos, placebo-controlados. Objetivo: avaliar eficácia e segurança de memantina no tratamento da DA leve a grave.</p> <p>População: pacientes com MMSE de 3-22.</p> <p>Subgrupos de DA leve a moderada e moderada a grave avaliados.</p>	<p>Memantina – 10 mg 2 x dia (um estudo com dose de 28 mg ER/dia) x Placebo</p> <p>Desfechos avaliados:</p> <p>-Função cognitiva: MMSE, SIB e ADAS-Cog.</p> <p>-Sintomas comportamentais: NPI (<i>Neuropsychiatric Inventory</i>) e CMAI (<i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>).</p> <p>-Atividades da vida diária (ADL): ADCS-ADL19/23.</p> <p>-Impressão Clínica Global (GCI): CIBIC-plus.</p>	<p>13 ECRs incluídos, pacientes randomizados para memantina x placebo: <i>Reisberg, 2003; Tariot, 2004; van Dick, 2007; Fox, 2012, Wang, 2013; Grossberg, 2013; Herrmann, 2013; Porsteinsson, 2008; Schmidt, 2008; Peskind, 2006; Saxton, 2012; Wilkinson, 2012; Backchine, 2008.</i></p> <p>N=4.104</p> <p>Resultados comparando escores basais com finais:</p> <p>- Função cognitiva:</p> <p>5 estudos - MMSE - benefício p/ memantina (SMD fixado= 0,12 (0,01, 0,24), p= 0,04; I²= 0%) x placebo.</p> <p>7 estudos - SIB - diferença significativa para a memantina na análise combinada (SMD aleatória= 0,22 (0,06, 0,37), p= 0,005; heterogeneidade p= 0,001, I² = 64%).</p> <p>6 estudos – ADAS-cog - análise combinada de 3 estudos favorecendo a memantina sem diferença significativa [SMD= -0,08 (-0,33, 0,16), p= 0,51; teste da heterogeneidade p= 0,09, I² = 58%].</p> <p>- Sintomas comportamentais:</p> <p>9 estudos - NPI - memantina c/ efeito significativo</p>	<p>- Desenho e vieses aceitáveis, mas houve viés de publicação nestes estudos.</p> <p>-Um estudo utilizou dose maior que os outros 12. (Grossberg, 2013).</p> <p>-Diferentes medidas para avaliar desfechos foram usadas entre os estudos.</p> <p>-O agravamento clínico no grupo placebo contribuiu mais para as diferenças significativas do que a melhora no grupo da memantina.</p>



			<p>[SMD aleatório= -0,13, (-0,25, -0,02), p= 0,03; heterogeneidade p= 0,02, I²= 57%].</p> <p>- Atividades da vida diária: 3 estudos - ADCS-ADL19 - benefício significativo com memantina (SMD fixo= 0,12 (0,01, 0,22), p= 0,03; I² = 0%). 2 estudos – ADCS-ADL23 – sem benefício significativo com a memantina [SMD fixo= 0,02 (-0,11, 0,16), p= 0,73, I² = 0%].</p> <p>- Impressão clínica global (GCI): -6 estudos – CIBIC-plus - diferença estatística para a memantina (SMD fixo= -0,08, (-0,16, -0,00), p= 0,04; I² = 18%).</p> <p>- Para melhor avaliar a influência da gravidade da DA no tratamento, 2 grupos estudados: -DA leve a moderada. -DA moderada a grave. Benefício encontrado no segundo grupo apenas (escalas MMSE, SIB, NPI, ADCS-ADL19 e CIBIC-plus).</p> <p>- Segurança e tolerância: taxas de abandono variaram entre 5,3 a 33,3%, sem diferença entre memantina e placebo (OR= 0,92 (IC95%= 0,78 1,08, p=0,32, I²= 22%). Efeitos adversos similares em ambos os grupos. Apenas a sonolência foi maior no grupo de memantina. Memantina é segura e bem tolerada nos pacientes com DA.</p> <p>- Houve benefícios significativos com memantina no tratamento da DA, em relação aos desfechos</p>	
--	--	--	---	--



			<p>escolhidos e de acordo com as escalas específicas.</p> <p>A memantina é benéfica para estabilizar ou retardar o declínio da função cognitiva, comportamental e impressão clínica global. No entanto, não houve efeito significativo na ADAS-cog e na ADCS-ADL23, sugerindo efeitos não significativos nestes aspectos da cognição da memantina na DA.</p> <p>- Ainda, a memantina teve efeitos significativos em estabilizar ou retardar o declínio na DA no subgrupo de pacientes com doença moderada a grave, mas não no grupo leve a moderada. Para DA moderada a grave há aprovação da FDA. Os inibidores da acetilcolinesterase seriam indicados para a doença leve a moderada.</p>	
<p>Matsunaga <i>et al.</i>, 2015⁽²⁾</p>	<p>Metanálise de ECRs comparativos para avaliar a eficácia da monoterapia com memantina x placebo em pacientes com DA (sem uso concomitante de inibidores da colinesterase).</p> <p>População: Pacientes com DA.</p>	<p>-Memantina - 20 mg/dia x placebo</p> <p>Desfechos primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Função cognitiva – SIB, ADAS-cog e MMSE. - Sintomas comportamentais – NPI e Behave-DA (escala de avaliação da doença comportamental na DA). <p>Desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atividades da vida diária – ADCS-ADL grave, ADCS-ADL19, ADCS-ADL23, BALDS. - Impressão clínica global (Clinical Global Impression) (GCI) – CIBIC-Plus. - Estágio da demência – escala FAST (instrumento de estadiamento de avaliação funcional). - Descontinuação do medicamento e efeitos 	<p>- 9 ECRs selecionados: <i>Kitamura, 2011; Peskind, 2006; Wang, 2013; Howard, 2012; Backhine, 2007; Reisberg, 2003; van Dick, 2007; Schmidt, 2008; Nakamura, 2014.</i></p> <p>N=2.433</p> <p>Resultados da monoterapia com memantina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Função cognitiva: melhora significativa (SMD= -0,27, IC95%= -0,39 a -0,14, Z= 4,25, p= 0,0001, I²=52%) - Sintomas comportamentais: melhora significativa (SMD= -0,12, IC95%= -0,22 a -0,01, Z= 2,24, p=0,03, I²= 30%). - Atividades da vida diária: melhora significativa (SMD= -0,09, IC95%= -0,19 a -0,00, Z= 1,97, p= 0,05, I²= 8%); 	<ul style="list-style-type: none"> - Houve heterogeneidade significativa na avaliação da função cognitiva. Uma análise de sensibilidade foi realizada para determinar fatores de confusão, mas não foram detectadas causas robustas para esta heterogeneidade. - Vieses de publicação não foram eliminados; incluíram na metanálise estudos da literatura cinzenta; a aderência dos pacientes com DA é baixa, o que diminui as medidas de eficácia.



