



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Instituto de Medicina Social**

**Ione Ayala Gualandi de Oliveira**

**Uso da memantina na doença de Alzheimer grave: análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde**

**Rio de Janeiro**

**2019**

Ione Ayala Gualandi de Oliveira

**Uso da memantina na doença de Alzheimer grave: análise de custo-efetividade  
na perspectiva do Sistema Único de Saúde**

Tese apresentada, como requisito parcial para  
obtenção do título de Doutor, ao Programa de  
Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Rosângela Caetano

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Steffen

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

O48	Oliveira, Ione Ayala Gualandi de
	Uso da memantina na doença de Alzheimer grave: análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde / Ione Ayla Gualandi de Oliveira – 2019. 204 f.
	Orientadora: Rosângela Caetano Coorientador: Ricardo Steffen
	Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.
	1. Doença de Alzheimer – Teses. 2. Avaliação em saúde – Teses. 3. Análise custo-benefício – Teses. 4. Memantina – Uso terapêutico – Teses. 5. Tratamento farmacológico – Teses. 6. Sistema Único de Saúde – Teses. I. Caetano, Rosângela. II. Steffen, Ricardo. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.
	CDU 616.89:615.21

Bibliotecária: Joice Soltosky Cunha – CRB 7 5946

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Ione Ayala Gualandi de Oliveira

**Uso da memantina na doença de Alzheimer grave: análise de custo-efetividade  
na perspectiva do Sistema Único de Saúde**

Tese apresentada, como requisito parcial para  
obtenção do título de Doutor, ao Programa de  
Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 30 de julho de 2019.

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_

Prof.<sup>a</sup> Dra. Rosângela Caetano  
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof.<sup>a</sup> Dra. Sulamis Dain  
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. José Ueleres Braga  
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Rondineli Mendes da Silva  
Fundação Oswaldo Cruz

Prof.<sup>a</sup> Dra. Claudia Cristina de Aguiar Pereira  
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2019

## DEDICATÓRIA

Ao meu companheiro, Felipe Martins Peçanha.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, a Deus e aos amigos espirituais, por me guiar, iluminar e me dar força e conforto para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as adversidades encontradas. Todo este período foi marcado por mudanças importantes na minha vida. E se este trabalho hoje se concretiza, com certeza, foi porque Ele permitiu!

A minha orientadora Rosângela Caetano, por toda atenção, dedicação, empenho, amizade e paciência dispensados a mim ao longo do período de elaboração desta tese. Seu empenho, respeito e dedicação são exemplos dentro da Academia. Obrigada por sua generosidade em compartilhar conhecimento, tempo (muitas vezes fora de seu horário de trabalho) e palavras de conforto nestes últimos anos com os quais convivi com algumas dificuldades de ordem pessoal. Rosângela querida, meu eterno agradecimento!

Ao meu co-orientador, Prof<sup>o</sup> Ricardo Steffen, por aceitar o convite da co-orientação! Seu esforço e dedicação a mim prestados foram essenciais para a condução da tese. Obrigada por sua disponibilidade, preocupação e dedicação!

À prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Claudia Garcia Serpa Osório-de-Castro que gentilmente concedeu parte dos dados de levantamento dos custos utilizados nesta tese. Sua participação, mesmo nos bastidores, contribuiu de forma importante na elaboração deste trabalho.

Às professoras doutoras Claudia Cristina Pereira Aguiar e Márcia Pinto que gentilmente se disponibilizaram para contribuir na verificação da modelo de decisão elaborado neste estudo.

Aos meus queridos pais, aos quais dedico esta tese e que, mesmo à distância, estiveram presentes e prestando seu amor e dedicação irrestrita, não permitindo que as dificuldades atravessadas no mesmo período pudessem impactar na desistência dos sonhos pretendidos.

Ao meu companheiro, Felipe Martins Peçanha, que esteve durante estes quatro anos nos bastidores, torcendo, colaborando, participando, viajando a estudos comigo e permitindo minha ausência em diversos momentos importantes de nossa vida, o meu eterno agradecimento! Sei que sentiu muito a minha falta, mas aceitou minha ausência e colaborou muito para que este trabalho fosse finalizado. Muito obrigada!

Aos meus amigos queridos, Ana Dutra Vieira Paes Leme, Luciene Oliveira Moraes, Ana Gerolis e Tatiana Fontes Ottaiano, pelo apoio, conselhos, compreensão e carinho essenciais ao longo deste processo. Muito obrigada!

Ao meu ex-chefe Valter Luiz da Conceição Gonçalves, coordenador do Curso de Farmácia do UNIFESO, o qual não mediu esforços em ajudar e, muitas vezes, fez mais do que estava em sua gestão, permitindo meu afastamento para concretizar algumas etapas deste trabalho. Serei eternamente grata a você!

Por fim, agradeço a todos os professores e funcionários do IMS/UERJ, instituição que proporcionou uma verdadeira transformação em minha vida. Nestes momentos tão incertos no que se refere à educação pública de qualidade, agradeço imensamente pela oportunidade de frequentar e me formar em uma das mais renomadas universidades do país. Saio da UERJ totalmente diferente de como entrei. Os princípios e os valores aqui adquiridos vão muito além dos conhecimentos técnicos. Agradeço aos professores por toda oportunidade de aprendizado e de convivência e aos funcionários, principalmente representados por Eliete, Simone, Sílvia e Arthur. Todos vocês contribuíram de forma essencial nesta caminhada até aqui.

Somente quando o poder da inteligência for banhado pelo poder moral e ético é que conseguiremos atingir um mundo mais justo e mais de acordo com o bem comum, pois os que governam propiciarão sob todos os meios possíveis, a felicidade da maioria.

*Sérgio Biagi Gregório*



## RESUMO

OLIVEIRA, Ione Ayala Gualandi de. *Uso da memantina na doença de Alzheimer grave: análise de custo-efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde*. 2019. 204f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A Doença de Alzheimer (DA) representa a causa mais comum de demência, sendo uma doença neurodegenerativa progressiva e incurável, expressa por uma diversidade de sintomas neuropsiquiátricos. É a principal responsável pelas taxas de mortalidade e de dependência funcional entre os idosos, representando um impacto econômico importante para as famílias e sistemas universais de saúde. Apesar da literatura observar que os efeitos da memantina na DA são pequenos, o fármaco foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) em 2017. No entanto, ao contrário do preconizado pela normativa legal acerca da incorporação de tecnologias no SUS, este processo não foi acompanhado de uma avaliação econômica completa que demonstrasse a custo-efetividade deste fármaco. Este estudo examinou a custo-utilidade da memantina para a DA grave em comparação a nenhum tratamento farmacológico específico, sob a perspectiva do SUS como financiador da assistência. Foi conduzida uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica que usaram a memantina isolada ou combinada com donepezil para a DA moderada a grave. A revisão permitiu conhecer o estado da arte das avaliações econômicas e possibilitou levantar aspectos gerais relacionados às modelagens utilizadas nos estudos de forma a auxiliar na construção do modelo de decisão analítico conduzido no estudo de custo-efetividade. Foi construído um modelo de Markov para modelar a progressão da doença com base nos estados de gravidade da DA (leve, moderado e grave), definidos pelo Mini- Exame do Estado Mental (MEEM), acrescidos do estado morto. Foram considerados ciclos de 1 ano e o horizonte temporal adotado foi de 5 anos. Os custos da memantina foram considerados por 2 anos, porém os efeitos observados apenas ao longo do primeiro ano. Custos e benefícios foram descontados em 5%. Comparado com nenhum tratamento específico, a memantina representou um aumento nos custos do cuidado e nos ganhos obtidos em QALY. Os pacientes que usaram memantina tiveram um ganho de 3,080 QALY ao longo dos 5 anos simulados a um custo incremental de R\$ 351.500,00 em valores já descontados, resultando em uma RCEI de R\$ 114.205,75 por QALY, para o caso de referência. Os resultados encontrados são de difícil comparação com estudos realizados fora do país. Desta forma, sua incorporação não seria justificada no contexto nacional, dados seus custos elevados e um benefício pequeno e circunscrito ao tempo.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Revisão sistemática. Avaliação econômica. Memantina.

## ABSTRACT

OLIVEIRA, Ione Ayala Gualandi de. *Use of memantine in severe Alzheimer's disease: a cost-effectiveness analysis from the perspective of the Brazilian Health System*. 2019. 204f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Alzheimer's disease (AD) represents the most common cause of dementia, being a progressive and incurable neurodegenerative disease, expressed by a variety of neuropsychiatric symptoms. It is the main responsible for mortality rates and functional dependence among the elderly, representing an economic impact important for families and universal health systems. Although the literature observes that the effects of memantine on AD are small, the drug was incorporated into the Brazilian Health System in 2017. However, contrary to the legal norm regarding the incorporation of technologies in SUS, this process was not accompanied by an economic evaluation that would demonstrate the cost-effectiveness of this drug. This study examined the cost-utility of memantine for severe AD compared to no specific pharmacological treatment, from the perspective of the SUS as a care funder. A systematic review of economic evaluation studies using memantine alone or in combination with donepezil for moderate to severe AD has been conducted. The review allowed to know the state of the art of economic evaluations and made it possible to raise general aspects related to the modeling used in the studies to assist in the construction of the analytical decision model conducted in the cost-effectiveness study. A Markov model was constructed to model the progression of AD based on the severity states of AD (mild, moderate and severe), defined by the MEEM, plus the dead state. Cycles of 1 year were considered and the adopted time horizon was 5 years. The costs of memantine were considered for 2 years, but the effects observed only during the first year. Costs and benefits were discounted at 5%. Compared with no specific treatment, memantine represented an increase in care costs and gains in QALY. Patients who used memantine had a gain 3,080 QALY over the simulated 5 years at an incremental cost of \$ 351.500,00 and an ICER of \$ 114.205,75 in amounts already discounted for the reference case. The results found are difficult to compare with studies conducted outside the country. If the cost-effectiveness threshold adopted in Brazil was previously recommended by the WHO, memantine would be considered a non-cost-effective technology based on the analysis of the reference case. In this way, its incorporation would not be justified in the national context, given its high costs and a small benefit and circumscribed to the time.

Keywords: Alzheimer's disease. Systematic review. Economic evaluation. Memantine.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1–	Neurônio saudável (A) e neurônio intrínseco em um portador de DA (B).....	20
Figura 2 –	Caminhos de processamento da Proteína Precursora Amilóide (APP).....	22
Figura 3 –	Funções da apoE no cérebro.....	25
Figura 4 –	Crescimento estimado do número de pessoas com demência em países de baixa, média e alta renda, 2015-2050.....	28
Figura 5 –	Declínio cognitivo na Doença de Alzheimer ao longo do tempo.....	33
Figura 6 –	Transmissão de acetilcolina nas sinapses.....	41
Figura 7 –	Estrutura química dos inibidores da acetilcolinesterase aprovados para tratamento da DA.....	45
Figura 8 –	Estrutura química da memantina.....	46
Figura 9 –	Linha do tempo com as principais alterações ocorridas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Alzheimer, 2002-2017.....	54
Figura 10–	Curva do ciclo de vida das tecnologias médicas.....	59
Figura 11–	Parâmetros a serem considerados em uma ATS abrangente.....	60
Figura 12–	Características gerais das avaliações econômicas em saúde.....	61
Figura 13–	Plano de Custo efetividade.....	64
Figura 14–	Exemplo hipotético de modelo de Markov.....	67
Figura 15–	Estratégias sob comparação para Doença de Alzheimer grave.....	87
Figura 16–	Modelo de Markov para a progressão da Doença de Alzheimer.....	90

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estudos incluídos na revisão sistemática de Boff e colaboradores (2015) acerca da prevalência das demências no Brasil.....	29
Quadro 2 – Principais diferenças nos critérios diagnósticos da Doença de Alzheimer para os anos de 1984 e 2011.....	35
Quadro 3 – Critérios de diagnóstico estabelecidos para a Doença de Alzheimer pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de 2017.....	37
Quadro 4 – Características farmacológicas dos inibidores da colinesterase.....	42
Quadro 5 – Critérios clínicos e descrições relacionadas.....	76
Quadro 6 – Estratégia de busca dos artigos primários nas bases de dados MEDLINE (via PUBMED) .....	78
Quadro 7 – Estratégia de busca dos artigos primários nas bases de dados da EMBASE.....	79
Quadro 8 – Critérios de elegibilidade dos estudos de avaliação econômica incluídos na revisão sistemática.....	79
Quadro 9 – Parâmetros clínico-epidemiológicos utilizados no modelo.....	97

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Análise de Custo-Efetividade
AchE	Acetilcolinesterase
ADAS-Cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale</i>
ADCS- ADL	<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living</i>
ADRDA	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
AE	Avaliação Econômica
ALT	Alanina aminotransferase
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ApoE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora amilóide
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
A $\beta$	Beta amilóide
BuChE	Butirilcolinesterase
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFM	Conselho Federal de Medicina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
COPPE	Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa em Engenharia
DA	Doença de Alzheimer
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
e-SIC	Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

FDG	F-fluoro-2-desoxi-D-glicose
IchE	Colinesterase
LAI	Lei de Acesso à Informação
LME	Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
NFT	Novelos neurofibrilares
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NINCDS	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDP	Parceria de Desenvolvimento Produtivo
PET	Tomografia de Emissão de pósitrons
PIB	Produto Interno Bruto
PLA 2	Fosfolipase A2
QALY	Quality-adjusted life-year
RCEI	Razão de Custo-efetividade incremental
RS	Revisão Sistemática
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços
SIB	Severe Impairment Battery
SIGTAP	Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SMD	Médias padronizadas
Tau	Proteína associada aos microtúbulos
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UI	Unidades Internacionais

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
1	<b>A DOENÇA DE ALZHEIMER</b> .....	19
1.1	<b>Doença de Alzheimer</b> .....	19
1.1.1	<u>Fisiopatologia da Doença de Alzheimer</u> .....	19
1.1.2	<u>Fatores de risco, genéticos e protetores associados com a Doença de Alzheimer</u> .....	23
1.1.3	<u>Epidemiologia da Doença de Alzheimer</u> .....	27
1.1.4	<u>Impacto Econômico da Doença de Alzheimer</u> .....	30
1.1.5	<u>Diagnóstico e manifestações clínicas da Doença de Alzheimer</u> .....	32
1.2	<b>Estratégias terapêuticas para tratamento e manuseio dos pacientes com Doença de Alzheimer: tratamento farmacológico e não farmacológico</b> .....	40
1.2.1	<u>Inibidores da acetilcolinesterase</u> .....	41
1.2.2	<u>Memantina</u> .....	45
1.2.3	<u>Outros tratamentos farmacológicos para a Doença de Alzheimer</u> .....	49
1.2.4	<u>Tratamento da Doença de Alzheimer no Sistema Único de Saúde</u> .....	50
2	<b>AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE COMO FERRAMENTA DE APOIO AO PROCESSO DECISÓRIO</b> .....	56
2.1	<b>Avaliações de tecnologias em saúde: definições importantes</b> .....	57
2.2	<b>Avaliações econômicas em saúde</b> .....	60
2.2.1	<u>Tipos de avaliação econômica</u> .....	62
2.2.2	<u>A análise de custo-efetividade</u> .....	63
2.2.3	<u>Modelo de decisão analítico</u> .....	65
2.3	<b>Avaliações econômicas relacionadas ao tratamento da doença de Alzheimer com memantina</b> .....	69
3	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	72

4	<b>OBJETIVOS</b> .....	74
4.1	<b>Objetivo geral</b> .....	74
4.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	74
5	<b>CAMINHOS METODOLÓGICOS</b> .....	75
5.1	<b>Revisão sistemática de estudos econômicos do uso da memantina para a Doença de Alzheimer moderada a grave</b> .....	75
5.1.1	<u>Questão norteadora</u> .....	76
5.1.2	<u>Busca e seleção dos artigos na literatura</u> .....	76
5.1.3	<u>Extração de dados</u> .....	80
5.1.4	<u>Avaliação da qualidade metodológica</u> .....	82
5.1.5	<u>Análise dos dados</u> .....	83
5.2	<b>Revisão sobre as práticas clínicas e monitoramento da moderada a grave</b> .....	83
5.3	<b>Estudo de custo-efetividade</b> .....	85
5.3.1	<u>Tipo de Estudo</u> .....	85
5.3.2	<u>População de referência</u> .....	86
5.3.3	<u>Estratégias sob comparação</u> .....	87
5.3.4	<u>Medida de efetividade</u> .....	88
5.3.5	<u>Horizonte temporal</u> .....	88
5.3.6	<u>Estrutura do modelo</u> .....	88
5.3.7	<u>Condutas clínicas consideradas no modelo</u> .....	90
5.3.8	<u>Parâmetros clínico-epidemiológicos</u> .....	93
5.3.9	<u>Custos</u> .....	100
5.3.10	<u>Desconto</u> .....	102
5.3.11	<u>Cálculo da RCEI</u> .....	103
5.3.12	<u>Análises de sensibilidade</u> .....	103
5.4	<b>Aspectos éticos</b> .....	104
6	<b>RESULTADOS</b> .....	105
6.1	<b>Revisão sistemática de avaliações econômicas acerca do uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil para a doença de Alzheimer moderada a grave (artigo)</b> .....	106



6.2	<b>Incorporação da memantina para o tratamento da Doença de Alzheimer grave: um estudo de custo efetividade na perspectiva do Sistema Único de Saúde (manuscrito).....</b>	129
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	158
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	164
	<b>APÊNDICE A</b> - Protocolo da Revisão Sistemática de estudos econômicos do uso da memantina isolada ou combinada com donepezil para o tratamento da Doença de Alzheimer moderada-grave.....	180
	<b>APÊNDICE B</b> - Solicitação submetida através do Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão.....	196
	<b>ANEXO A</b> - Protocolo de Revisão Sistemática submetido ao PROSPERO.....	198
	<b>ANEXO B</b> - Modelo de Markov construído no TreeAge Pro Healthcare 2017.....	203
	<b>ANEXO C</b> - Autorização para inclusão de artigo em tese.....	204

## INTRODUÇÃO

Esta tese teve por objeto a realização de uma análise de custo-efetividade do tratamento farmacológico com memantina para a Doença de Alzheimer moderada a grave, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) como financiador da assistência.