		adversos relatados.	<ul style="list-style-type: none">- GCI: melhora significativa (SMD= - 0,18, IC95%= - 0,27 a -0,09, Z= 4,02, p= 0,0001, I²= 13%);- Estágio de demência: melhora significativa (SMD= -0,23, IC95%= -0,33 a -0,12, Z= 4,22, p= 0,0001, I²= 0%).- Menor taxa de abandono com memantina. (RR= 0,36, IC95%= 0,17 a 0,74, p= 0,006, I²= 0%; NNH= não significante).- Menos agitação associada com memantina x placebo (RR= 0,68, IC95%= 0,49 a 0,94, p= 0,02, I²= 7%; NNH não significante). Demais efeitos adversos sem diferenças significativas.- Monoterapia com memantina melhorou os desfechos primários e secundários x placebo.- Tamanho do efeito em termos de eficácia é pequeno (SMS= -0,09 a -0,27) e, portanto, com evidência de benefício clínico limitado.	
Schmidt <i>et al.</i> , 2015 ⁽¹⁰⁾	- Metanálise e revisão sistemática. Objetivo: desenvolvimento de diretrizes que respondam à questão “terapia combinada de inibidores da colinesterase/memantina deve ser usada em substituição aos inibidores da colinesterase isolados no	- Memantina + inibidores da colinesterase x inibidores da colinesterase Desfechos avaliados: <ul style="list-style-type: none">- Impressão clínica global (GCI).- Sintomas comportamentais.<ul style="list-style-type: none">- Função cognitiva.- Atividades da vida diária (ADL).	- 4 ECRs incluídos: <i>Tariot, 2004; Porsteinsson, 2008; Howard, 2012; Grossberg, 2013.</i> N=1.549 Resultados: <ul style="list-style-type: none">- GCI: benefícios significativos da terapia combinada x monoterapia com ChEIs (SMD= -0,20; IC95% -0,31; -0,09);- Cognição: benefícios significativos da terapia combinada x monoterapia (SMD= -0,27, IC95% -	-Sem viés de publicação (gráficos de funil das estimativas dos estudos com apresentação simétrica em torno do efeito estimado geral). - Há imprecisão dos dados para GCI, ADL, função cognitiva e efeitos adversos graves pois o CI de alguns estudos incluídos era muito grande. Além disto, o CI para os efeitos das ADL e efeitos adversos continham valores



<p>tratamento da DA de moderada a grave?”</p> <p>- População: pacientes com DA moderada a grave.</p>		<p>0,37; -0,17);</p> <p>- Comportamento: benefícios significativos da terapia combinada x monoterapia (SMD= -0,19; IC95% -0,31; -0,07).</p> <p>- Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às atividades da vida diária (SMD= -0,08, IC95% -0,18; 0,02).</p> <p>- Sem diferença significativa nos efeitos adversos.</p> <p>- I² para todos os desfechos < 30%, indicando consistência dos dados.</p> <p>-Perfil do GRADE feita para cada desfecho, sendo que a qualidade da evidência foi:</p> <ol style="list-style-type: none">1. alta para os sintomas comportamentais;2. moderada para a função cognitiva e GCI;3. baixa para as ADLs. <p>- Os efeitos desejáveis da terapia combinada sobrepujaram os indesejáveis, conforme conclusão dos pesquisadores após segunda fase de discussão.</p> <p>- A evidência foi fraca para a cognição, GCI e ADL e forte para comportamento (agitação, irritabilidade, agressividade, labilidade e alimentação). Mas o grau de recomendação da terapia combinada foi fraca.</p> <p>- O estudo sugere a indicação de terapia combinada na DA de moderada a grave, apesar de</p>	<p>positivos e negativos.</p> <p>-GRADE com nível de qualidade dos desfechos alta inicialmente, mas para ADL e efeitos adversos foi rebaixada para BAIXA e para cognição e CGI para MODERADA, pelas razões acima.</p> <p>Não houve necessidade de rebaixamento do GRADE para comportamento.</p>
---	--	---	---



			recomendação ser fraca. O benefício é pequeno, mas significativo.	
Matsunaga <i>et al.</i> , 2014 ⁽¹¹⁾	<p>Metanálise e revisão sistemática de ECRs de terapia combinada inibidores da colinesterase com memantina x placebo ou monoterapia com inibidores da colinesterase na DA.</p> <p>- População: pacientes com DA.</p> <p>- Média idade: 76 anos</p> <p>- Duração média: 27 semanas.</p>	<p>- Memantina + inibidores da colinesterase x monoterapia com inibidores da colinesterase ou placebo</p> <p>Desfechos primários:</p> <ul style="list-style-type: none">- Função cognitiva: SIB, ADAS-cog, MMSE.- Distúrbios comportamentais: NPI <p>Desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none">- Atividades da vida diária: ADCS-ADL23 e BALDS.- Impressão Clínica Global: CIBIC-plus- Descontinuação do tratamento.- Efeitos adversos.	<p>- 7 ECRs selecionados: <i>Tariot, 2004; Cretu, 2008; Porsteisson, 2008; Choi, 2011; Howard, 2012; Grossberg, 2013; Dysken, 2014.</i></p> <p>N=2.182</p> <ul style="list-style-type: none">- Subgrupo de DA leve a moderada: n= 479- Subgrupo de DA moderada a grave: n= 677 <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">- 3 ECR com ChEIs + memantina- 3 ECR com donepezila + memantina.- 1 ECR com adesivo de rivastigmina + memantina <p>- A terapia combinada tem efeitos significativos nos escores de sintomas comportamentais (SMD= -0,13, IC95% -0,24 a -0,02, Z= 2,23, p=0,04, I² = 33%, 6 ECR, n= 1.994), nas atividades da vida diária (SMD= -0,10, IC95% -0,19 a -0,01, Z= 2,25, p=0,02, I²= 0%, 6 ECR, n= 2.033) e na impressão clínica global (SMD= -0,15, IC95% -0,28 a -0,01, Z= 2,09, p=0,04, I²= 45%, 4 ECR, n= 1.640).</p> <p>- Há tendência favorável da terapia combinada nos escores de função cognitiva (SMD= -0,13, IC95% -0,26 a -0,01, Z= 1,85, p=0,06, I²= 52%, 6 ECR, n= 2.027).</p> <p>- Taxas de descontinuação e efeitos adversos: similares.</p>	<ul style="list-style-type: none">- Número pequeno de estudos, não permitindo boa interpretação dos gráficos em funil para avaliar o viés de publicação.- A aderência medicamentosa é pobre em pacientes com DA, o que limita a efetividade dos tratamentos farmacológicos.- Alguns estudos incluídos não relatam dados das escalas de sintomas ou de segurança, sendo que estes desfechos ficam prejudicados.- Heterogeneidade entre os estudos provavelmente deriva do estágio de gravidade da DA e dos sintomas neuropsíquicos.



			<ul style="list-style-type: none">- A terapia combinada de inibidores da colinesterase + memantina é superior a monoterapia com inibidores da colinesterase para o tratamento da DA de moderada a grave, em termos de sintomas comportamentais, atividades da vida diária e avaliação clínica global, com tamanho de efeito pequeno (SMD= -0,10 a -0,15).- Os escores de função cognitiva têm tendências favoráveis com a combinação (SMD= -0,13, p=0,06).- Os efeitos são mais significativos no subgrupo de DA de moderada a grave e não ocorrem na DA leve a moderada. Mesma tendência para as outras funções quando analisados por subgrupo.	
Tan et al, 2014 ⁽¹²⁾	<ul style="list-style-type: none">- Metanálise e revisão sistemática de ECRs duplo-cego, placebo controlados, com grupo paralelo, sobre a eficácia e a segurança dos ChEIs (donepezila, galantamina e rivastigmina) e da memantina no tratamento da DA.- População: pacientes com DA leve a moderada e moderada a grave- Idade média: 73,9 anos.- Duração: 24 semanas.	<p>Avaliados estudos com:</p> <ul style="list-style-type: none">- Memantina (20 mg/dia) x placebo <p>Desfechos:</p> <ul style="list-style-type: none">- Função cognitiva: ADAS-cog e SIB- Atividades da vida diária: ADCS-ADL- Distúrbios comportamentais: NPI- Impressão clínica global: CIBIC-plus.- Descontinuações e efeitos adversos	<ul style="list-style-type: none">- 6 ECRs de memantina x placebo dos 21 incluídos: <i>Backhine, 2008; Herrmann, 2013; Peskind, 2006; Reisberg, 2003; Tariot, 2004; van Dyck, 2007.</i>- 3 ECR – MMSE de 10 a 26- 3 ECR – MMSE de 1 a 12 <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">- Função cognitiva: efeitos significativos para a memantina, com variação da diferença média ponderada (WMD) de -1,29 pontos x placebo (IC95% -2,30 a -0,28) em pacientes com DA de leve a moderada. I² baixo (0 a 39%) entre os estudos agrupados.- ADCS-ADL: diferença estatisticamente significativa a favor da memantina nesta escala funcional em 2 ECR com doença leve a moderada	<ul style="list-style-type: none">- DA é uma doença crônica e progressiva, o que pode causar viés nos resultados.- Uso concomitante de inibidores da colinesterase também pode alterar resultados.- As diferentes populações incluídas, as comorbidades não citadas e as diferentes doses da medicação refletem a I² moderada a alta entre os estudos.- O patrocínio dos estudos pela indústria pode omitir estudos com resultados negativos levando ao viés de publicação.