A Doença de Alzheimer (DA) representa um grave problema de saúde pública, sendo a principal causa de declínio cognitivo em adultos, especialmente em idosos, e representando a maior causa de demência (aproximadamente 70% dos casos). É caracterizada por uma enfermidade incurável, que apresenta distúrbio progressivo da memória e de outras funções cognitivas, comportamentais e que afetam as habilidades funcionais da vida diária, como lazer, trabalho e vida social (FORLENZA, 2005).

Estima-se que a DA afete cerca de 25 milhões de pessoas em todo o mundo (GUTIERREZ et al., 2014) e, no Brasil, a DA é a principal causa de demência (BOFF et al., 2015).

A prevalência da doença está intimamente ligada à idade, com estudos sinalizando que a prevalência passa de 0,7% aos 60-64 anos para cerca de 40% nos grupos etários de 90 a 95 anos (BRASIL, 2013). Quanto à prevalência por gravidade da doença, que define as estratégias farmacológicas a serem utilizadas, os estudos são escassos, mas há evidências de que a grande maioria dos casos (60-74%) é de DA leve a moderada (LOVEMAN et al., 2006). Metanálise de Prince e colaboradores (2013) refere uma prevalência das demências padronizada por idade variando entre 5% e 7% nos maiores de 60 anos, sendo mais elevada na América Latina. Revisão sistemática realizada por Boff e colaboradores (2015) sobre a prevalência de demência no Brasil, aponta a DA como a principal causa de demência no país.

Esses aspectos são importantes no contexto nacional porque o processo de envelhecimento da população brasileira está ocorrendo de forma extremamente rápida, diferente dos países desenvolvidos, que fizeram esta transição demográfica de forma mais equilibrada. Dados oficiais estimam que, em 2030, a população idosa

no Brasil deverá ser de aproximadamente 41,6 milhões e que, em 2060, 1 em cada 3 brasileiros possuirá mais de 60 anos (ALVES, 2014).

Estes dados epidemiológicos tornam a magnitude do problema ainda mais alarmante, visto asobrecarga aos pacientes, aos cuidadores e à saúde pública eoaumento substancial nos custos diretos e indiretos que envolvem a DA, representados principalmente pelos gastos com serviços médicos e tratamentos ou, ainda, pela institucionalização dos pacientes acometidos (CASTRO et al., 2010).

Na atualidade, não existe ainda terapia curativa ou fármacos que alterem efetivamente a evolução e progressão da doença, apesar de grandes avanços em pesquisas básicas e clínicas (ENGELHARDT et al., 2005). Os tratamentos farmacológicos disponíveis baseiam-se principalmente em estratégias que melhoram o estado funcional e cognitivo dos portadores da DA, atenuando os sintomas e retardando a institucionalização do paciente ou a necessidade de cuidador específico. Como o distúrbio neuroquímico mais marcante na DA é uma deficiência de acetilcolina, a ampliação da transmissão colinérgica representa a base do seu tratamento.

Embora os anticolinesterásicos estejam disponíveis no SUS desde 2002, só mais recentemente, em novembro de 2017, a memantina, um antagonista dos canais NMDA (N-metil-D-aspartato), foi incorporado ao SUS e, no ano seguinte, aoProtocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para a DA no Brasil (BRASIL, 2018).Mesmo antes de sua incorporação, o medicamento memantina já era comprado pelo SUS, seja pelo próprio Ministério da Saúde, motivado por demandas judiciais, ou mesmo por outros Ministérios e pelos estados (COSTA, 2016).

As evidências acerca de sua eficácia são controversas, embora alguns estudos sugiram que a memantina, isolada ou combinada com um anticolinesterásico, tenha eficácia, ainda que pequena, na redução dos sintomas de agitação e agressão apresentados pelo portador de DA moderada a grave, com retardo no declínio cognitivo destes pacientes (ATRI et al., 2015; BALLARD et al., 2009).

Revisão sistemática de estudos de custo-efetividade realizados no contexto internacional mostrou que existem evidências de eficiência no uso deste medicamento no tratamento DA grave-moderada, representado por ganhos em termos de anos de vida ajustados por qualidade (EBRAHEM; OREMUS, 2018).

Em 2017, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) tornou pública a decisão de incorporar a memantina para a doença de Alzheimer, seja associada com outros anticolinesterásicos para a DA moderada ou em uso isolado para a DA grave, tornada oficial pela Portaria nº 49, de 8 de novembro de 2017 (BRASIL, 2017e). Ainda no mesmo mês, foi publicado o novo PCDT para a doença de Alzheimer, orientando o uso, as condutas e o monitoramento de pacientes com DA, incluindo agora a DA grave e o uso da memantina nos casos supracitados (BRASIL, 2017f).

A Lei nº 12.401 de 2011 e a Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde (PNGTS) reforçam a necessidade de que as decisões relativas à incorporação, alteração ou exclusão de novas tecnologias no SUS estejam baseadas em não apenas em evidências científicas de segurança e eficácia, mas em avaliações econômicas (AE), incluindo análises de custo-efetividade. Embora a avaliação de impacto orçamentário tenha sido realizada e apresentada no relatório final de incorporação acima citado (BRASIL, 2017e), nenhum estudo de custo-efetividade da memantina para a DA foi realizado, desconhecendo-se se essa introdução representou ganhos de eficiência para o sistema.

Os elementos acima citados motivaram a análise de custo-efetividade realizada nesta tese.

Esta tese está estruturada da seguinte maneira. Após esta introdução, o capítulo 1 apresenta a contextualização teórica do campo do estudo, onde são trazidos aspectos gerais e específicos que norteiam os principais cuidados relacionados à DA. No capítulo seguinte, é trazida uma breve discussão do campo metodológico deste trabalho, dando ênfase especial às avaliações econômicas. Na sequência, são apresentados a justificativa de sua realização e os objetivos propostos. A tese foi estruturada em cima de dois caminhos metodológicos complementares, compostos da realização de uma revisão sistemática sobre as avaliações econômicas relacionadas ao uso da memantina na DA grave e ao estudo de custo-efetividade propriamente dito. Os resultados dessas estratégias metodológicas são apresentados na forma de dois artigos. Considerações finais fecham a tese em questão.

## **1 A DOENÇA DE ALZHEIMER**

A demência é uma síndrome clínica caracterizada por um grupo específico de sintomas, os quais possuem um conjunto variado de fatores causais. Dentre os sintomas que a define estão as dificuldades relacionadas à memória, fala, capacidade viso-espaciais e resolução de problemas, além do comprometimento da habilidade pessoal de desempenho das atividades diárias (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2017). As causas mais comuns de demência são a DA, a demência vascular, o alcoolismo, doença de Parkinson e a intoxicação por alguns medicamentos. Dentre suas causas menos comuns listam-se as deficiências de vitaminas (tiamina, B12 e ácido nicotínico), endocrinopatias, neoplasias, doenças degenerativas (por exemplo, demência com corpúsculos de Lewy), infecções crônicas como a neurosífilis, e distúrbios tóxicos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2017; LONGO et al., 2013).

As demências afetam cerca de 5,6% de pessoas acima dos 65 anos de idade, sendo a DA a principal responsável por estes casos. Com o aumento da expectativa de vida, acredita-se que o número de pessoas com demência dobre nos próximos 30 anos (HORT et al.; 2010).

### **1.1 Doença de Alzheimer**

#### **1.1.1 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer**

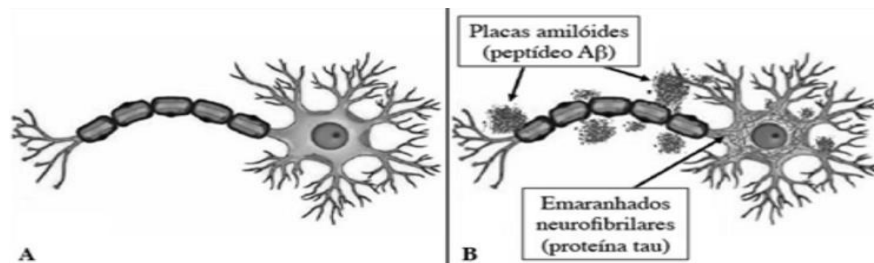
A DA foi descrita pela primeira vez em 1907, pelo médico psiquiatra clínico e neuroanatomista alemão Alois Alzheimer, que acompanhou e investigou o caso da paciente Auguste Deter, de 50 anos de idade, que apresentou uma síndrome paranoide não tratável, com evolução rápida de sintomas, incluindo distúrbios do sono e memória, agressividade, problemas de linguagem, choro e confusão progressiva (HIPPIUS, 2003). Alzheimer avaliou o cérebro desta paciente após sua

morte e identificou muitos “aglomerados” (agora denominadas placas amiloides) e “pacotes emaranhados” (tau) de fibras (NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2016).

A fisiopatologia da DA está relacionada com a injúria e morte dos neurônios, a qual se inicia na região do hipocampo relacionada com a memória e o aprendizado e se estende por todo o cérebro, afetando de forma importante as funções cognitivas (DUTHEY, 2013; SERENIKI, 2008). A doença de Alzheimer se caracteriza, em termos anatomopatológicos, pelas placas senis e pelo acúmulo de filamentos anormais da proteína tau, formando os emaranhados ou novelos neurofibrilares (NFT)— associados à perda neuronal e sináptica, ativação da glia e ao processo inflamatório —os quais representam o critério diagnóstico desta doença (CAVALCANTI; ENGELHARD, 2012).

Tau é uma proteína solúvel com função de estabilizar os microtúbulos neuronais. No entanto, ao ser hiperfosforilada, sofre uma alteração em sua conformação, tornando-se insolúvel e formando filamentos helicoidais (MERAZ-RIOS et al.; 2010). Apesar do mecanismo etiopatogênico da DA não estar completamente esclarecido, existem diferentes mecanismos que apontam para a deposição de amiloide e os emaranhados neurofibrilares no neurônio como origem da principal forma de sua apresentação (PEÇANHA; NERI, 2007). A figura 1 esquematiza um neurônio saudável e um neurônio específico de um paciente com DA.

Figura 1– Neurônio saudável (A) e neurônio intrínseco em um portador de DA (B)



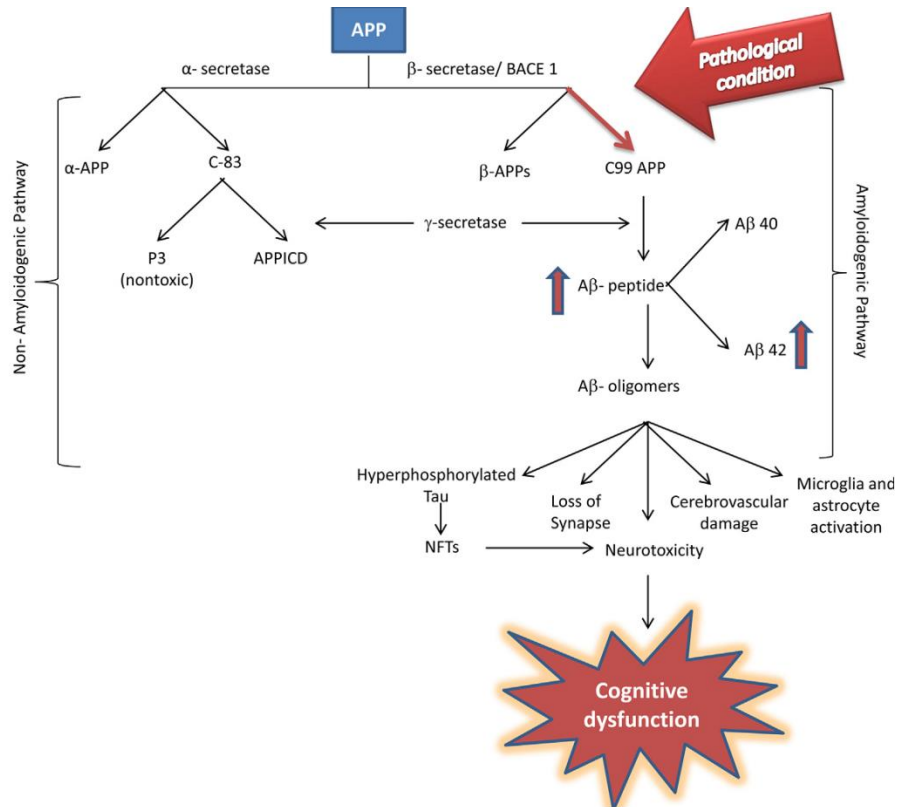
Fonte: FALCO, 2016; p.65.

Diferentes hipóteses têm sido levantadas acerca da base molecular da DA: a da cascata amiloide, a colinérgica, a metálica, aglutamatérgica, a diabética e a oligomérica (FALCO, 2016). Na hipótese da cascata amiloide, pressupostomais

aceito para a patogênese da DA, o processo de neurodegeneração se inicia a partir da clivagem proteolítica da proteína precursora amilóide (APP)—cuja função ainda é desconhecida—pelas enzimas  $\alpha$ -secretase,  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase, originando fragmentos de A $\beta$  de diferentes tamanhos. Uma destas frações, o A $\beta_{1-42}$  possui ação fundamental como agente amiloidogênico, originando protofibrilas, fibrilase placas insolúveis. Este fenômeno resulta em um desequilíbrio entre a produção e o *clearance* do peptídeo A $\beta$ , causando sua agregação e deposição em placas senis difusas. O peptídeo A $\beta$  e/ou os produtos da clivagem de sua proteína precursora (APP) são neurotóxicos e podem levar à formação destas placas e à morte celular. O peptídeo A $\beta$  é composto por 39-42 aminoácidos e é resultado da digestão da APP e possui função importante relacionada à neuroplasticidade. O gene que codifica a APP está no cromossoma 21. Alguns estudos sugerem relação da Síndrome de Down com uma predisposição ao acúmulo precoce de A $\beta$  e o aparecimento da DA (KUMAR et al., 2014; SERENIKI, 2008; PEÇANHA; NERI, 2007).

Os oligômeros A $\beta_{42}$  são produzidos pelos neurônios e estão associados a danos oxidativos e à hiperfosforilação da proteína tau, resultando em toxicidade nas sinapses e na mitocôndria. A ativação de resposta inflamatória pela micróglia estimula uma maior produção de oligômeros A $\beta_{42}$ . Os agregados de oligômeros estão associados à degeneração neuronal e vascular em cérebros de pacientes com DA (FALCO, 2016; KUMAR et al., 2014). A Figura 2 ilustra este processo.

Figura 2– Caminhos de processamento da Proteína Precursora Amilóide (APP)



Legenda: APP—proteína precursora amilóide; Aβ — peptídeo β-amiloide; NFTs—novelos neurofibrilares

Fonte: KUMAR et al., 2016; p.3

Por outro lado, a hipótese colinérgica, que representa o pressuposto mais antigo sobre a DA, considera que a disfunção que se processa no sistema colinérgico é suficiente para produzir uma deficiência de memória. Estudos evidenciaram que cérebros de pacientes com DA apresentaram degeneração dos neurônios colinérgicos, ocorrendo também uma diminuição de seus marcadores, com a colina acetiltransferase— enzima responsável pela síntese de acetilcolina — e a acetilcolinesterase apresentando atividade reduzida no córtex cerebral de pacientes portadores da doença de Alzheimer (FALCO, 2016; SERENIKI, 2008).

Em uma boa parte das células, a fosfolipase A2 (PLA2) colabora com a liberação de ácido araquidônico, o que é essencial para a síntese de mediadores da resposta inflamatória. A fosfatidilcolina é um substrato da PLA2 e a redução de sua atividade pode produzir declínio no catabolismo da fosfatidilcolina, reduzindo a quantidade de colina disponível para síntese de acetilcolina, interferindo diretamente



na deficiência colinérgica observada em pacientes com DA (SERENIKI, 2008). A atividade diminuída da acetilcolinesterase nestes casos está associada à perda das sinapses e, possivelmente, ocorre no início da demência, antes da deposição das placas amiloides e dos NFT (PEREIRA, 2013).