			<p>e 3 com DA grave (WMD agrupada= 1,02 [IC95% 0,27 a 1,78]). $I^2 = 0\%$.</p> <ul style="list-style-type: none">- NPI – sem benefícios da memantina em 3 com doença de leve a moderada e 2 com doença de moderada a grave. Heterogeneidade grande entre estes estudos ($I^2 = 75\%$).- GCI - memantina não teve efeito em 2 estudos, 1 na DA de leve a moderada e outro na DA de moderada a grave - (RR 1,18, IC95% 0,88 a 1,57), Descontinuações e efeitos adversos - não foram maiores para a memantina x placebo. $I^2 = 55\%$.- Esta metanálise mostra que os medicamentos são benéficos para estabilizarem ou diminuir a progressão das funções cognitivas, funcionais, comportamentais e da CGI dos pacientes com DA com diferentes graus de gravidade (não diferenciaram subgrupos).- Os efeitos cognitivos foram significativos para todos os medicamentos, com heterogeneidade leve.- A piora no grupo placebo mais do que a melhora das intervenções contribuiu para as diferenças significativas na ADAS-cog entre placebo e medicação.- Os inibidores da colinesterase e a memantina são capazes de estabilizar e diminuir o declínio cognitivo e funcional na DA. Os inibidores da colinesterase mostram benefícios modestos nas	<p>- Duração dos estudos é curta.</p>
--	--	--	---	---------------------------------------



			mudanças comportamentais e impressão clínica global. A memantina tem perfil bom de segurança, com tolerância maior do que os inibidores da colinesterase.	
Farrimond, <i>et al</i> , 2012 ⁽¹³⁾	<p>Metanálise e revisão sistemática de ECRs duplo-cegos, placebo controlados, com grupos paralelos para comparar a eficácia e segurança da monoterapia com ChEIs x combinação de memantina e inibidores da colinesterase na DA.</p> <p>População: DA leve a grave.</p> <p>Duração: 24 semanas</p>	<p>5 Estudos identificados.</p> <p>2 excluídos: sem desfecho clínico e sem dados clínicos importantes relatados ou disponíveis. Três incluídos nesta metanálise (Tariot, 2004; Porsteinsson, 2008; Grossberg, 2008), com pacientes randomizados para:</p> <p>-Memantina + inibidores da colinesterase (donepezila) X Placebo + inibidores da colinesterase</p> <p>2 estudos adicionaram memantina 20 mg/dia ao tratamento estável com donepezila.</p> <p>1 estudo adicionou memantina ER 28 mg/dia (dose equivalente a 20mg/dia da medicação corrente) ao tratamento com um ChEI.</p> <p>Desfechos:</p> <p>-Impressão Global Clínica (CGI) – CIBIC-plus.</p> <p>-Função cognitiva – ADAS-cog e SIB.</p> <p>-Atividades da vida diária – ADCS-ADL.</p> <p>-Sintomas comportamentais e de humor – NPI.</p>	<p>Síntese das diferentes análises realizadas – em nenhum domínio a terapia combinada mostrou melhora significativa.</p> <p>-Quando se exclui dados da DA leve, há um pequeno benefício (SMD= -0,29, IC95% -0,45 a -0,14) para a terapia combinada na cognição, mas não nos outros desfechos.</p> <p>-Quando os dados do 3º estudo são agrupados, o pequeno benefício na cognição persiste (SMD= -0,25, IC95% -0,36 a -0,14) e também há benefício pequeno da terapia combinada na CGI (SMD= -0,20, IC95% -0,32 a -0,09) e no comportamento e humor (SMD= -0,17, IC95% -0,32 a -0,03).</p> <p>-Não há benefício funcional (SMD= -0,04, IC95% -0,21 a 0,13).</p> <p>Combinação terapêutica bem tolerada.</p> <p>Estes resultados agrupados sugerem benefício pequeno, porém significativo, ao adicionar memantina aos inibidores da colinesterase ao longo de 6 meses nos domínios cognitivos, CGI e comportamento, mas não há benefício funcional/ADL.</p> <p>Quando apenas pacientes com DA moderada a grave são avaliados, há pequeno e significativo benefício da terapia combinada na cognição (SMD=0,29). Trata-se do mesmo tamanho de</p>	<p>-Nem todos os dados relevantes estavam disponíveis para a metanálise.</p>