As hipóteses aqui apresentadas não esgotam os detalhes e existem outros pressupostos de compreensão da base molecular da DA. Vários aspectos ainda necessitam de melhor entendimento, existindo novas áreas de pesquisa que vislumbram a possibilidade de adotarem biomarcadores sensíveis e específicos para detecção precoce da DA, auxiliando, portanto, em seu diagnóstico (TORRES, 2012).

### 1.1.2 Fatores de risco, genéticos e protetores associados com a Doença de Alzheimer

O principal fator de risco associado à demência e, também, à DA é representado pelo envelhecimento. Após os 65 anos, o risco de desenvolvimento da DA aumenta de forma importante, podendo dobrar a cada cinco anos, sendo mais comum nas mulheres (ABRAZ, 2017; GONÇALVES, 2012; STARLING, 2012). No entanto, alguns estudos apontam outras condições relacionadas com o desenvolvimento da DA que envolvem o estilo de vida, sendo estes condicionantes de característica modificável, como o sedentarismo, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, obesidade, doença cardíaca coronariana, e tabagismo.

Adicionalmente, alguns autores apontam para alguns fatores de risco ainda questionáveis na literatura, como o trauma cranioencefálico, o sexo feminino (constatado em diversos estudos, porém sofrendo interferências relativas à maior longevidade feminina e menor índice de escolaridade), a etnia caucasiana e o alumínio (STARLING, 2012; APRAHAMIAN et al., 2009).

Segundo Wang (2006), indivíduos que não praticam atividade física também possuem maior risco de apresentar a DA no futuro. Alguns trabalhos associam a prática de exercícios físicos — três vezes na semana ou mais, com duração de no mínimo 15 minutos — com a plasticidade sináptica e redução da incidência de DA,

bem como um atraso no aparecimento daqueles pacientes que a realizam (LARSON, 2006).

Estudo epidemiológico elaborado por Herrera Júnior na cidade de Catanduva (1998) detectou uma relação inversamente proporcional entre a prevalência da DA e o nível de escolaridade. Pacientes com 10 anos ou mais de escolaridade apresentavam prevalência da DA em 3,5%, enquanto pacientes analfabetos possuíam prevalência de 12,2%. A baixa função cognitiva está associada ao risco elevado para DA, independente da escolaridade (CUMMINGS, 1998).

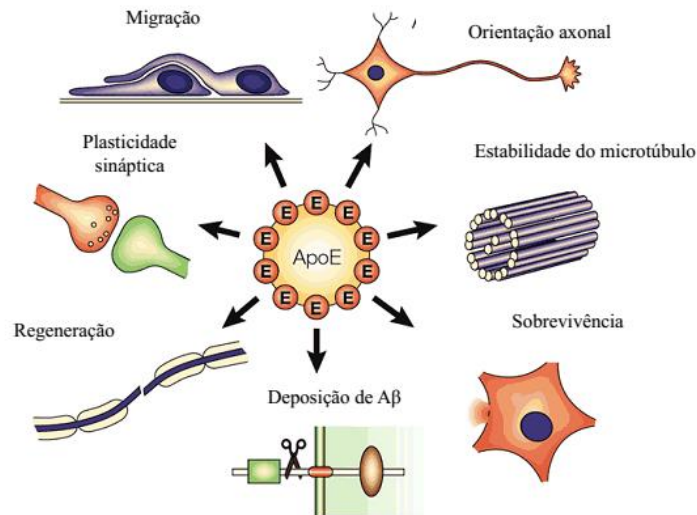
A história familiar também representa um fator de risco para a DA e sugere uma origem genética. Parentes de primeiro grau de pacientes portadores da DA possuem um risco de 2 a 4 vezes maior de desenvolver a doença, comparados com aqueles que não possuem histórico familiar (CUMMINGS, 1998). No entanto, a herança autossômica dominante ocorre em apenas 5% dos pacientes com DA. Estudo elaborado por Nee e colaboradores (1987) mostrou que gêmeos idênticos apresentam concordância para Alzheimer em cerca de 40%, sugerindo que, etiologicamente, a DA não pode ser representada por um único gene autossômico dominante.

Investigações de famílias com Doença de Alzheimer Familiar (DAF) propiciaram a descoberta de genes envolvidos com a DA. Considerando as possíveis interferências genéticas no desenvolvimento da DA, mutações envolvendo três tipos de genes diferentes foram identificadas como causas da DA autossômica dominante de início precoce (antes dos 65 anos de idade), a saber: o gene *APP*, localizado no cromossomo 21, que codifica a proteína precursora amiloide –  $\beta$ ; e *PSEN* (localizado no cromossomo 14) e *PSEN2* (no cromossomo 1), que codificam as proteínas presenilinas 1 e 2, respectivamente. Estes três genes estão envolvidos diretamente com o aumento da produção dos peptídeos amiloides  $\beta$  (LONGO et al., 2013; GOODMAN; GILMAN, 2012).

Os casos autossômicos da DA são raros. No entanto, existe um componente genético (genes com alelos que aumentam o risco para DA) importante na forma mais comum e esporádica de apresentação da doença e que tem início mais tardio. Entre estes, o mais importante já documentado é o polimorfismo da *APOE*, que codifica a proteína responsável pelo transporte de lipídeos - incluindo o transporte de colesterol para os neurônios, colaborando no processo de manutenção das membranas e mielina - conhecida como ApoE ou Apolipoproteína E. A apoE é

sintetizada no fígado, sendo de fundamental importância no cérebro, onde está envolvida com uma série de funções específicas (Figura 3).

Figura 3– Funções da apoE no cérebro



Fonte: SANTOS, 2016; p.37.

Nos seres humanos, a ApoE se encontra em alelos diferentes, representados por três alelos polimórficos ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ ) que originam seis genótipos diferentes. O alelo  $\epsilon 4$  – presente no cromossomo 19 - é encontrado em 40% dos pacientes com DA (MOLARI, 2011). Este alelo codifica uma apoproteína E diferente e menos eficaz, interferindo no aumento da formação de placas neuríticas e no déficit colinérgico observado na DA, através do aumento da deposição de A $\beta$  40 (APRAHAMIAN et al.,2009; CUMMINGS, 1998).

Indivíduos que herdaram o alelo do APOE possuem risco três vezes maior de desenvolver a DA. Apesar destes indivíduos serem representados por cerca de 25% da população geral, eles compõem aproximadamente 50% de todos os casos de DA (GOODMAN; GILMAN, 2012). Os mecanismos exatos através dos quais o alelo  $\epsilon 4$  confere aumento do risco para a DA não está completamente elucidado, apesar de existirem algumas hipóteses para explicar o encadeamento destas possibilidades. A substituição de cisteína por arginina na apoE 4 pode minimizar a especificidade da proteína em reduzir o estresse oxidativo. Além disso, as variações de apoE podem afetar o transporte de colesterol e interferir na amiloidose. Estudos apontam que fragmentos da apoE podem se acumular na mitocôndria afetando sua função,

contribuindo para o estresse oxidativo, com a amiloidose e com a fosforilação da proteína tau (SWERDLOW, 2007). Contudo, muitos pacientes portadores de DA não possuem este alelo e portadores deste mesmo alelo  $\epsilon 4$  podem nunca apresentar a DA (LONGO et al., 2013).

Por outro lado, algumas substâncias foram identificadas na literatura, através de estudos observacionais, como potencialmente protetoras contra a DA (APRAHAMIAN et al., 2009).

O estrogênio pode apresentar efeito neurotrófico, aumentando a síntese de acetilcolina, por intermédio do aumento da enzima acetilcolinesterase. Segundo Birge (1997), o estrogênio pode atuar na preservação das células neuronais e reparando possivelmente os danos derivados do processo de doença, *in vivo* e *in vitro* (SIMPKINS et al., 2009). No entanto, o hormônio não está associado à melhora cognitiva em mulheres com DA até o presente momento (APRAHAMIAN et al., 2009).

Adicionalmente, alguns trabalhos apontam que o uso de vitamina E em altas doses está associado à melhora clínica e menor institucionalização dos pacientes com DA moderada. Ensaio clínico conduzido por Disken e colaboradores (2014) avaliou o uso da vitamina E em dose diária de 2000 UI em pacientes com DA leve a moderada e concluiu que o uso de alfa tocoferol produz benefícios a estes pacientes ao diminuir o declínio funcional e o impacto ao cuidador.

Por fim, existem evidências na literatura que corroboram o uso de estatinas na prevenção da DA, pois acredita-se que o aumento de colesterol está associado com o aumento do risco para desenvolvimento da doença. Porém, existe a necessidade de estudos futuros, especialmente em pacientes portadoras de DA leve, os quais possuem maiores chances de modificar o processo da doença (SHEPARDSON et al., 2011). Pacientes sem DA usuários de estatinas apresentaram menos placas amiloides que os não usuários de fármacos deste grupo farmacológico em necropsias realizadas com 110 pacientes. No entanto, ainda existem controvérsias e muitas discussões acerca destas afirmações (MCGUINESS, 2010).

### 1.1.3 Epidemiologia da Doença de Alzheimer

Metanálise de Prince e colaboradores (2013) refere que a prevalência das demências, padronizada por idade, varia entre 5% e 7% nos maiores de 60 anos, sendo mais elevada na América Latina.

A DA representa o tipo mais comum de demência, contribuindo com cerca de 60% a 70% dos casos destes quadros demenciais, tanto em homens como em mulheres (OMS, 2015). Estima-se que a DA afete cerca de 25 milhões de pessoas em todo o mundo (GUTIERREZ et al., 2014) e, segundo a *EuropeCollaborationonDementia*, existem cerca de 8,45 milhões de pessoas com DA na Europa. Apenas no Reino Unido, acredita-se que cerca de 5% da população acima de 65 anos sofra com a patologia (BOND et al., 2012).

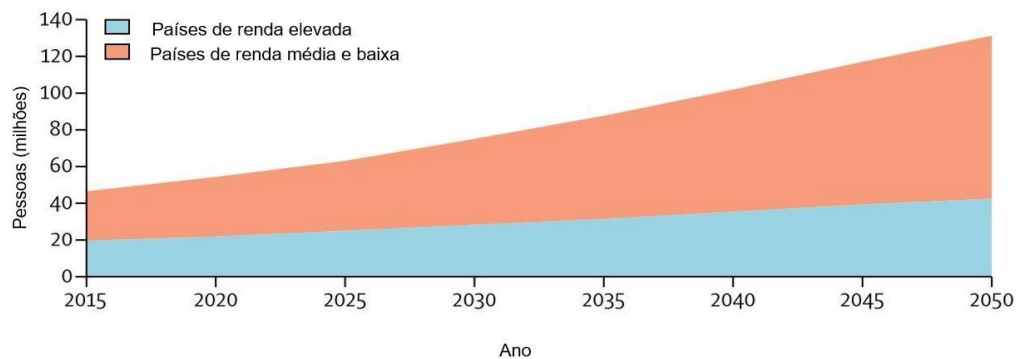
A prevalência da doença está intimamente ligada à idade avançada, ocorrendo principalmente em indivíduos com mais de 65 anos. Estima-se que o risco de desenvolvimento da DA dobre a cada cinco anos incrementais a partir dos 65 anos de idade (OMS, 2015). Em todo o mundo, essa prevalência tem crescido, em função da maior longevidade resultante da redução do número das pessoas que morrem de forma prematura (LIVINGSTON et al., 2017).

Em termos de crescimento, dados da Organização Mundial de Saúde estimam que, até 2050, a população com mais de 60 anos seja superior a dois bilhões (OMS, 2015).

Estudos realizados sugerem que, após os 75 anos, a prevalência da DA é maior na América Latina que em outras localidades com renda mais elevada. Segundo Nitrini (2005), a alta taxa de analfabetismo entre os idosos da América Latina pode estar associada com o aumento do declínio cognitivo e a maior prevalência da DA.

Dados recentes da OMS sinalizam que, só no continente americano, existe uma estimativa de 1 milhão e 250 mil novos casos por ano, sendo quase 70 mil novos casos oriundos da América do Sul, onde se situa o Brasil. Países de renda baixa e média como o Brasil apresentam projeção de aumento significativo do número de pessoas com demências, como pode ser observado na figura 4.

Figura 4 – Crescimento estimado do número de pessoas com demência em países de baixa, média e alta renda, 2015-2050



Fonte: A autora, 2019<sup>1</sup>.

No Brasil, a DA constitui-se em significativo problema de saúde pública, de tendência crescente em termos de sua frequência, dadas as mudanças sofridas no perfil demográfico brasileiro nas décadas mais recentes. Como resultado do envelhecimento populacional, a morbimortalidade de nossa população vem se caracterizando por aumento crescente de doenças crônicas não transmissíveis, pela manutenção de doenças transmissíveis e ainda pelas doenças emergentes e reemergentes, além das causas externas (BRASIL, 2011).

Dados oficiais estimam que, em 2030, a população idosa no Brasil deverá ser de aproximadamente 41,6 milhões e que, em 2060, 1 em cada 3 brasileiros possuirá mais de 60 anos (ALVES, 2014). Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas em 2013, a estimativa do Ministério da Saúde era de existirem 1,1 milhão com DA naquele ano (BRASIL, 2013).

Cabe destacar que há bastante variação na literatura sobre a quantidade de pessoas que sofrem de demência e de Doença de Alzheimer no país. Estudos isolados já apontaram prevalência de demência na população maior de 65 anos de 7,1%, sendo a DA responsável por aproximadamente 55% destes casos (HERRERA, 1998; BURLA, 2013).

Boff e colaboradores (2015) publicaram revisão sistemática sobre a prevalência da demência no Brasil, identificando instrumentos usados para o seu diagnóstico, aspectos relativos ao gênero, escolaridade, grupo etário, renda, estado

<sup>1</sup> Elaboração própria a partir de LIVINGSTON et al., 2017, p.3.

civil, classe social e área de nascimento das diferentes populações estudadas. A busca, realizada em janeiro de 2015 nas bases SCIELO, LILACS e MEDLINE, incluiu estudos publicados entre janeiro de 2000 a dezembro de 2014. Após a aplicação dos critérios estabelecidos de inclusão e exclusão, oito estudos foram incluídos na RS, com medidas de prevalência que variam entre 4,1% e 17,5% (quadro 1).

Quadro 1– Estudos incluídos na revisão sistemática de Boff e colaboradores (2015) acerca da prevalência das demências no Brasil<sup>2</sup>

Autor, ano	Cidade	Amostra (N)	Idade	Prevalência (%)	Avaliação da demência
Meguro et al, 2001	São Paulo/SP	166	≥65	7,8	subtipos gravidade
Herrera et al, 2002	Catanduva/SP	1.656	≥65	4,1	subtipos gravidade
Yamada et al, 2002	Campo Grande/MS	157	≥70	12,1	subtipos
Scazufca et al, 2008	São Paulo/SP	2.072	≥65	5,1	subtipos
Bottino et al, 2008	São Paulo/SP	1.563	≥60	6,8	subtipos
Lopes et al, 2012	Ribeirão Preto/SP	1.145	≥60	5,9	subtipos
Correa et al, 2013	Rio de Janeiro/RJ	683	≥65	16,9	subtipos
Cesar et al, 2014	Tremembé/SP	630	≥60	17,5	—

Fonte: A autora, 2019<sup>3</sup>.

A DA foi a causa de demência mais frequente nos grupos estudados, como já apontado por outros trabalhos na literatura internacional. Outro dado relevante apresentado pelos autores da revisão é que idade elevada e baixa escolaridade possuíam uma relação diretamente proporcional com o aumento da prevalência desta patologia. Uma limitação da revisão refere-se ao fato da maioria dos trabalhos incluídos terem sido realizados na região sudeste do país — especificamente, em São Paulo — e, portanto, não necessariamente refletem a situação do país no que tange à prevalência da doença.

<sup>2</sup> Os estudos que avaliaram a demência a partir de seus subtipos, caracterizaram a demência a partir de sua causa, por exemplo, demência vascular e doença de Alzheimer. Por outro lado, os trabalhos que analisaram a demência segundo sua gravidade, pretenderam estabelecer avaliações do nível de comprometimento cognitivo dos pacientes participantes do estudo, utilizando escalas clínicas de avaliação da demência para este fim.

<sup>3</sup> Elaboração própria a partir de BOFF et al., 2015, p. 157

Projeções feitas para o país, que levam em conta uma prevalência média mais elevada que a mundial, apontam para uma variação de 7,6% e 7,9% para os anos de 2010 e 2020, respectivamente, ou seja, cerca de 55 mil novos casos por ano por indivíduos com 65 anos ou mais (BURLA, 2013). Essas projeções são particularmente relevantes considerando seus impactos nos custos, tanto para as famílias, quanto para os sistemas de saúde e sociedades.