			efeito visto com a monoterapia com memantina.	
			No entanto, o impacto na CGI depende dos estudos incluídos e, não havendo benefício funcional, a relevância clínica não é robusta.	
Schneider <i>et al</i> , 2011 ⁽¹⁴⁾	Metanálise e revisão sistemática de ECRs, placebo controlados, com grupo paralelo, para avaliar a falta de evidência da eficácia da memantina para DA leve. População: DA de leve a moderada. Duração: 6 meses	DA leve: n= 431 (MMSE= 20-23). DA moderada: n= 697 (MMSE= 10-19). -Memantina – 20mg/dia x placebo. Desfechos: - Função cognitiva: ADAS-cog. - Impressão Clínica Global: CIBIC-plus. - Atividades funcionais: ADCS-ADL. - Distúrbios comportamentais: NPI.	- 3 ECRs selecionados mais 3 postagens da web, 2 metanálises, 1 relato de especialista europeu e o relatório Forest Laboratories, foram incluídos na análise. Resultados: - DA leve: sem diferença significativa entre memantina x placebo em qualquer desfecho. Diferenças médias nas escalas: ADAS-cog: -0,17 (IC95%, -1,60 a 1,26, p=0,82). CIBIC-plus: -0,09 (IC95% -0,30 a 0,12, p=0,40). ADCS-ADL: 0,62, IC95%, -1,64 a 2,71, p=0,56). NPI: 0,09 (IC95% -2,11 a 2,29, p=0,94). - DA moderada: pequenas diferenças na ADAS-cog [-1,33 (IC95%, -2,28 a -0,38, p=0,006)] e CIBIC-plus [-0,16 (IC95%, -0,32 a 0,00, p=0,05)]. Sem diferenças na ADCS-ADL [-0,57 (IC95%, -1,75 a 0,60, p=0,34)] ou na NPI [0,25 (IC95%, -1,48 a 1,99, p=0,77)]. - Sem evidência de heterogeneidade ou inconsistência para os desfechos na DA leve ou moderada. - Sem diferenças entre a frequência de descontinuações.	- Patrocínio da indústria farmacêutica em 2 estudos, sendo que a metanálise europeia é uma subdivisão da americana, com os mesmos dados e diferentes interpretações. O objetivo foi de expandir a indicação da memantina para casos moderados. - Em função de diferenças importantes entre os pacientes incluídos em cada estudo, efeitos importantes não foram identificados.



			<p>- Falta evidência de benefício da memantina na DA leve, apesar do seu uso <i>off-label</i>. Há escassa evidência da sua eficácia na DA moderada, justificando a decisão do FDA de não aprovar este medicamento para este subgrupo de pacientes, restringindo a memantina para a indicação de DA com MMSE ≤ 14.</p> <p>- No entanto, as metanálises patrocinadas pelos laboratórios, concluem que a memantina é eficaz na DA leve e moderada, apesar do efeito pequeno.</p> <p>- Devido ao pequeno efeito na cognição e na mudança global na DA moderada, permanecem questões sobre os efeitos na doença com MMSE entre 15 a 19, acima do indicado nos EUA e dentro dos limites europeus. E, também, se a eficácia da memantina nos estudos é de fato confinada a DA mais grave.</p>	
Maidment, <i>et al.</i> 2008 ⁽¹⁵⁾	<p>- Metanálise sistemática de ECRs, duplo-cegos, com grupos paralelos para avaliar a eficácia da memantina no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos da demência.</p> <p>- População: pacientes com DA recebendo memantina por pelo menos 1 mês.</p>	<p>2 ECR: memantina 20 mg /dia + inibidores da colinesterase x placebo + ChEIs. 4 ECR: memantina 20 mg/dia x placebo (ChEIs não permitidos).</p> <p>Desfecho:</p> <p>- Comparação entre os escores iniciais e finais da NPI entre os grupos tratados.</p> <p>- Sintomas neuropsiquiátricos compreendem psicose, alucinações, delírios, depressão, agressividade, apatia, hiperatividade motora e agitação psicomotora. Agitação/agressividade são os sintomas mais difíceis de manejo pelo clínico e cuidadores.</p>	<p>- 6 ECRs selecionados, sendo que 5 foram analisados, pois apresentavam os dados iniciais e finais da NPI.</p> <p>- 2 ECR: memantina 20 mg /dia + inibidores da colinesterase x placebo + ChEIs.</p> <p>- 4 ECR: memantina 20 mg/dia x placebo (inibidores da colinesterase não permitidos).</p> <p>Resultados:</p> <p>- Efeito estatisticamente significativo na NPI em 2 ECR (<i>Tariot, 2004 e Peskind, 2006</i>). Houve efeito favorável não significativo da memantina em outros 2 estudos (<i>Forest Clinical Trials, MEM-MD-01, 2007 e Reisberg, 2003</i>) e não</p>	<p>- Tamanho do efeito é pequeno.</p> <p>- Benefício clínico significativo não está claro.</p> <p>- Número pequeno de ECR analisados; limitados à língua inglesa.</p> <p>- ECRs heterogêneos ($I^2 > 50\%$) pelos graus de gravidade da DA e uso concomitante de inibidores da colinesterase</p>



	<p>- Memantina: n= 868</p> <p>- Placebo: n= 882</p>		<p>significativamente favoreceu placebo em 1 (<i>Forest Clinical Trial Register, MEM-MD-12, 2007</i>).</p> <p>- Pacientes com memantina melhoraram com a diferença total no valor médio da NPI de -1,99 pontos (IC95% -0,08 a -3,91; p= 0,041) x placebo.</p> <p>- O tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos (neuropsiquiátricos) deve focar no grupo de sintomas que mais contribuem para a sobrecarga da doença.</p> <p>- Dados indicam que o uso de memantina diminuiu os escores da NPI e que possa ter papel no tratamento dos distúrbios psicológicos e comportamentais relacionados à DA.</p> <p>- Efeito é pequeno, mas estatisticamente significativo. Não existe evidência suficiente que permita recomendar a memantina para estes sintomas.</p>	<p>- Qualidade dos estudos variável.</p>
<p>McShane <i>et al</i>, 2006⁽⁶⁾</p>	<p>Revisão sistemática Cochrane de ECR duplo-cegos, placebo controlados, com grupo paralelo para avaliar a eficácia e a segurança da memantina em pacientes com DA, demência vascular e mista.</p> <p>População: pacientes com demências com diferentes níveis de</p>	<p>-Memantina (20 mg/dia) x -Placebo.</p> <p>Desfechos:</p> <p>- Impressão clínica global: CIBIC-plus e CGIC, CGI, PGI (Impressão Global do médico), Escala Geriátrica da Sandoz.</p> <p>- Função cognitiva: ADAS-cog, SIB, Syndrom-Kurztest.</p> <p>- Desempenho funcional: ADCS-ADL19/23, Teste de atividades da vida diária, Escala de Comportamento dos pacientes geriátricos (BGP), Escala de enfermagem dos pacientes geriátricos</p>	<p>- Selecionados os estudos e resultados referentes à DA: 3 ECR para DA moderada a grave e 3 para DA leve a moderada.</p> <p>Resultados na DA moderada a grave:</p> <p>- Memantina com efeito benéfico pequeno, estatisticamente significativo, em 6 meses x placebo:</p> <p>- CIBIC-plus: 0,28 (IC95% , 0,15 a 0,41, p < 0,0001).</p> <p>- SIB: 2,97 pontos (IC95%, 1,68 a 4,26, p<0,00001). I² = 74% entre os 3 estudos.</p> <p>- ADCS-ADL19: 1,27 pontos (IC95% 0,44 a 2,09, p= 0,003).</p>	<p>-Número pequeno de estudos com diferentes gravidades da DA.</p> <p>-Não há relato adequado das comorbidades e de outros</p>