#### 1.1.4 Impacto Econômico da Doença de Alzheimer

Estimativas apontaram gastos com a demência nas Américas de aproximadamente 235,8 milhões de dólares para o ano de 2012 (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2013).

Em 1998, Meek e colaboradores já evidenciavam que a DA representava o terceiro problema de saúde mais dispendioso para os Estados Unidos, considerando os custos totais, superado somente pelo câncer e doenças coronarianas. Estudo mais recente conduzido por Wimo e colaboradores (2017) atualizou as estimativas de custo global associadas com a DA. Houve um aumento de 35% dos gastos entre 2010 e 2015 nos EUA.

Aproximadamente 86% dos custos com DA no mundo estão localizados em países de renda mais elevada, apesar dos países de renda média e baixa apresentarem maior prevalência da DA, refletindo também uma parcela representativa de cuidadores informais não remunerados presentes nestas regiões (WIMO et al., 2017). Ainda assim, também nessas regiões, os custos têm crescido como resultante do aumento da prevalência de demência, aumento dos salários médios (utilizado no cálculo do custo de oportunidade ou custo de substituição dos cuidados informais), e do aumento dos custos com os cuidados em saúde dispendido pela população (WIMO et al., 2010; GUTIERREZ et al., 2014).

Os custos totais associados com a DA envolvem custos diretos (recursos hospitalares, médicos, medicamentos, serviços e pagamentos a cuidadores) e indiretos (como perda de renda *per capita*), sendo o custo social o que aumenta de forma alarmante à medida em que a doença se agrava, em função da institucionalização do paciente. Estes custos foram estimados em 315 milhões de



dólares em todo o mundo em 2005, sendo 70% oriundos de países em desenvolvimento. Os custos sociais globais estão associados com a gravidade da DA e com o local em que o paciente reside (CASTRO et al., 2010).

Na DA leve a moderada, os custos indiretos superam os custos diretos, pois a maioria dos pacientes possui um cuidador informal e reside ainda em suas residências. Caso este cuidador não estivesse disponível, estes cuidados seriam prestados por cuidadores específicos ou o paciente seria institucionalizado. Estudo realizado em Buenos Aires detectou custos associados com DA entre U\$ 3.420,40 e U\$ 9.657,60 para a doença leve e grave, respectivamente. Ademais, observou um gasto associado com a institucionalização de U\$ 14.447,68, sendo que a maioria dos custos era de responsabilidade das famílias (ALLEGRI et al., 2007).

No Brasil, trabalhos relacionados com os gastos com esta condição de saúde são relativamente escassos. Estudo exploratório, descritivo e transversal realizado por Veras e colaboradores (2007) estudou os gastos de 41 famílias com idosos que apresentavam síndrome demencial, 48,8% dos quais apresentando DA. Foram considerados os gastos diretos com os pacientes, incluindo transporte para consultas ou para o hospital, gastos com cuidador profissional, adaptações residenciais para melhor acomodação dos idosos, aquisição de mobiliário específico, medicamentos, instituições de apoio, centros-dia, internação, dentistas, exames complementares, equipamentos médicos, planos de saúde e outros gastos inesperados gerados a partir do agravamento da condição. Os achados identificaram que a renda das famílias podia estar comprometida em até 80%, dependendo do estágio da demência e da presença de comorbidades, evidenciando a sobrecarga gerada às famílias e cuidadores.

Trabalho apresentado no 4º Congresso Internacional de Envelhecimento Humano estudou o impacto econômico do tratamento farmacológico da DA atendidos na 1ª Gerência Regional de Saúde da Paraíba em 2015, sugerindo um gasto estadual que variava entre R\$656.316,00 a R\$782.088,00 por ano, demonstrando despesa importante relacionada à DA no estado da Paraíba (SOARES et al., 2015).

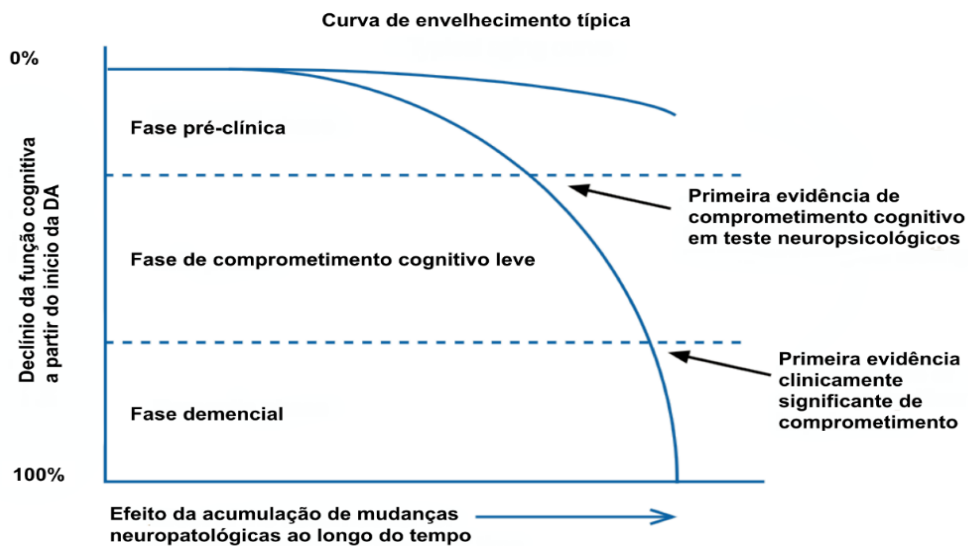
Dissertação de Mestrado elaborada por Costa em 2016, no Instituto de Medicina Social da UERJ, estudou os gastos federais com medicamentos de primeira linha para o tratamento da DA no Brasil entre 2010 e 2014, presentes ou não nos PCDT vigentes naquele momento. Os Ministérios da Defesa, Saúde e

Educação envolveram-se com estes gastos. No intervalo em análise, o gasto total contratado com estes medicamentos foi de R\$ 8.629.367,02. Os medicamentos indicados no PCDT foram os principais diretamente envolvidos com estes gastos. Contudo, cerca de 0,4% deste montante foi dispendido em função de medicamentos não presentes no PCDT, para atendimento pelo Ministério da Saúde de demandas judiciais ou comprados pelo Ministério da Defesa, sendo decorrentes principalmente de gastos com a rivastigmina em forma farmacêutica transdérmica (ainda não presente no SUS àquela época). O trabalho concluiu que houve expansão do acesso ao tratamento farmacológico da DA no Brasil no período em questão, em função de mudanças no PCDT, mudanças de financiamento e aquisição destes medicamentos, além do estabelecimento de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP) para a produção de alguns dos anticolinesterásicos, com destaque para a PDP da rivastigmina oral.

#### 1.1.5 Diagnóstico e manifestações clínicas da Doença de Alzheimer

A DA desenvolve-se lentamente e representa o resultado de mudanças neuropatológicas, que ao final se expressam em um quadro clínico demencial (Figura 5). Semelhante a outras doenças, a DA inicia-se a partir de alterações microscópicas e os pacientes não apresentam sintomas, isto é, alterações cognitivas, até o início da insuficiência orgânica. Acredita-se, ainda, que o curso desta doença é de cerca de 20 e 30 anos (WEINER et al.,2013; KIMCHI et al.,2012).

Figura 5– Declínio cognitivo na Doença de Alzheimer ao longo do tempo



Fonte: A autora, 2019<sup>4</sup>.

A progressão da doença é lenta e normalmente atravessa estes três estágios clínicos. A sobrevida após o diagnóstico está intimamente relacionada com a idade e o início dos sintomas. Em média, a sobrevida é de 8,3 anos quando a patologia é diagnosticada próximo dos 65 anos e de 3,4 anos quando a descoberta é feita após os 90 anos (TEIXEIRA et al., 2015). A presença ou não de fatores de risco podem intervir na sobrevida (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2004).

Com base nos critérios estabelecidos em 1984, pelo grupo de trabalho do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e pela *Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (ADRDA), o diagnóstico da DA era predominantemente clínico e considerava a etiologia dos sintomas apresentados pelo paciente, os relatos da família e do próprio acometido pela patologia, além de testes cognitivos e uma avaliação do estado mental. O diagnóstico considerava basicamente a demência já instituída e os critérios clínicos para a DA provável, possível e definitiva estavam documentados conforme as ferramentas acima citadas. O diagnóstico definitivo só era possível a partir da análise histopatológica a partir da autópsia (MCKHANN et al., 1984).

Em 2011, foi realizada uma revisão integrada dos critérios diagnósticos para a DA, com base no avanço do conhecimento da fisiopatologia da doença e de

<sup>4</sup> Adaptado de KIMCHI et al., 2012, p. 16.

inovações tecnológicas laboratoriais, de imagem e clínicas que corroboram o diagnóstico da DA. Os critérios clínicos centrais que suportam a classificação proposta passam a incluir três terminologias: demência da DA provável, demência da DA possível e provável ou possível DA com evidência de processo fisiopatológico da DA (MCKHANN et al., 2011). Além disso, critérios para exclusão do diagnóstico da DA também foram estabelecidos.

Estes novos critérios diferem daqueles estabelecidos em 1984 de duas formas: a DA se estende por três fases —sendo que apenas uma delas é caracterizada pela demência— e a incorporação de biomarcadores como ferramentas para fornecer informações acerca das alterações fisiopatológicas subjacentes e que acompanham a doença (KIMCHI et al., 2012; FROTA et al., 2011; MCKHANN et al., 2011).

As principais diferenças no que tange aos critérios diagnósticos propostos nos anos de 1984 e 2011 estão representados no Quadro 2, na página subsequente. Esta mudança foi significativamente importante, pois permite uma detecção mais precoce através de exames como a ressonância magnética, a tomografia de emissão de pósitrons (PET) e os biomarcadores, não permitindo que a investigação se restrinja apenas à fase demencial (GONÇALVES; CARMO, 2012).

Quadro 2– Principais diferenças nos critérios diagnósticos da Doença de Alzheimer para os anos de 1984 e 2011

	Ano	
	1984	2011
<b>Crítérios</b>	DA é um diagnóstico clínico	DA se mantém como diagnóstico clínico, mas os biomarcadores atuam para melhorar a acurácia do diagnóstico
	Existe somente uma fase da DA: a demência	Existem 3 fases da DA: fase assintomática (pré-clínica), uma fase sintomática (fase pré-demência, com comprometimento cognitivo leve) e a fase demencial
	Um paciente que atenda aos critérios clínicos da DA deve submeter-se a uma biópsia cerebral	Biomarcadores são propostos como ferramentas de pesquisa. No entanto, ocasionalmente os clínicos podem fazer o diagnóstico das três fases, uma vez que os biomarcadores estejam padronizados e confiáveis para serem aplicados com precisão em contextos clínicos
	Poucos aspectos neuropatológicos subjacentes são considerados	Biomarcadores fornecem informações relevantes no que se refere às alterações fisiopatológicas da DA
	Existem poucas considerações acerca do processo patológico ocorrer ao longo de muitos anos	A DA se divide em 3 fases e se desenvolve ao longo de muitos anos, com boa parte da patologia clinicamente silenciosa

Fonte: A autora, 2019<sup>5</sup>.

Apesar do diagnóstico definitivo só ser efetivamente confirmado após exame microscópico do tecido cerebral dos pacientes, caracterizado por achados histopatológicos da deposição de placas neuríticas no neurópilo, na região da microvasculatura do córtex superficial e leptomeninges, além de emaranhados neurofibrilares nos corpos celulares dos neurônios na maioria dos acometidos (STARLING, 2012), há décadas, diversos autores têm relatado e indicado a importância do diagnóstico clínico precoce, de forma a permitir um melhor manuseio das terapias potenciais disponíveis e o tratamento daqueles que possuem fatores de risco adicionais ao aparecimento da doença (STARLING, 2012; KIMCHI et al., 2012).

Um biomarcador potencialmente importante é aquele que é capaz de detectar características essenciais da neuropatologia e que seja validado com o exame anatomopatológico. Além disso, deve possuir sensibilidade e especificidade elevadas (superiores a 80%) para detectar a DA e para a distinguir de outros quadros demenciais, respectivamente. Ademais, precisa ser fidedigno, reproduzível, simples e acessível financeiramente (HUMPEL, 2011). Embora os biomarcadores ainda não sejam utilizados de forma rotineira na DA em função da falta de

<sup>5</sup> Adaptado de KIMCHI et al., 2012, p. 17.

padronização entre os laboratórios no que tange aos pontos de corte e pela dificuldade de acesso pela grande maioria da população, eles são ferramentas úteis e de apoio ao diagnóstico e prognóstico da doença (STARLING, 2012).

Neste contexto, os biomarcadores devem refletir características específicas do processo fisiopatológico e podem ser medidos *in vivo* através de exames fisiológicos, bioquímicos ou anatômicos de modo a conferir apoio diagnóstico na DA, auxílio na determinação do estágio e progressão da doença, além de monitorização da resposta ao tratamento adotado (MELO, 2013; KIMCHI et al., 2012; HUMPEL, 2011). Os biomarcadores podem ser divididos em três classes: os genéticos, os moleculares e os de imagem (BORDET et al., 2010; MELO, 2013).

Os cinco biomarcadores incorporados aos critérios diagnósticos de 2011 incluem duas categorias: os representados pela acumulação de A $\beta$  no cérebro (testes de imagem, como a Tomografia por Emissão de Pósitrons, e testes que detectam a queda de A $\beta$ 42 no líquido cefalorraquidiano) e os marcadores da injúria ou degeneração neuronal, representados principalmente pela elevação da proteína tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano, pela diminuição de captação de FDG pela PET e pela atrofia estrutural em exames de ressonância magnética.

Exame físico geral e neurológico minuciosos são essenciais para documentar a demência, além de uma avaliação do estado mental (exames cognitivos e neuropsiquiátricos) a fim de identificar prejuízos na memória, na linguagem e nos aspectos visuoespaciais, além de manifestações neuropsiquiátricas associadas com o estágio da doença. Os resultados da avaliação neuropsicológica devem considerar a idade, nível de educação, nível socioeconômico e a base cultural do acometido, pois estes fatores podem implicar em alterações no desempenho de um teste neuropsicológico. Esta avaliação é essencial para o diagnóstico e representa uma das formas para evidenciar a eficácia de medicamentos utilizados no tratamento da DA (CHAVES et al., 2011).

Ainda no que tange ao diagnóstico, o quadro 3 apresenta os critérios diagnósticos definidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017f), os quais determinam o acesso ao tratamento farmacológico disponível e financiado pela instituição. Neste caso, o diagnóstico é realizado mediante a anamnese com o paciente e de familiares que tenham acesso ao histórico do acometido, além de uma avaliação clínica e cognitiva breve. Caso não seja possível realizar diagnóstico confiável, uma avaliação neuropsicológica

contemplando avaliação cognitiva e comportamento — memória, funções executivas, habilidades visuoespaciais, linguagem e/ou personalidade — deve ser realizado. Ressalta-se que este PDCT já se apoia nos critérios estabelecidos e publicados em 2011 por McKann e colaboradores a partir das definições de diagnóstico propostos pelo grupo de trabalho formado pelo *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*.

Quadro 3– Critérios de diagnóstico estabelecidos para a Doença de Alzheimer pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de 2017

<b>DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL</b>
<p>Os critérios de demência foram preenchidos, além dos seguintes achados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) início insidioso (meses ou anos);</li> <li>b) clara história de perda cognitiva referida pelo informante;</li> <li>c) o déficit cognitivo mais proeminente e inicial é evidente na história e exame em uma das seguintes categorias: <ul style="list-style-type: none"> <li>- apresentação amnésica: mais comum, deve haver prejuízo no aprendizado e evocação de informações recentemente aprendidas.</li> <li>- apresentação não amnésica: prejuízos na linguagem, habilidades visuoespaciais ou função executiva;</li> </ul> </li> <li>d) Esse diagnóstico não se aplica quando existe evidência de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- DCV* concomitante substancial, definida por (a) história de AVC** temporalmente relacionada ao início da perda cognitiva ou (b) presença de múltiplos e extensos infartos, (c) extensa hiperintensidade de substância branca;</li> <li>- Características proeminentes de outras demências primárias: DFT*** variante comportamental, Demência por corpos de Lewy, DFT*** variantes de linguagem;</li> <li>- Outra doença neurológica ativa ou comorbidade médica não neurológica ou uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição</li> </ul> </li> </ul>

Legenda: \*DCV (Doença cardiovascular); \*\*AVC (Acidente Vascular Cerebral), \*\*\*DFT (Demência frontotemporal)

Fonte: Brasil, 2017f, p.6

O diagnóstico diferencial deve incluir exames de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética), a fim de excluir neoplasias primárias e secundárias, outros tipos de demência e outros distúrbios neurodegenerativos com padrões diferentes da DA. O alcoolismo crônico evidencia a necessidade de pesquisa pelas deficiências de vitaminas, como a B12 e o ácido fólico. A função tireoidiana e hepática também deve ser investigada, além de reações sorológicas para sífilis (BRASIL, 2017; LONGO et al., 2013; BRASIL, 2013; CARAMELLI et al., 2011).

A perda progressiva da capacidade de realizar as atividades de vida diária — incapacidade funcional — é um sintoma essencial para diagnóstico da demência. Em algum momento, os pacientes vivenciam declínio nas habilidades de pensar,

lembrar, falar, resolver problemas, expressar-se ou mover-se. Sintomas de alteração do comportamento são usuais na evolução da doença e os motivos mais comuns de institucionalização do paciente. Este conjunto de avaliações é importante para determinar o estágio da progressão da DA, classificado clinicamente em leve, moderado e grave, em função dos sintomas apresentados pelo paciente (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2004).

Os estágios, segundo a Alzheimer Society of Canada (2016), podem ser divididos em sete. É importante ressaltar que as mudanças apresentadas no cérebro de um paciente com DA ocorrem antes mesmo do início do aparecimento dos sintomas e este estágio, denominado de pré-clínico (estágio 1), sucede-se ao longo de alguns anos, como já dito anteriormente.

À medida em que o tempo transcorre, o paciente pode começar a apresentar alguns sintomas leves, mas ainda não tão evidentes do aparecimento da demência. Podem ocorrer alterações normais em função da idade como lapsos de memória, esquecimento de palavras ou ainda a localização de um objeto específico. Nesta fase, também denominada de declínio cognitivo muito leve (estágio 2), não há nenhum sintoma clínico relevante detectado pelo médico ou referido por familiares e amigos (ALZHEIMER SOCIETY OF CANADA, 2016; ALZHEIMER ASSOCIATION, 2004).

No declínio cognitivo leve (estágio 3), o paciente apresenta problemas com planejamento e organização, dificuldade ao realizar algumas atividades no trabalho e esquece ou possui dificuldade em memorizar coisas que acabou de ler. Neste estágio – que dura em média 2 a 4 anos - amigos e familiares podem detectar estas alterações e uma avaliação clínica detalhada é capaz de detectar estas dificuldades. No entanto, o paciente ainda é independente e consegue realizar a grande maioria de suas atividades diárias básicas, como dirigir, trabalhar e se envolver em atividades sociais. No estágio 4 (DA leve), os familiares e o portador da DA começam a vivenciar problemas mais complexos e um clínico detecta com clareza estas alterações. Uma entrevista clínica pormenorizada detecta capacidade prejudicada de fazer contas aritméticas, dificuldade em planejar atividades como jantar na residência e gerenciar finanças.

Nafase moderada da DA (estágio 5), com duração de 2 a 10 anos, normalmente os pacientes são incapazes de realizar consulta médica e lembrar do dia da semana e endereço de casa ou até mesmo número do telefone. São



incapazes de cozinhar, limpar a casa, possuem dificuldades coma fala e podem necessitar de alguém para fazer a higiene pessoal. Este é sucedido pelo estágio 6 (onde há um declínio cognitivo grave, DA moderadamente grave), em que o paciente apresenta alterações de personalidade, sintomas comportamentais, delírios e alucinações. Não reconhece os familiares, precisa de ajuda para se vestir e pode ocorrer incontinência urinária ou fecal. A debilidade motora começa a ser evidente.

A fase final da doença, representada pelo estágio 7 (DA grave), é caracterizado pela perda de resposta ao meio, da capacidade de falar e de se movimentar. Há a completa dependência do cuidador e esta fase normalmente dura de 1 a 3 anos.

É importante ressaltar que estes estágios gerais fornecem uma ideia de como as habilidades são perdidas e são usados como um guia geral, pois os estágios podem se sobrepor.

Para proceder a avaliação cognitiva dos pacientes com demência estão disponíveis uma grande variedade de escalas. Estas mesmas ferramentas clínicas ajudam a confirmar a presença de declínio cognitivo e a evoluir o grau da demência.

A aplicação destas escalas aos portadores de DA representa parte dos critérios de inclusão de pacientes nos PCDT para acesso ao tratamento farmacológico da DA no SUS). Dentre elas, as mais comumente utilizadas são o CDR (*Clinical Dementia Rating*) — desenvolvida em 1979, nos EUA, para graduar especialmente a DA — e o MMSE (*Mini-Mental State Evaluation*). O MMSE representa um instrumento breve de rastreio cognitivo com 30 itens (com abordagem da orientação, registro, atenção e cálculo, recordação e linguagem), muito utilizado na atenção primária e, para sua aplicação, não necessita de treinamento exaustivo, facilitando seu uso (MAIA et al., 2006; CHAVES et al., 2011). Estes dois instrumentos são usados como critérios para a inclusão dos pacientes no tratamento farmacológico fornecido pelo SUS, inclusive das estratégias terapêuticas examinadas no estudo de custo-efetividade realizado, bem como para a sua suspensão.

## **1.2 Estratégias terapêuticas para tratamento e manuseio dos pacientes com Doença de Alzheimer: tratamento farmacológico e não farmacológico**

Atualmente, não há cura ou estratégia que impeça a progressão da DA. Ênfase é dada na melhora no longo prazo dos sintomas comportamentais e neurológicos associados, bem como no suporte ao cuidador. Os tratamentos hoje disponíveis baseiam-se em estratégias que melhoram o estado funcional e cognitivo dos portadores da DA, atenuando os sintomas e retardando a institucionalização do paciente ou a necessidade de cuidador específico, melhorando a qualidade de vida destes pacientes (CARVALHO et al.,2016).

As ferramentas para tratamento disponíveis dividem-se em não farmacológicas e farmacológicas. Dentre as opções não medicamentosas, estão o estímulo constante da atividade cerebral a partir de exercícios físicos e mentais, participação em atividades sociais com outras pessoas, exercícios de memória e afazeres domésticos. Estas estratégias podem melhorar a funcionalidade, o equilíbrio e a força muscular, permitindo ao paciente ganhar mais independência e executar mais atividades de vida diária. Além disso, estas terapias podem ainda minimizar os sintomas psiquiátricos como depressão, apatia, agitação e agressão (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2016; ABRAZ, 2017).

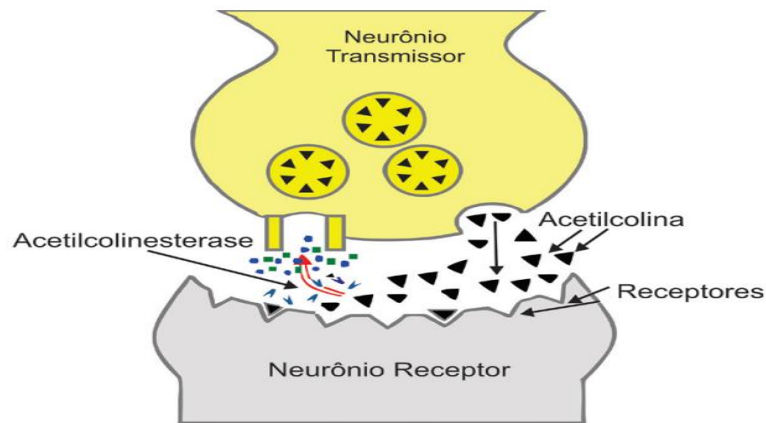
Revisão sistemática conduzida por Carvalho e colaboradores (2016) incluiu quatro artigos que identificaram o efeito da reabilitação cognitiva e neuropsicológica— para minimizar danos cognitivos decorrentes dos danos da DA no cérebro — no tratamento da DA, evidenciando que existe benefício importante na qualidade de vida, principalmente em pacientes com DA leve. No entanto, a literatura sugere que mais estudos sejam realizados a fim de estabelecer a real eficácia destas terapias na DA.

Por outro lado, o tratamento medicamentoso da DA visa primordialmente atenuar os sintomas da doença, incluindo os sintomas cognitivos e comportamentais associados com a DA (DUTHEY, 2013).

Comumente, são utilizados fármacos antidepressivos, neurolépticos, ansiolíticos e antiepiléticos para as alterações comportamentais e psiquiátricas apresentadas em pacientes com DA, constituindo o chamado tratamento não específico da doença (FERREIRA; MASSANO, 2013).

Como o distúrbio neuroquímico mais marcante na DA é uma deficiência de acetilcolina, a ampliação da transmissão colinérgica representa a base do seu tratamento específico (BRUNTON et al.,2012). A figura 6 representa um esquema do processo de transmissão colinérgica nas sinapses.

Figura 6– Transmissão de acetilcolina nas sinapses



Fonte: Petronilho et al., 2011, p. 4.

A farmacoterapia atualmente disponível dispõe de medicamentos que interferem com a transmissão colinérgica (inibidores da enzima acetilcolinesterase — donepezil, galantamina e rivastigmina) ou glutamatérgica (antagonista dos receptores de NMDA — memantina). A primeira substância a ser testada para a DA foi a fisostigmina, um inibidor reversível da acetilcolinesterase. No entanto, seus efeitos colaterais restringiram seu uso clínico (PETRONILHO et al.,2011).

### 1.2.1 Inibidores da acetilcolinesterase

O primeiro medicamento aprovado para o tratamento da DA foi o inibidor da acetilcolinesterase (AChE) denominado tacrina. Este é, na atualidade, pouco utilizado na prática clínica em função dos efeitos adversos acentuados, da hepatotoxicidade e da dificuldade posológica (quatro tomadas ao dia), não sendo mais comercializado no Brasil.

Os inibidores da acetilcolinesterase representam a primeira linha para o tratamento da DA leve a moderada. Seu uso fundamenta-se em diminuir o déficit colinérgico, através da inibição das enzimas que degradam a acetilcolina (como por exemplo, a acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase), aumentando sua disponibilidade sináptica e melhorando os sintomas cognitivos (BRUNTON, 2012; FORLENZA, 2005). Os efeitos mais apreciáveis são observados no início da terapia, embora possam em alguns casos ser sustentados por anos (CASEY et al., 2010). O quadro 4 apresenta as principais características farmacológicas destes medicamentos.

Quadro 4– Características farmacológicas dos inibidores da colinesterase

<b>Característica</b>	<b>Donepezil</b>	<b>Rivastigmina</b>	<b>Galantamina</b>	<b>Tacrina</b>
Enzimas inibidas	AchE	AchE, BuChE	AchE	AchE, BuChE
Mecanismo	Não competitivo	Não competitivo	Competitivo	Não competitivo
Dose de manutenção típica	10 mg/dia	9,5mg/24h (transdérmica); 3mg a 6mg 2 x dia (oral)	8 a 12mg duas vezes/dia (liberação imediata); 16 a 24mg/dia (liberação amplicada)	20 mg/ 4 x ao dia
Indicações aprovadas pelo FDA	DA leve a grave	DA branda e moderada DDP branda a moderada	DA branda e moderada	DA branda a moderada
Metabolismo	Hepático (CYP2D6 e CYP3A4)	Esterases	Hepático (CYP2D6 e CYP3A4)	Hepático (CYP1A2)

Legenda: AchE—Acetilcolinesterase, BuChE—Butirilcolinesterase

Fonte A autora, 2019<sup>6</sup>.

O donepezil é um inibidor altamente específico e reversível da enzima acetilcolinesterase. Foi lançado no mercado internacional em 1997 e, no Brasil, registrado em dezembro do ano seguinte. Considerando seus aspectos químicos, está disponível na forma de mistura racêmica, com dois enantiômeros, ambos com ação farmacológica. Sua absorção não é afetada pela ingestão de alimentos e o horário da administração não altera sua biodisponibilidade, e sua meia-vida é de cerca de 70h. No que tange à sua distribuição, está ligado em cerca de 96% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Sua eliminação é

<sup>6</sup> Adaptado de Brunton et al., 2012, p. 621.

predominantemente renal. É um medicamento bem tolerado nas doses usuais e a maioria dos efeitos adversos são náuseas, vômitos, fadiga, diarreia, insônia, além de câimbras musculares. Normalmente, é administrado uma vez ao dia e deve ser usado com cautela em pacientes portadores de anormalidades supraventriculares, asma e doenças obstrutivas das vias respiratórias (WILKINSON, 1999; ALMEIDA, 1998). O donepezil possui indicação e registro em alguns países para a DA leve, moderada e grave (DEARDORFF; GROSSBERG, 2016). No Brasil, está registrado para os três estágios da DA<sup>7</sup>.

Revisão sistemática conduzida por Hansen e colaboradores (2008) estudou a eficácia dos inibidores da colinesterase nas funções cognitivas, funcionais, comportamentais e na avaliação global. A meta-análise apontou que o donepezil é capaz de estabilizar ou reduzir o declínio observado em todos estes domínios, além de apresentar menos efeitos adversos que os demais inibidores.

Estudos internacionais apontam o donepezil como fármaco mais prescrito no tratamento da DA. Pariente e colaboradores (2008) verificaram que o donepezil é a principal ferramenta terapêutica farmacológica utilizada no tratamento da DA na Europa, com percentuais que variam entre 47% e 70% para Espanha e Reino Unido, respectivamente. Os autores apontam, como possível justificativa para essa predominância, o fato de o fármaco ter sido o primeiro medicamento surgido após a tacrina, o que o tornou mais “popular” no mercado. Estudo farmacoepidemiológico realizado na África do Sul estudou as prescrições de medicamentos para a DA e verificou que o donepezil (37,1%) foi o medicamento mais prescrito naquele país, ainda que a galantamina tenha apresentado valores muito próximos (36,9%), além da baixa prescrição de rivastigmina, associada aos elevados custos deste fármaco naquele país (TRUTER et al, 2013). Dissertação de mestrado elaborada por Costa (2016) aponta que cerca de 45% de todos os usuários de medicamentos para DA disponibilizados no SUS utilizam donepezil no período compreendido entre 2010 e 2014.

A rivastigmina é um inibidor seletivo da acetilcolinesterase e, também, da butirilcolinesterase. A inibição se dá de forma pseudo-irreversível. Sua meia-vida é de cerca de 1h, porém seus efeitos na inibição da enzima são observados por cerca de 12h. A administração depende da forma farmacêutica a ser utilizada. A forma oral

---

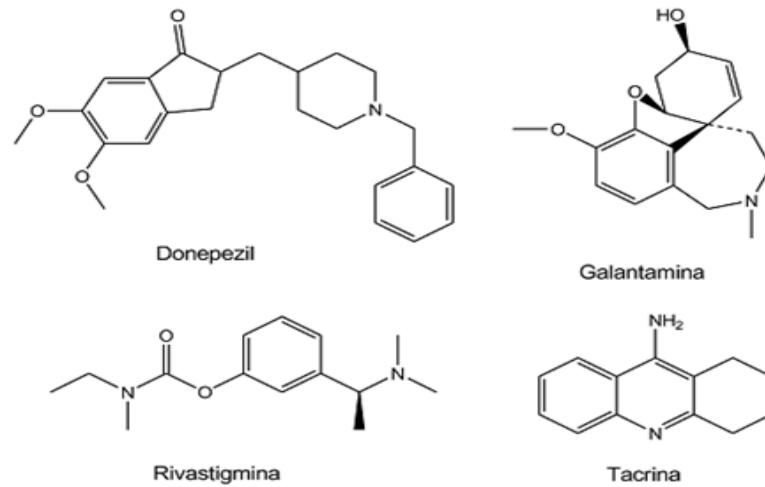
<sup>7</sup>Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>. Acesso em 03 de outubro de 2017.

deve ser realizada a cada 12 horas, enquanto pela via transdérmica é administrado—através de um adesivo cutâneo, facilitando a administração —a cada 24 horas. Precaução deve ser considerada quanto a pacientes portadores de desordens hepáticas e renais, úlceras gástricas e histórico de doenças pulmonares. A rivastigmina oral está indicada para DA leve e moderada. No entanto, em 2013, o FDA aprovou o uso da forma transdérmica para além destas indicações, liberando também para o uso na DA grave (LIMA, 2008; DEARDORFF; GROSSBERG, 2016). Meta-análise elaborada por Blanco-Silvente (2016), que incluiu 43 ensaios clínicos e 16.106 pacientes, associou a rivastigmina a desfecho desfavorável de descontinuação derivada de falhas na eficácia e eventos adversos, comparada aos outros medicamentos de mesma classe farmacológica. No Brasil, este medicamento está registrado para uso na DA nos casos leves e moderados.

A galantamina representa um fármaco inibidor reversível e competitivo da acetilcolinesterase, possuindo pouca ação sobre a butirilcolinesterase. Possui meia-vida plasmática de cerca de 7h e por isso é comumente administrado duas vezes ao dia. Sua excreção é predominantemente renal. Possui ação também nos receptores nicotínicos, porém a importância clínica dessa ação permanece obscura. A dose inicial é de 4 mg duas vezes ao dia, porém a forma farmacêutica de liberação prolongada na dose diária de 16mg ou 24mg está disponível, com evidências de maior tolerabilidade (LIMA, 2008). Da mesma forma que os fármacos supracitados, cuidados devem ser considerados para o uso em pacientes portadores de úlceras gástricas, doenças respiratórias e problemas renais (LOVEMAN et al.; 2006). Está indicada para o tratamento da DA leve a moderada. No Brasil, está indicada para o tratamento da DA leve a moderada.