<p>gravidade.</p> <p>Duração: 24 a 28 semanas.</p>	<p>(NOSGER).</p> <ul style="list-style-type: none">- Distúrbios comportamentais: NPI, Escala de observação de enfermagem em pacientes internados (NOSIE), Escala de avaliação geriátrica Sandoz (SCAG), BGP, NOSGER.- Efeitos nos cuidadores- Incidência e gravidade de efeitos adversos- Institucionalização- Custos: Questionário de recursos na demência (RUD).	<ul style="list-style-type: none">- NPI: 2,76 pontos (IC95% 0,88 a 4,63, p= 0,004).- Descontinuações menores no grupo da memantina; efeitos adversos sem diferença significativa entre os grupos, <p>Resultados na DA leve a moderada:</p> <ul style="list-style-type: none">- Efeito clínico benéfico da memantina muito pequeno foi detectado na cognição - ADAS-cog: 0,99 pontos (IC95% 0,21 a 1,78, p=0,01) e na impressão clínica global – CIBIC-plus 0,13 pontos (IC95% 0,01 a 0,25, p= 0,03). Sem diferença significativa no desempenho funcional ou comportamento. <p>- A memantina é bem tolerada.</p> <ul style="list-style-type: none">- Pacientes com DA moderada a grave em uso de memantina desenvolvem menos agitação, mas não há evidência de melhora de agitação já presente.- A memantina é responsável por reduzir a deterioração clínica ao longo de 28 semanas x placebo em DA moderada a grave.- Os pacientes com DA leve a moderada têm menor deterioração cognitiva em 28 semanas, com efeitos detectáveis clinicamente. A indicação de memantina permanece apenas para aqueles pacientes com DA e MMSE < 15.	
---	--	---	--



6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi elaborado um modelo de impacto orçamentário para estimar quais seriam os possíveis gastos do Ministério da Saúde nos próximos 5 anos com a incorporação da memantina para tratamento associado aos inibidores da colinesterase para pacientes com doença de Alzheimer moderada e em monoterapia para pacientes com a forma grave da doença.

A estimativa da população elegível foi conduzida em três etapas. Na primeira determinou-se o número de pacientes na fase moderada da doença que receberam tratamento através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Foi levantada a quantidade anual desses pacientes entre os anos de 2013 e 2016 e observou-se que houve uma diminuição acumulada de aproximadamente 3,5% ao longo desses anos, conforme apresentado na **Figura 2**. Porém, de forma conservadora, o cenário base no modelo de impacto orçamentário considerou que essa população se manteria constante a partir de 2016, ou seja, continuaria em 117.198 pacientes por ano ao longo de todo o período avaliado. Os possíveis impactos decorrentes da continuação da tendência de queda no número de pacientes foram observados na análise de sensibilidade.

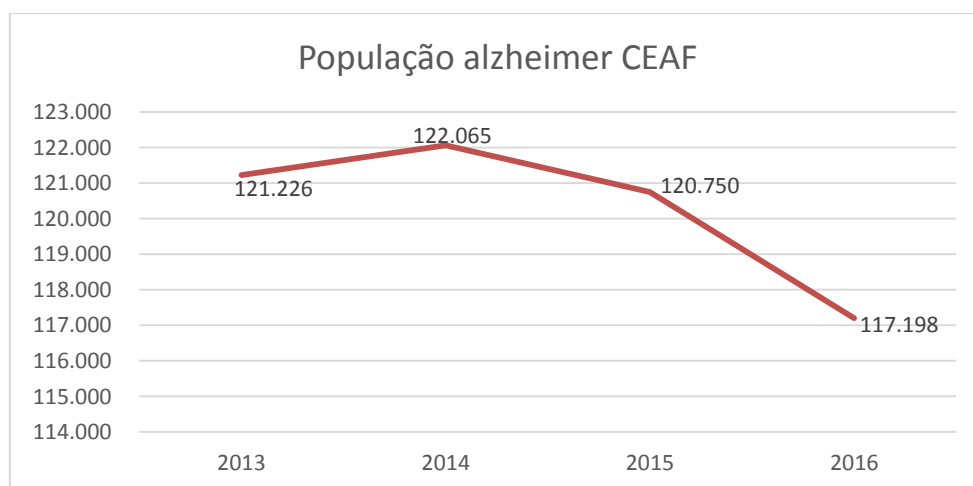


Figura 2 - Quantidade de pacientes na fase moderada da doença recebendo tratamento pelo CEAF, no período de 2013 a 2016.