A figura 7 ilustra a estrutura química dos anticolinesterásicos usados para tratamento da DA.

Figura 7– Estrutura química dos inibidores da acetilcolinesterase aprovados para tratamento da DA



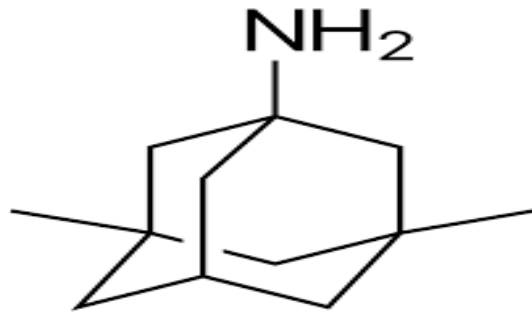
Fonte: Pentronilhoet al., 2011; p.7

Não existem evidências sustentáveis que afirmem qual a melhor estratégia terapêutica a ser iniciada na DA. De forma geral, os inibidores da acetilcolinesterase são os medicamentos de primeira escolha, e a memantina, objeto desse estudo, está indicada quando existe progressão da doença para quadros mais avançados.

### 1.2.2 Memantina

A memantina foi sintetizada na década de sessenta e, na década seguinte, seus efeitos no sistema nervoso central foram documentados (JOHNSON; KOTERMANSKI, 2006). Os efeitos da memantina observados na DA são provenientes de seus efeitos na transmissão glutamatérgica. A memantina é um antagonista não competitivo do receptor de glutamato do tipo NMDA voltagem dependente (*N-Methyl-D-Aspartate*), possuindo afinidade moderada com este receptor. O papel do glutamato na DA não está completamente elucidado, mas acredita-se que a atividade excessiva do glutamato nas fases intermediária e tardia da doença possa contribuir com a neurodegeneração. A figura 8 apresenta a estrutura química da memantina.

Figura 8– Estrutura química da memantina



Fonte: A autora, 2019<sup>8</sup>

É administrada por via oral com doses iniciais de 5 mg uma vez ao dia, chegando a 20 mg duas vezes ao dia, à medida em que as semanas se passam. Sua excreção é predominantemente renal e o medicamento é bem tolerado nas doses usuais (LIMA, 2008; KUMAR, 2004). Seu uso deve ser cauteloso em pacientes com enfermidades hepáticas e renais.

O perfil de tolerabilidade desse medicamento é considerado bom. Meta-análise com seis ensaios clínicos (WINBLAD et al., 2007) mostrou menor taxa de descontinuidade com o medicamento comparado ao placebo (18% vs 23%), com descontinuidade por qualquer causa representando oddsratio (OR) de 0,75 (IC 95% 0,59-0,92) mas de descontinuidade motivada por eventos adversos de 0,80 (IC 95% 0,59-1,09).

Reisberge colaboradores (2003) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado, envolvendo 252 pacientes portadores da DA de grau moderado a grave (média de idade de 76 anos, 67% mulheres) que receberem memantina 20 mg (n=126) ou placebo (n=126) por 28 semanas. Setenta e um pacientes descontinuaram o tratamento precocemente e 181 completaram o estudo, 97 no braço intervenção (MEEM inicial de 7,8±3,76) e 84 no braço placebo (MEEM de 8,1±3,60). Para avaliar a evolução dos pacientes foram utilizados os seguintes instrumentos: *Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input* (CIBIC-Plus, que avalia o domínio da cognição, função e comportamento do paciente e cuja elevação da pontuação indica piora do quadro), *Alzheimer's Disease*

<sup>8</sup> Adaptado de JOHNSON; KOTERMANSKI, 2006, p. 62.



*Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory* modificada para doença grave (ADCS-ADLsev, que avalia a habilidade do paciente para sua performance nas atividades da vida diária, com pontos baixos indicando piora), *Severe Impairment Battery* (SIB, que observa a performance cognitiva da DA), FAST, MMSE e GDS. Os pacientes que receberam placebo tiveram piora progressiva na escala CIBIC-Plus ao final de 28 semanas, comparados aos que receberam memantina: todos os pacientes tinham escore de 4, contudo nos que receberam placebo os escores se elevaram para aproximadamente 4,7 e, nos que receberam memantina, para 4,4. A diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,03$ ) ao final das 28 semanas; entretanto, com a continuação da observação, a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p < 0,06$ ). No caso do ADCS-ADLsev, cuja pontuação inicial era de 27,4 no grupo placebo e 26,8 no grupo memantina, foi observada menor deterioração do grupo intervenção (aproximadamente -3) em comparação ao grupo placebo (aproximadamente -6), ao final das 28 semanas, sendo essa diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,003$ ). Com a continuidade da observação, essa diferença se reduziu, porém permaneceu estatisticamente significativa ( $p < 0,02$ ). Por fim, a avaliação feita pelo SIB favoreceu o grupo intervenção ao final das 28 semanas (decréscimo na escala do grupo placebo de aproximadamente dez pontos, comparado a aproximadamente cinco pontos no grupo memantina, ( $p < 0,002$ ). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos placebo e memantina nas escalas MMSE, GDS ou Neuropsychiatric Inventory (NPI) ao final das 28 semanas. Eventos adversos graves foram reportados em 23 pacientes (18%) que receberam placebo e 16 que receberam memantina (13%).

Howard e colaboradores (2012) avaliaram 295 pacientes que apresentavam DA moderada a grave por 52 semanas. Os grupos foram divididos em quatro: os que descontinuaram o donepezil e iniciaram a memantina ativa, aqueles que continuaram o donepezil e iniciaram a memantina ativa, os que descontinuaram o donepezil e fizeram a memantina placebo e por último, os que continuaram o donepezil e iniciaram a memantina placebo. Os pacientes que receberam memantina tiveram, em média, 1,2 pontos no MEEM mais elevados que no grupo placebo (IC 95%, 0,6—1,8;  $p < 0,001$ ). A associação entre memantina e donepezil demonstrou um benefício pequeno na função cognitiva de pacientes com DA moderadamente grave. A eficácia da memantina e do donepezil não foram diferentes em função da presença de um ou outro.

Metanálise conduzida por Matsunaga e colaboradores (2015) incluiu nove ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da memantina em monoterapia para pacientes com DA. Os resultados da análise apontam que a memantina é eficaz na melhora da função cognitiva, apresentando SMD (diferenças de médias padronizadas) de 0,27, com intervalo de confiança de 95% e  $p < 0,001$ . Adicionalmente, a memantina mostrou efeito na melhora dos distúrbios comportamentais, na função global e nas atividades de vida diária. As taxas de descontinuação por todas as causas e devidas a eventos adversos também foram consideradas no estudo e não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupo controle e placebo.

Metanálise conduzida por Tsoi e colaboradores (2016) não evidenciou benefício do uso de anticolinesterásicos associado com memantina comparado à monoterapia com esta última na função cognitiva medida pelo MEEM para DA moderada a grave. No entanto, foram encontrados benefícios estatisticamente significantes em outras funções, como nos sintomas comportamentais.

Metanálise elaborada por Farrimond e colaboradores (2012) mostrou benefício do uso de anticolinesterásicos com a memantina 20 mg, na função cognitiva medida em escalas de avaliação diferentes do MEEM. No entanto, esta metanálise usa estudos com populações com DA de scores diferenciados, isto é, populações com DA moderada e grave. Esta metanálise incluiu um ensaio clínico com uma população de 433 pacientes com DA moderada (MEEM médio de 16,9), na qual foi observada melhora na função cognitiva de pacientes que usaram a combinação de anticolinesterásicos com memantina 20 mg. No entanto, a medida da função cognitiva foi avaliada através da escala ADAS-Cog.

Até o ano de 2012, a memantina era o único medicamento da classe utilizada em humanos e aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) para tratamento da DA moderada-grave (DEARDORFF; GROSSBERG, 2016; PUANGTHONG, 2009). Nos Estados Unidos, foi registrada em 2003 e, em 2010, o FDA aprovou o registro de uma forma de liberação estendida da memantina, na dose de 28 mg. Em 2014, uma combinação entre o donepezil e a memantina também foi aprovada pelo mesmo órgão para comercialização, com indicação para os casos de DA moderada a grave (DEARDORFF; GROSSBERG, 2016). No Brasil, a memantina está registrada desde agosto de 2003, com indicação em bula para DA moderada a grave (ANVISA, 2017).

### 1.2.3. Outros tratamentos farmacológicos para a Doença de Alzheimer

Embora estas estratégias não alterem o curso da DA, diversos estudos estão em processo de evolução no que tange à procura de fármacos que possam intervir na progressão da DA. Dentre as opções mais importantes, estão aquelas que buscam reduzir a formação de  $A\beta_{42}$  e a fosforilação da proteína tau.

No que tange à primeira abordagem farmacológica, as investigações estão centradas no processo de modulação da via enzimática responsável pela produção anômala de amiloide. A enzima  $\beta$ -secretase é a proteína responsável por iniciar o processamento da APP e tem sido alvo importante destes estudos. Vários ensaios clínicos – em diferentes fases da pesquisa clínica – estão sendo conduzidos, apontando uma redução da produção de  $A\beta$  em até 90% no líquido (FOLCH et al., 2017). Por outro lado, a enzima  $\gamma$ -secretase é responsável pela fase final do processamento da APP e diversos fármacos estão em fase de estudo, com ação inibidora ou moduladora desta enzima. A enzima  $\alpha$ -secretase conduz o processamento da APP por outra via, reduzindo a quantidade de AAPP disponível para a via amiloidogênica e três diferentes fármacos estão sendo estudados através deste mecanismo (PEREIRA, 2013).

Os anti-agregantes amiloides também representam estratégias importantes ainda em fase de estudo, dada a ampla evidência de que estes compostos possuem ação neurotóxica. Outra via estratégica, alvo para desenvolvimento de fármacos é atuar eliminando os agregados e depósitos amiloides, através de enzimas capazes de degradar as placas amiloides, a modulação do transporte de  $\beta$ -amilóide do cérebro até a circulação periférica ou ainda através da imunoterapia, esta última com diversos estudos em desenvolvimento e com resultados preliminares diversos (FOLCH et al., 2017; PEREIRA, 2013).

Adicionalmente, outras abordagens terapêuticas são propostas como tentativas de controle do declínio cognitivo e funcional observado na DA, porém os estudos clínicos não trazem evidências que justifiquem o uso para tal fim. Dentre eles, destacam-se os antioxidantes como a vitamina E e a selegilina, estrógenos, anti-inflamatórios não esteroidais e estatinas (PEREIRA, 2013; LIMA, 2008).

#### 1.2.4 Tratamento da Doença de Alzheimer no Sistema Único de Saúde

No âmbito do SUS, o financiamento do tratamento da DA é realizado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). O CEAF representa uma estratégia de acesso a medicamentos de alto custo e/ou uso continuado no SUS voltado para a garantia da farmacoterapia a nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão estabelecidas por PCDT<sup>9</sup>.

Para que exista a dispensação dos medicamentos presentes no CEAF no SUS, um trâmite burocrático-administrativo detalhado deve ser atendido. O paciente deve apresentar o Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) adequadamente preenchido pelo médico, além da prescrição médica. Posteriormente, uma avaliação técnica é realizada para averiguar o atendimento às normas do PCDT vigente e, somente após esta análise, o paciente terá aprovada a retirada do medicamento. No entanto, estas etapas demandam tempo e padronização no preenchimento de dados, podendo representar barreiras importantes no acesso aos medicamentos (ALMEIDA-BRASIL et al.,2016).

Desde 2002, por intermédio do Programa de Assistência aos Portadores de Doença de Alzheimer, estabelecido na Portaria GM/MS nº 703 (BRASIL, 2002), o Brasil fornece medicamentos para tratamento da DA a pacientes portadores desta condição com gravidade leve e moderado, cujo acesso é condicionado ao atendimento das normativas estabelecidas nos PCDT da DA (ALMEIDA-BRASIL et al., 2016). O primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a DA foi elaborado em 2002 (BRASIL, 2002) e, posteriormente, atualizado nos anos de 2010 (BRASIL, 2010), 2013 (BRASIL, 2013) e, mais recentemente, em 2017 (BRASIL, 2017f).

Ressalta-se ainda que, embora exista um PDCT com indicações definidas para o uso do tratamento farmacológico na DA, nem sempre essas são cumpridas. Trabalho de Picon e colaboradores (2010) avaliou a adesão ao PCDT vigente à época para a Doença de Alzheimer junto à Secretaria de Saúde do Rio Grande do

---

<sup>9</sup> Os protocolos clínicos são diretrizes que devem nortear os gestores do SUS e que instituem os parâmetros para determinação do diagnóstico de um problema de saúde, do tratamento estabelecido e a farmacoterapia adequada, a posologia indicada, os métodos para monitoramento clínico, o acompanhamento e a investigação dos resultados terapêuticos obtidos, considerando as melhores evidências disponíveis (BRASIL, 2017c).

Sul. Os resultados obtidos apontaram que, das prescrições analisadas em um período de dois anos (2005-2007), apenas 25% estavam de acordo com as recomendações estabelecidas no protocolo. Dentre as não conformidades, foram observados: indicação para o tratamento da DA no estágio grave, condição clínica não recomendada para tratamento farmacológico no PCDT da DA na época em que o estudo foi realizado; indicações para outros tipos de demência, incluindo a demência vascular.

Para uma adequada compreensão da motivação desse estudo, alguns fatos merecem ser brevemente recordados. Até 2016, apenas os anticolinesterásicos donepezil, galantamina e risvastigmina em apresentações de uso oral estavam disponíveis no SUS, indicados tão somente para tratamento da DA leve a moderada. O PDCT vigente até então (BRASIL, 2013a) não incluía memantina ou qualquer tratamento para as formas graves da doença.

Em setembro de 2016, a CONITEC publicou um relatório de recomendação final deliberando a favor da incorporação da rivastigmina transdérmica para a DA, até então não presente no SUS (BRASIL, 2016). Segundo este documento, essa formulação da rivastigmina era tão eficaz e segura quanto a apresentação oral, ainda que baseado em variações pontuais de pequena magnitude. Mencionava, ainda, as dificuldades de administração e efeitos colaterais relacionados ao uso do tratamento oral, que teriam impacto direto na adesão ao tratamento. O medicamento foi incorporado ao SUS pela Portaria SCTIE-MS nº 31/2016, sendo recomendada na decisão a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DA para permitir a disponibilização do medicamento no SUS<sup>10</sup>.

A 54ª reunião da CONITEC, realizada em 05 de abril de 2017, colocou em pauta a possibilidade de alteração do PCDT de 2013 (BRASIL, 2013a) vigente até então, deliberando a favor de uma consulta pública para atualização deste Protocolo Clínico (BRASIL, 2017c). O Relatório de Recomendação da CONITEC relativo à atualização do PCDT da DA, não apenas incluía a forma transdérmica como também sinalizava para evidências de eficácia do medicamento memantina — em monoterapia e em associação com inibidores da acetilcolinesterase — para a DA grave (BRASIL, 2017b). Adicionalmente, a proposta de atualização trazia ainda

---

<sup>10</sup> Atualmente, o medicamento faz parte do rol de fármacos ofertados para o tratamento da DA no SUS e já possui código SIGTAP.

mudança importante no que se refere ao diagnóstico clínico da DA, utilizando agora, os novos critérios estabelecidos em 2011 pelo *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*. Esta sugestão seguiu para consulta pública<sup>11</sup> e obteve 229 contribuições, sendo quase 64% oriundas de profissionais de saúde.

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) solicitou, então, a incorporação da memantina no SUS. As evidências levantadas a partir de uma revisão rápida da literatura sugerem benefícios, ainda que bastante pequenos, do uso do medicamento na DA moderada (uso em combinação com inibidores da colinesterase) e grave (memantina em monoterapia), apontando para melhorias da qualidade de vida e menor sobrecarga aos cuidadores (BRASIL, 2017a). A consulta pública ficou disponível para contribuições entre os dias 04/08 e 23/08/2017 e recebeu 22 contribuições (4 pelo formulário “experiência ou opinião” e 18 pelo formulário “técnico-científico”), destacando-se que quatro delas (18%) apresentavam posicionamento contra ou parcialmente contrário a recomendação de incorporação, baseadas principalmente no baixo efeito do medicamento nos desfechos apresentados nos estudos. A deliberação final, por unanimidade, recomendou a incorporação de memantina para DA (BRASIL, 2017e) o medicamento foi incorporado ao SUS a partir da publicação da Portaria nº 49, de 8 de novembro de 2017 (BRASIL, 2017e).

O relatório final em questão não mostra realização de estudo de custo-efetividade, uma exigência da normativa legal que regulamenta a incorporação de novas tecnologias no SUS, e que seria ainda mais importante dado que o documento sinaliza claramente para benefícios pequenos do uso da memantina. Foi realizada apenas análise de impacto orçamentário, a qual indicou que os gastos com esta incorporação seriam de aproximadamente 10 milhões de reais no primeiro ano, chegando a 73 milhões no 5º ano.

O PCDT relacionado à doença foi atualizado logo a seguir, a partir da publicação da Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017 (BRASIL, 2017f). Especificamente em relação à memantina, o protocolo refere seu uso em duas situações. O uso associado aos inibidores da colinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) para a DA moderada e em monoterapia para pacientes com DA grave. Como critérios para o uso na DA grave são listados: (i) diagnóstico

---

<sup>11</sup> Consulta pública número 17 de 19 de abril de 2017, publicada no DOU no dia 24 de abril de 2017.

de DA provável, segundo os critérios do NIA-AA, ABN; (ii) tomografia computadorizada ou ressonância magnética do encéfalo e exames laboratoriais afastando outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, creatinina e transferases hepáticas - ALT/TGP e AST/TGO), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico; (iii) escore na escala CDR = 3 (demência grave); (iv) MEEM com escore entre 5 e 11, para escolaridade maior que 4 anos, ou entre 3 e 7, quando escolaridade menor ou igual a 4 anos (BRASIL, 2017f).

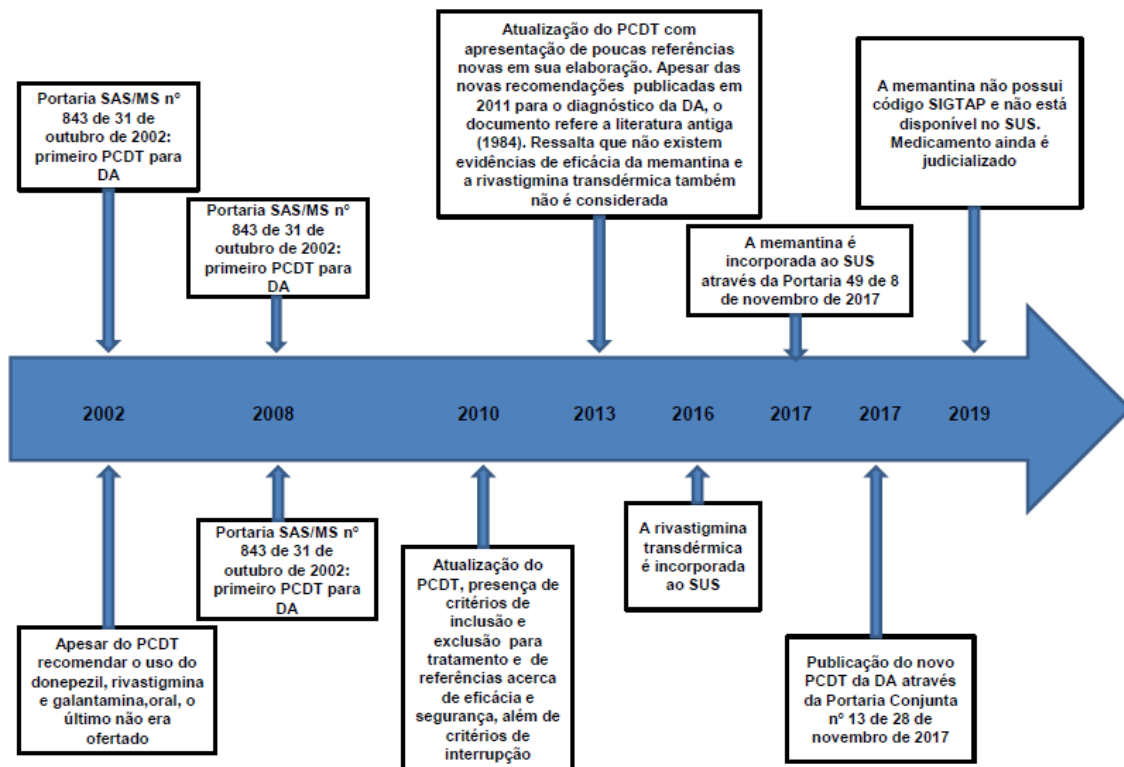
A posologia recomendada de uso é iniciar com 5 mg/dia por via oral, aumentando 5 mg/semana nas 3 semanas subsequentes até chegar à dose de 20 mg/dia (1 comprimido de 10mg duas vezes por dia) na quarta semana, a partir da qual a dose deve ser mantida.

Como critérios de interrupção do tratamento, o PCDT lista três situações distintas: (1) após 3-4 meses do início do tratamento, não havendo melhora ou estabilização da deterioração do quadro à reavaliação (por falta de benefício); (2) declínio dos escores do MEEM para menos de 3 pontos nos pacientes com escolaridade menor ou igual a 4 anos de estudo, ou para menos de 5 pontos, nos com escolaridade superior a 4 anos de estudo) nas reavaliações; e (3) em casos de intolerância ao medicamento.

Por fim, em termos de monitoramento recomenda-se reavaliação inicial após 3 a 4 meses do início do tratamento e, após esse período, a cada 6 meses, para estimar o benefício e a necessidade de continuidade do tratamento pela avaliação clínica e aplicação do MEEM e da Escala CDR.

A figura 9 sintetiza as principais mudanças ocorridas nos PCDT para a DA, desde a sua primeira publicação em 2002.

Figura 9 - Linha do tempo com as principais alterações ocorridas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Alzheimer, 2002-2017



Fonte: A autora, 2019<sup>12</sup>.

<sup>12</sup> Elaboração própria a partir de BRASIL, 2002; BRASIL, 2008; BRASIL, 2010; BRASIL, 2013; BRASIL, 2016; BRASIL, 2017a a BRASIL, 2017f.



Embora incorporada ao SUS, até o presente momento de elaboração desta tese, a memantina não possui código SIGTAP disponível. Pesquisa realizada na plataforma Google acerca de código SIGTAP para memantina, localizou uma apresentação de dezembro de 2018 do DAF/SCTIE/MS que descreve a possível pactuação do financiamento da memantina, que passaria a integrar o grupo 2 do CEAF, cuja responsabilidade pelo financiamento é das secretarias estaduais de saúde.<sup>13</sup> Se esse será o arranjo final a ser pactuada, só o tempo poderá dizer.

Em virtude dessa não oferta efetiva, a memantina continua sendo adquirida via judicialização (SIASG, 2019). A esse respeito, vale destacar que mesmo antes de estar presente nas tabelas de pagamento do sistema público, a memantina vinha sendo comprada pelo SUS, seja pelo próprio Ministério da Saúde —motivada por demandas judiciais —, ou mesmo por outros ministérios e pelos estados. Em estudo que avaliou as compras federais de medicamentos para tratamento da DA no período 2008 a 2013, Costa (2016) verificou que a memantina, mesmo não integrando nesta época o PDCT, apresentou crescimento progressivo das unidades adquiridas, com aumento de mais de cinco vezes no total comprado, correspondendo a mais de 360 mil unidades nos seis anos do estudo. Em valores deflacionados pelo IPCA a dezembro de 2013, essas compras corresponderam a gastos federais no período de R\$ 572.935,55; apenas entre 2012 e 2013, estes gastos saltaram de R\$ 89.337,67 para R\$ 150.551,96 em valores corrigidos (aumento de quase 70%).

No capítulo seguinte, discute-se o arcabouço conceitual metodológico subjacente ao estudo realizado, qual seja a avaliação de tecnologias em saúde, e, de forma um pouco mais detalhada, as avaliações econômicas em saúde, onde se enquadra o estudo de custo-efetividade realizado como parte dessa tese.

---

<sup>13</sup> O documento está disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/18/2.dFinanciamentomedicamentos-CIT-dez18.pdf>

## 2 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE COMO FERRAMENTA DE APOIO AO PROCESSO DECISÓRIO

O Sistema Único de Saúde, criado em 1988, possui como princípios doutrinários a universalidade, a equidade e a integralidade. Garanti-los, no que se refere a uma atenção de qualidade e atendimento das necessidades que se apresentam, face às transições demográfica e epidemiológica já citadas, representa um importante desafio. Desde seu estabelecimento, são grandes os entraves encontrados pelo SUS, principalmente quanto à manutenção de recursos estáveis e suficientes para sua sustentabilidade financeira (DAIN, 2007), exigindo que esforços sejam feitos para o atendimento das demandas colocadas ao Sistema.

Em todos os países mais desenvolvidos, tecnologias em saúde<sup>14</sup> tem sido apontadas como uma das principais agentes causadoras de aumento dos custos em saúde (SORENSEN et al., 2013), ainda que outros fatores, como o progressivo envelhecimento da população, o crescimento das rendas dos indivíduos, elevação dos preços de serviços hospitalares e médicos, e ineficiência na organização e pagamento pelo cuidado, dentre outros, também se mostrem importantes para a expansão de gastos no setor (VIANNA; CAETANO, 2005). Isto se deve, principalmente, à especificidade do processo de utilização das tecnologias em saúde, cuja difusão, muitas vezes, é realizada de forma acelerada. Ademais, sua introdução normalmente não está atrelada à substituição de outra tecnologia existente, contribuindo para uma elevação progressiva nos custos da assistência.

No caso brasileiro, e em especial no tocante ao sistema público de saúde, cronicamente subfinanciado, o paradigma que se coloca é como manter o modelo universal preconizado pela Constituição de 1988, garantido acesso equitativo aos serviços e qualidade no atendimento, e ao mesmo tempo, assegurar a eficiência na alocação dos recursos públicos.

A pressão pela incorporação de novas tecnologias é intensa e crescente. Entidades representadas por pacientes, prescritores, indústrias e associações por

---

<sup>14</sup> A Portaria nº 2510 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2005) considera como tecnologia em saúde medicamentos, materiais, equipamentos e procedimentos, sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte, e também os programas e protocolos assistenciais, por meio das quais os cuidados de saúde são prestados. As tecnologias podem ser classificadas de acordo com sua natureza material, seus propósitos no cuidado da saúde e sua complexidade tecnológica/custos.

exemplo, buscam o atendimento específico de suas demandas, no sentido de terem tecnologias, de natureza as mais diversas, fornecidas pelo Estado ou pelos federativos. O sistema judiciário tem acionado a União, estados e municípios, no sentido de prover insumos de saúde os mais diversos, com base no direito à saúde, garantido pela constituição. Decisões são necessárias, ainda, para responder a pressões relacionadas ao limite do orçamento público, ou pelo surgimento de novas tecnologias de saúde, muitas vezes grandemente onerosas e que, na prática, agregam custos adicionais que necessitam ser analisados para identificar se compensam os benefícios adicionais oriundos de sua introdução (AUGUSTOVSKI, 2010).

Além disso, em função da intensa transformação e uma maciça inovação tecnológica na área da saúde ocorridas nas últimas décadas, muitas vezes as novas tecnologias foram e são incorporadas à prática clínica sem uma avaliação sistemática sequer de sua eficácia e segurança. Interesses da indústria estão envolvidos e não necessariamente as informações veiculadas por ela são derivadas de metodologias adequadas (KRAUSS-SILVA, 2003). A multiplicação desordenada e acrítica de novas tecnologias favorece a duplicidade de meios para fins idênticos, transferindo custos desnecessários para a sociedade e gerando ineficiência do sistema de saúde (KRAUSS SILVA, 2004). Como consequência, a procura por eficiência na alocação dos recursos tem sido ponto importante em discussões políticas. A Avaliação de Tecnologias em Saúde torna-se, assim, uma ferramenta relevante para auxiliar os gestores na adequada tomada de decisão quanto ao uso das tecnologias.

## **2.1 Avaliações de tecnologias em saúde: definições importantes**

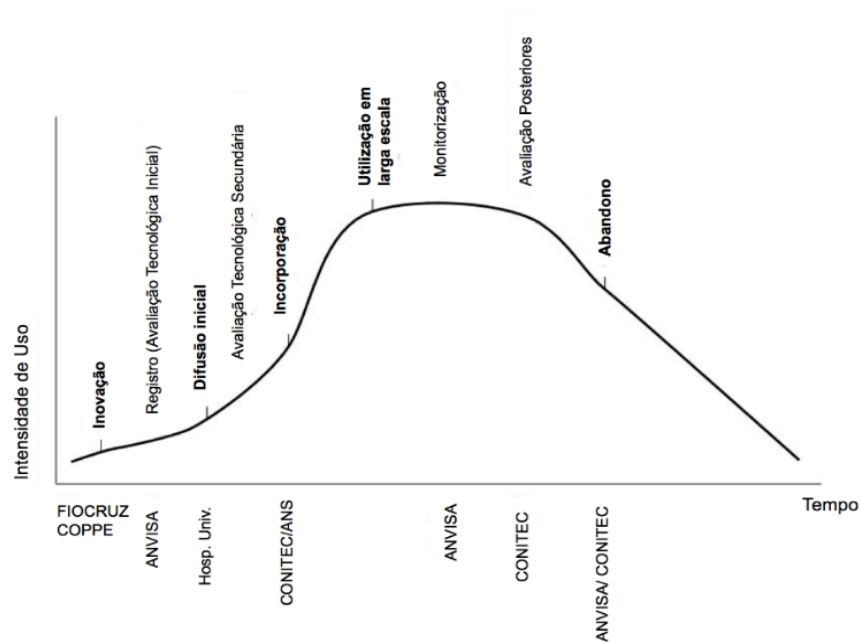
A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) representa a síntese do conhecimento produzido acerca das consequências do uso das tecnologias em saúde, podendo auxiliar nos processos de decisão sobre difusão e incorporação de tecnologias. Trata-se de processo de caráter multidisciplinar e sistemático, que deve reunir a melhor evidência científica disponível e, apesar de sua orientação política, a

ATS é fundamentada na ciência e no método científico (KRAUSS-SILVA, 2003; BANTA; LUCE, 1993).

Adicionalmente, a ATS pode ser entendida como uma forma abrangente de pesquisar as consequências técnicas, econômicas e sociais, de curto e longo prazo, da utilização das tecnologias em saúde, bem como de seus efeitos diretos e indiretos, desejáveis e indesejáveis. Fornece elementos para orientar decisões estratégicas na forma de cuidar do paciente e, também, acerca da cobertura dos procedimentos e alocação de recursos. Uma de suas principais determinações é assegurar que as tecnologias sejam aplicadas de forma segura e efetiva, evitando que gerem danos à saúde e assegurando que sejam usadas de forma correta. Além disso, os resultados da ATS fornecem aos formuladores de políticas informações sobre as diferentes alternativas tecnológicas, auxiliando no processo de tomada de decisões no que tange à aplicação e incorporação de tecnologias que sejam mais adequadas ao perfil epidemiológico da região considerada, aos tipos de morbidade da região em que será utilizada, sua diversidade cultural e étnica, além do sistema político local, que afeta diretamente as decisões de incorporação (CONASS, 2007; PANERAI; MOHR, 1990).

Segundo Krauss-Silva (2003), a ATS é um recurso especial que auxilia na regulação do ciclo de vida da tecnologia (Figura 10) em suas diferentes fases, seja através do registro ou do financiamento de sua utilização no país, com papel fundamental de atores como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a CONITEC e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Figura 10 – Curva do ciclo de vida das tecnologias médicas

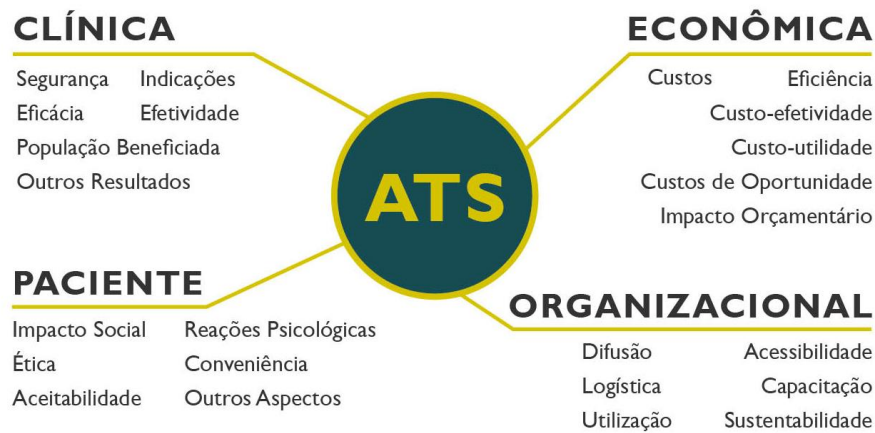


Legenda: ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz), COPPE (Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro), CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS)  
 Fonte: A autora, 2019<sup>15</sup>.

Para satisfazer a todos estes quesitos e auxiliar adequadamente no processo de tomada de decisão, uma ATS abrangente precisa incluir um conjunto de quatro parâmetros gerais, os quais incluem elementos clínicos, econômicos, organizacionais e relacionados aos pacientes, conforme ilustrado na figura abaixo.

<sup>15</sup> Elaboração própria a partir de KRAUSS-SILVA, 2003; p. 503.

Figura 11 – Parâmetros a serem considerados em uma ATS abrangente



Fonte: CONITEC, 2017.

Apesar da diversidade de dimensões aqui apresentadas, a maioria das ATS são parciais, ocupando-se apenas de alguns dos elementos, normalmente os mais importantes para o estágio atual no ciclo de vida da tecnologia em análise, para o sistema de saúde e para quem provê a ATS (KRAUSS-SILVA, 2003).