Na segunda etapa, assumiu-se ainda que o percentual de pacientes com a doença na forma moderada que faria o uso de memantina como terapia combinada aumentaria gradualmente de 20% a 60% nos 5 primeiros anos após a incorporação. Outros percentuais de utilização foram considerados na análise de sensibilidade.

A terceira etapa para a determinação da população elegível foi conduzida da seguinte forma: segundo o atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de doença de Alzheimer, prevê-se apenas a inclusão para tratamento de pacientes classificados nos níveis 1 ou 2 da escala CDR (demência leve ou moderada), e uma possível incorporação de memantina mudaria esse cenário para incluir também pacientes com a forma grave da doença, para os quais esse medicamento seria utilizado em monoterapia. Dessa forma, foi incorporado ao modelo o aumento de 25% na população estimada na primeira etapa para tratamento no intuito de representar o fornecimento do medicamento para os doentes com a forma grave da doença. Outros níveis de aumento da população foram avaliados na análise de sensibilidade. Dessa forma estimou-se a população elegível como apresentado na **Tabela 2**.

Ano	Percentual de uso na doença moderada em relação ao total de 117.198	População doença moderada	População doença grave	População elegível
2018	20%	23.440	29.300	52.739
2019	30%	35.159	29.300	64.459
2020	40%	46.879	29.300	76.179
2021	50%	58.599	29.300	87.899
2022	60%	70.319	29.300	99.618

Tabela 2 – Etapas da estimativa da população elegível

Conforme a indicação proposta para incorporação de memantina, os pacientes com a forma moderada da doença receberiam memantina associada ao tratamento com inibidores de colinesterase, enquanto os pacientes com a forma grave fariam uso de memantina em monoterapia. Portanto, assumiu-se que seriam computados apenas os custos adicionais com a aquisição de memantina e que o consumo dos outros fármacos se manteria igual.



O preço do medicamento utilizado no modelo foi o menor preço praticado no período de 15/05/2016 a 15/05/2017 para a apresentação comprimido de 10mg de acordo com a base Banco de Preços em Saúde (BPS). Na análise de sensibilidade considerou-se também a média ponderada por quantidade no mesmo período, também de acordo com a base BPS.

As **Tabelas 3 a 5** apresentam a variação dos parâmetros utilizados no modelo. Nessas tabelas os valores “alto” e “baixo” se referem à análise de sensibilidade.

Tabela 3 - Aumento da população considerado devido à entrada de pacientes com a forma grave da doença – análise de sensibilidade.

Aumento da população	
Baixo	10%
Caso-base	25%
Alto	50%

Tabela 4 - Percentual de pacientes com a doença moderada a receber a terapia com memantina

Ano	Baixo	Caso-base	Alto
2018	10%	20%	50%
2019	15%	30%	60%
2020	20%	40%	70%
2021	25%	50%	80%
2022	30%	60%	90%

Tabela 5 - Preços encontrados para o comprimido de 10 mg na base BPS entre 15/05/2016 e 15/05/2017

Preço BPS últimos 12 meses (comprimido 10mg)	
Média ponderada	R\$ 0,47
Menor registro	R\$ 0,26





A partir dos dados expostos acima foi possível estimar o impacto orçamentário ao longo dos próximos 5 anos. Na **Tabela 6** se apresentam os resultados referentes ao caso-base, considerando o menor registro de preço encontrado na base BPS e que a população com a forma moderada da doença permaneceria constante a partir de 2016, onde foram observados 117.198 pacientes. Na **Figura 3** apresenta-se um gráfico de tornado referente ao impacto orçamentário total nos próximos 5 anos, considerando os demais valores apresentados nas **Tabelas 3 a 5** e que a população com a forma moderada da doença seguiria, de forma linear, a tendência negativa observada entre 2013 e 2016.

Tabela 6 - Resultados da análise de impacto orçamentário no caso-base

Ano	Impacto orçamentário (R\$)
2018	10.125.379,81
2019	12.375.464,21
2020	14.625.548,61
2021	16.875.633,02
2022	19.125.717,42
Total	73.127.743,07

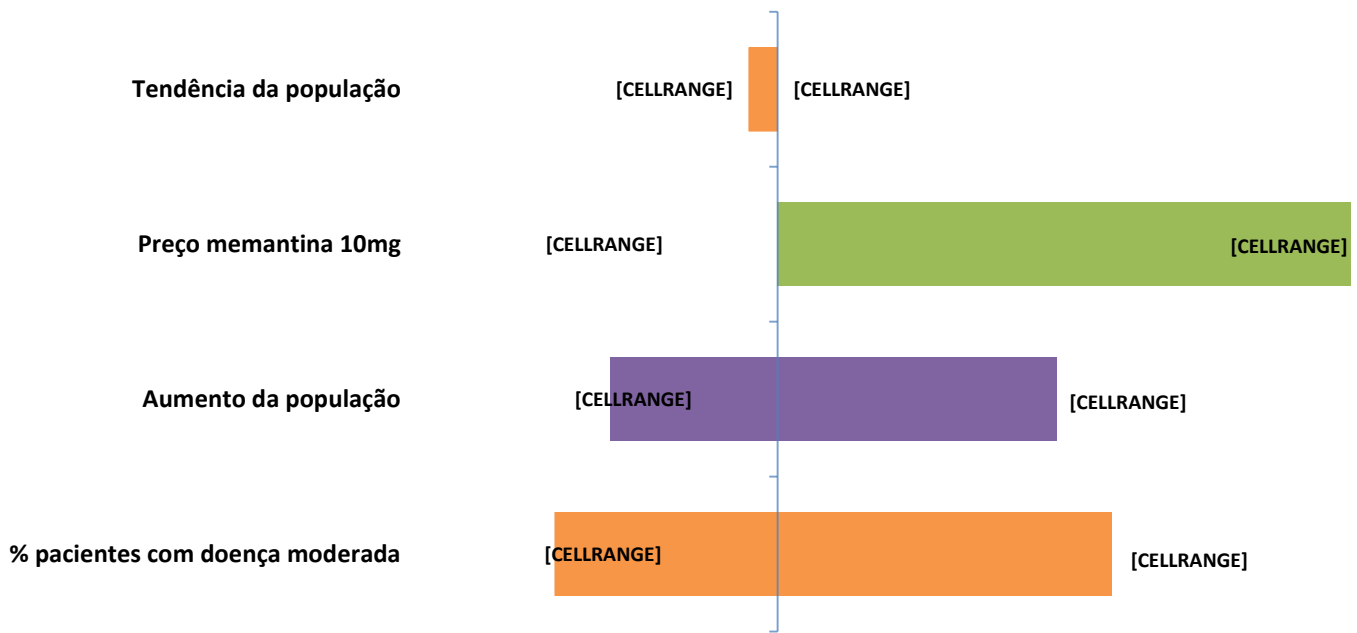


Figura 3 - Gráfico de tornado com resultados da análise de sensibilidade



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sugere-se a incorporação da memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) nos casos de DA moderada, ou seja, classificação pelas escalas de gravidade com CDR de 2 e MEEM de 12 a 19, se escolaridade maior que 4 anos ou MEEM entre 8 e 15, se escolaridade menor ou igual a 4 anos.

Sugere-se o uso de memantina em monoterapia nos casos graves de DA, classificação CDR de 3 e MEEM de 5 a 11, para escolaridade maior que 4 anos ou MEEM de 3 a 7, quando escolaridade menor ou igual a 4 anos, pois apesar do tamanho do efeito ser pequeno, ele é significativo e influencia favoravelmente a qualidade de vida dos doentes e cuidadores.

Não há indicação para memantina na DA leve.

Reavaliações semestrais devem ser realizadas, com aplicação das escalas CDR e MEEM. Não há indicação para manter a memantina quando os escores do MEEM forem menores que 5 para sujeitos com escolaridade maior que 4 anos ou menores que 3 para sujeitos com escolaridade menor ou igual a 4 anos. Nestes casos, a memantina deve ser descontinuada.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Apesar do tamanho do efeito ser pequeno, ele é significativo e influencia favoravelmente a qualidade de vida dos doentes e cuidadores. Assim a CONITEC, em sua 57ª reunião ordinária realizada nos dias 05 e 06 de julho de 2017, recomendou preliminarmente a incorporação no SUS da memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase nos casos moderados e da memantina em monoterapia nos casos graves de Doença de Alzheimer conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.





9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsoi, K. K.; Hirai, H. W.; Chan, J. Y.; Kwok, T. C. Time to Treatment Initiation in People With Alzheimer Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;17(1):24-30.
2. Matsunaga, S. ; Kishi, T. ; lwata, N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123289.
3. Ehret, M. J. ; Chamberlin, K. W. Current Practices in the Treatment of Alzheimer Disease: Where is the Evidence After the Phase III Trials? *Clin Ther.* 2015;37(8):1604-16.
4. Ministério da Saúde SAS. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas - Doença de Alzheimer. 2ª Edição ed. www.saude.gov.br/sas2013. p. 147-56.
5. Jiang, J. ; Jiang, H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurol Sci.* 2015;36(9):1633-41.
6. McShane, R. ; Areosa, S. A. ; Minakaran, N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD003154.
7. Press, D. ; Alexander, M. Treatment of dementia. *UpToDate [Internet].* 2016.
8. Tsoi, K. K. ; Chan, J. Y. ; Leung, N. W. ; Hirai, H. W. ; Wong, S. Y. ; Kwok, T. C. Combination Therapy Showed Limited Superiority Over Monotherapy for Alzheimer Disease: A Meta-analysis of 14 Randomized Trials. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(9):863.e1-8.
9. Wang, J. ; Yu, J. ; Wang, H. ; Meng, X. ; Wang, C. ; Tan, C. et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatric.* 2015;86(1):101-9.
10. Schmidt, R. ; Hofer, E. ; Bouwman, F. H. ; Buerger, K. ; Cordonnier, C. ; Fladby, T. , et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015;22(6):889-98.
11. Matsunaga, S. ; Kishi, T. ; lwata, N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;18(5).
12. Tan, C. C. ; Yu, J. T. ; Wang, H. F. ; Tan, M. S. ; Meng, X. F. ; Wang, C. et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(2):615-31.
13. Farrimond, L. E. ; Roberts, E. ; McShane, R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open.* 2012;2(3).
14. Schneider, L. S. ; Dagerman, K. S. ; Higgins, J. P. ; McShane, R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011;68(8):991-8.
15. Maidment, I. D. ; Fox, C. G. ; Boustani, M. ; Rodriguez, J. ; Brown, R. C. ; Katona, C. L. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2008;42(1):32-8.