Entre os diversos tipos de estudos realizados na ATS, as avaliações econômicas, um tipo específico de ATS que analisa a eficiência das tecnologias em apreciação, representam um papel indispensável para o processo de incorporação de tecnologias no SUS, considerando as diretrizes estabelecidas pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011. Essas avaliações são mais discutidas na seção seguinte.

## 2.2 Avaliações econômicas em saúde

As avaliações econômicas compreendem um conjunto de métodos usados no processo de avaliação de tecnologias que examinam comparativamente a eficiência econômica, em termos de resultados em saúde e custos associados, entre intervenções alternativas para uma dada população (DRUMMOND et al., 1997). Este arcabouço de ferramentas é alvo de extremo interesse para o planejamento de ações e decisões em saúde, considerando, principalmente, a elevação dos gastos em saúde e as pressões sob os gestores na tomada de decisão no que concerne à alocação de recursos (BRASIL, 2009b). Essas avaliações consideram o conceito de

custo de oportunidade, ou seja, que o uso dos recursos disponíveis em programas ou tecnologias específicas resulta em detrimento da aplicação do recurso em outras tecnologias (BRASIL, 2014).

A base da avaliação econômica em saúde está intimamente ligada ao uso eficiente de recursos e envolve três principais elementos: o não desperdício de recursos, a produção de uma intervenção em saúde ao menor custo e a produção de intervenções com maior valor para as pessoas (VIANNA; CAETANO, 2005). Seu principal objetivo é maximizar a saúde de uma população, dada à disponibilidade de recursos escassos (MCINTOSH; LUENGO FERNANDEZ, 2006).

Estas avaliações podem ser definidas como uma análise comparativa de caminhos alternativos de ação, considerando os custos e consequências oriundos desta escolha. Além disso, estas análises podem ser denominadas de avaliações econômicas parciais (incompletas) e completas, em função das dimensões estudadas, conforme pode ser visualizado na Figura 12.

Figura 12 - Características gerais das avaliações econômicas em saúde

		<b>Os custos e as consequências das alternativas das alternativas são examinados?</b>			
		<b>NÃO</b>		<b>SIM</b>	
<b>Existe comparação entre duas alternativas?</b>	<b>NÃO</b>	Examina somente as consequências	Examina somente custos	<b>2 AVALIAÇÃO PARCIAL</b> Descrição Custo-consequência	
		1A	1B		
	<b>AVALIAÇÃO PARCIAL</b>		<b>AVALIAÇÃO PARCIAL</b>		<b>4 AVALIAÇÃO ECONÔMICA COMPLETA</b> Custo-minimização Custo-efetividade Custo-utilidade Custo-benefício
	Descrição do desfechos	Descrição dos custos	3A	3B	
<b>SIM</b>	Avaliação de eficácia ou efetividade	Análise de custos			

Fonte: A autora, 2019<sup>16</sup>.

<sup>16</sup> Elaboração própria a partir de Drummond et al., 1997, p. 10.

### 2.2.1. Tipos de avaliação econômica

As avaliações econômicas em saúde completas se dividem em quatro subtipos principais: custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício.

A análise de custo-minimização é um tipo especial de custo-efetividade, utilizada quando duas intervenções em saúde possuem resultados equivalentes, porém com divergências relativas aos custos envolvidos (DRUMMOND et al., 1997). A análise de custo-minimização constitui o tipo mais simplificado de avaliação econômica (VIANNA; CAETANO, 2005; DRUMMOND et al., 1997).

A análise de custo-utilidade é um tipo de avaliação econômica onde as consequências são medidas em unidades de utilidade, como por exemplo, o QALY (anos de vida ajustados por qualidade). Quando combinados com custos e comparados com pelo menos uma tecnologia, os resultados são apresentados em termos de custo incremental por QALY. Esta medida tenta capturar e refletir tanto a quantidade de anos de vida adicionados por dada intervenção, bem como à qualidade de vida resultante, estimada frente à uma escala de preferências. Uma análise de custo-utilidade leva em consideração as preferências dos pacientes, também chamadas de utilidades, ao medir as consequências em saúde (DRUMMOND et al., 1997; VIANNA; CAETANO, 2005; MCINTOSH; LUENGO-FERNANDEZ; 2006; RASCATI, 2010).

Na análise custo-benefício, os desfechos são medidos em termos monetários. As raízes teóricas desta análise derivam da economia do bem-estar. A economia de bem-estar é útil no auxílio às tomadas de decisão acerca das políticas públicas, incorporando as preferências individuais e os valores para melhorar o bem-estar social, equilibrando com a alocação efetiva de recursos. Neste tipo de análise, tanto os custos quanto os benefícios são medidos na mesma unidade. Este é o único tipo de técnica capaz de determinar em si mesma que uma intervenção merece ser feita (DRUMMOND et al., 1997; VIANNA & CAETANO, 2005; MCINTOSH & LUENGO-FERNANDEZ; 2006; RASCATI, 2010).



### 2.2.2. A análise de custo-efetividade

A análise de custo-efetividade é uma forma de avaliação econômica ampla em que os custos e as consequências de intervenções (efetividade) em saúde são examinados. A diferença de custos é comparada com a diferença de consequências na forma de uma razão entre as diferenças de custos e a diferença de consequências (DRUMMOND et al., 1997; KRAUSS-SILVA, 2003).

O principal objetivo de uma análise de custo-efetividade (ACE) é comparar o valor relativo de distintas intervenções (medidos em unidades monetárias) dirigidas à promoção da saúde ou prolongamento da vida, fornecendo informações adequadas e concretas para a adequada tomada de decisão na alocação dos recursos, a fim de selecionar a melhor opção para atingir a eficiência (BRASIL, 2008). Adicionalmente, é central em uma ACE avaliar o impacto de diferentes escolhas, visando identificar os melhores benefícios do tratamento, geralmente, em troca de menor custo (SECOLI et al., 2010). Uma vantagem da utilização da ACE é que as unidades em saúde utilizadas são desfechos comuns de base clínica (sobrevida, casos diagnosticados ou prevenidos por uma dada intervenção, entre outros), facilmente compreendidos pelos profissionais de saúde, pois as medidas são facilmente encontradas em ensaios clínicos e frequentemente presentes na rotina do clínico, se comparadas às análises de custo-utilidade e de custo-benefício (RASCATI, 2010). Por outro lado, como os desfechos precisam ser comparados nas mesmas unidades clínicas, o que pode representar uma desvantagem deste tipo de análise econômica (RASCATI, 2010; BRASIL, 2008; DRUMMOND et al., 1997).

Este tipo de análise permite estimar o custo por unidade de efetividade. Uma intervenção em saúde é considerada custo-efetiva se ela produzir um importante benefício clínico frente as alternativas disponíveis, justificável pelo seu custo (NITA et al., 2010).

A tradução matemática deste tipo de análise de CE pode ser assim entendida:

$$CE = \frac{C_B - C_A}{E_B - E_A}$$

$C_B$ : custo da tecnologia B

$C_A$ : custo da tecnologia A

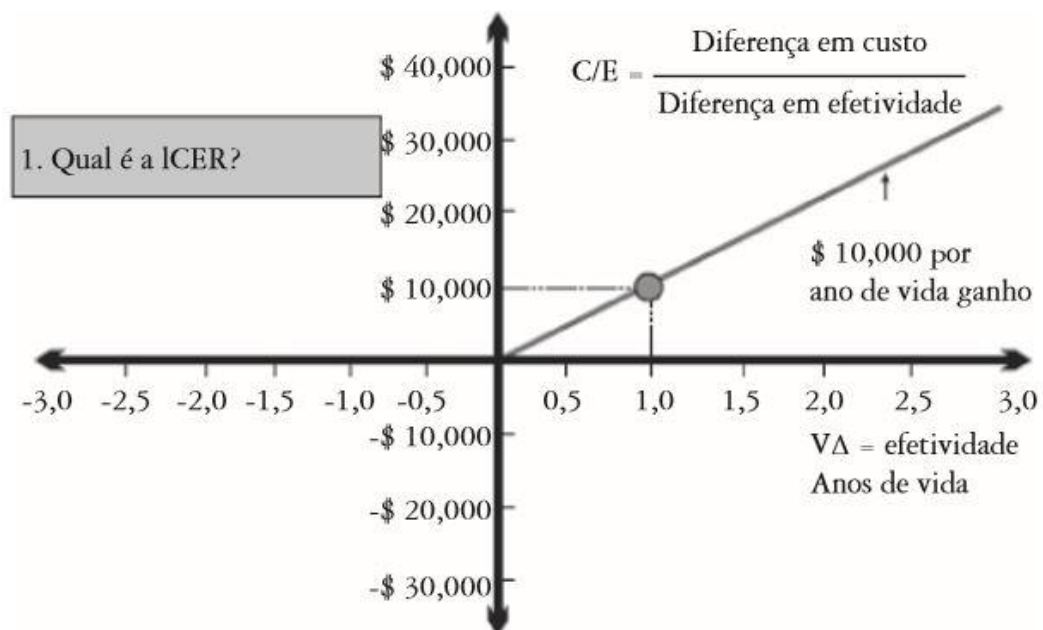
$E_B$ : efetividade da tecnologia B

$E_A$ : efetividade da tecnologia A

A análise custo-efetividade possui algumas etapas fundamentais para a sua construção, incluindo o melhor desenho de estudo como premissa de análise; a perspectiva de análise, que define os custos e desfechos relevantes em um dado ponto de vista; a inclusão de todos os custos e desfechos relevantes, no qual revisões sistemáticas da literatura são importantes, após definir as probabilidades de desfechos; a definição e aplicação de uma taxa de desconto, quando custos e consequências das estratégias sob comparação ocorrem em momentos diversos no tempo; a estimativa da razão de custo-efetividade e análises de sensibilidade, a fim de determinar o grau de confiança nos resultados do estudo e os fatores que mais impactam nos resultados obtidos (NITA et al., 2010; VIANNA; CAETANO, 2005; DRUMMOND et al., 1997).

Nestas avaliações, os resultados das alternativas em comparação em termos de seus custos e efetividades podem ser dispostos em um plano de custo-efetividade, o qual se trata de uma representação gráfica que facilita identificar a alternativa mais custo-efetiva (figura 13).

Figura 13 – Plano de Custo-efetividade



Legenda: ICER – Razão de Custo-efetividade incremental

Fonte: SECOLI et al., p.330

Um estudo de custo-efetividade pode ser delineado a partir de dados primários ou ainda ser estruturado através de modelos matemáticos (modelagem). Quando conduzido em paralelo a um ensaio clínico, ele é denominado de *piggybackevaluation*. Dentre as principais vantagens relacionadas a esta abordagem estão a coleta de dados econômicos (custos) de forma prospectiva e o planejamento de coleta de informações a partir de uma fonte comum para a grande maioria dos dados importantes para a avaliação. No entanto, este delineamento incorre em alguns problemas, derivados da diferença entre os objetivos de uma análise econômica e a finalidade de um ensaio clínico. Nem todas as opções disponíveis para o tratamento da condição de saúde em análise não são comparadas, o tempo despendido na condução de um ensaio clínico é curto (horizonte temporal curto) e, por muitas vezes, diferenças econômicas e desfechos clínico relevantes necessitam de um maior tempo de seguimento para serem observados. Além disso, outros ensaios clínicos e metanálises presentes na literatura são ignoradas neste tipo de AE e podem apresentar evidências diferentes daquelas oriundas do ensaio conduzido de forma conjunta à avaliação econômica. Ademais, seus resultados não podem ser extrapolados para condições reais de uso na população, pois empregam uma metodologia específica para avaliação de eficácia de determinada tecnologia (BRASIL, 2014; GRAY et al., 2011; VANNI et al., 2009). Portanto, dadas estas limitações e entraves deste tipo de desenho, um modelo de decisão analítico pode representar uma alternativa relevante na condução de uma AE.

### 2.2.3 Modelo de decisão analítico

Um modelo procura representar de forma abrangente, compreensível e simplificada a complexidade do mundo real, porém sem modificar suas características fundamentais (BRASIL, 2014; SOÁREZ et al., 2014). Um modelo de decisão analítico permite a generalização dos resultados, conectar um desfecho intermediário a um finalístico, sintetizar a evidência disponível e sinalizar a necessidade de novas pesquisas (GRAY et al., 2011).

A abordagem do modelo de decisão analítico a ser desenvolvido depende da questão de pesquisa a ser respondida. Um modelo de análise de decisão define

uma abordagem sistemática para simular um dado problema de saúde ao longo do tempo e estimar custos e benefícios das estratégias em comparação, sob condições de incerteza. No entanto, é fundamental avaliar o modelo construído e validá-lo, de forma que ele seja representativo de fato, da realidade e que seus resultados sejam válidos (PETROU; GRAY, 2011).

Para Buxton e colaboradores (1997), um modelo farmacoeconômico deve possuir as seguintes características fundamentais: ser claro e representar a realidade estudada, incluir todas as variáveis e alternativas importantes para o estudo, ser transparente na definição dos desfechos e na atribuição das probabilidades adotadas, ser reprodutível e documentar a fonte de dados e as justificativas para os pressupostos adotados, justificar a análise econômica adotada e a população escolhida, reportar os resultados de forma clara, apontar a incerteza do modelo e realizar análises de sensibilidade e, por fim, validar o modelo.

Existem diferentes métodos de modelagem, porém os mais comumente utilizados e conhecidos são as árvores de decisão e o modelo de Markov (SOÁREZ et al., 2014).

Modelos de Markov são apropriados para modelar doenças crônicas, progressivas ou recorrentes, tais como a Doença de Alzheimer, objeto desse estudo (SOÁREZ et al., 2014; GRAY et al., 2011). Foram introduzidos na década de oitenta, com crescente aplicação nos estudos econômicos. Neste tipo de modelo, toda a história natural da doença deve ser considerada, através da criação de estados de saúde que refletem esta progressão. Estes estados retratam a sequência de eventos que ocorre durante ou após uma intervenção (SOÁREZ et al., 2014; GRAY et al., 2011). Há cinco etapas básicas envolvidas na metodologia de modelagem de Markov: escolher os estados de saúde que representam desfechos para as intervenções; determinar as possibilidades de transição entre eles; escolher a extensão de cada ciclo; estimar as probabilidades de transição entre os estados e estimar custos e desfechos associados para cada estratégia (RASCATI, 2009). Estas probabilidades de transição são fixas e, portanto, o modelo é denominado de estocástico.

Este tipo de modelo assume que o paciente está em um dos estados de saúde finitos denominados de estados de Markov. Todos os eventos de interesse (estágios da doença) são modelados como transições de um estado para o outro. Estes estágios são mutuamente exclusivos (isto é, o paciente não pode estar em

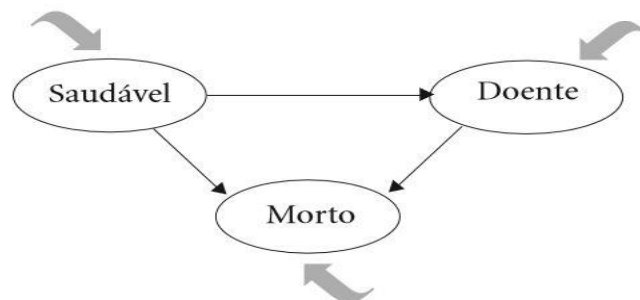
mais de um estado ao mesmo tempo) e a cada um deles, são associados eventos passíveis de ocorrência uma vez por ciclo.

Esses períodos denominados de “ciclos” representam a divisão do tempo adequado para o problema em análise. Em outras palavras, a cada ciclo o paciente que se encontra em dado estado, pode sofrer um único evento. A probabilidade de transição e o tempo determinado para isso é conhecido como ciclo de Markov e é determinado com base em informações clínicas (RASCATI, 2009). A duração do ciclo depende da doença em análise e das intervenções que estão sendo avaliadas (SATO; ZOUAIN, 2010).

Os estados no modelo em que é impossível sair são tecnicamente conhecidos como “*absorbing states*”; e na maioria dos casos é representado pela morte. A soma das probabilidades de transição de cada ciclo deve somar igual um, pois existe apenas um estado a cada momento discreto de tempo. Desta forma, a probabilidade de permanecer no mesmo estado é dada por um menos a probabilidade de transição (SATO; ZOUAIN, 2010).

A figura 14 abaixo ilustra um modelo de Markov hipotético com as probabilidades de transição entre os estados de saúde delineados como estados de Markov. O horizonte temporal a ser adotado depende da doença em análise e deve ser longo o suficiente para capturar os efeitos das estratégias. Pode ser estendido pelo tempo de sobrevivência dos pacientes ou até que a coorte atinja seu estado de absorção (RASCATI, 2009).

Figura 14- Exemplo hipotético de modelo de Markov



Fonte: SOÁREZ et al., 2009, p.4213

Este tipo de modelagem também possui limitações. São ferramentas mais complexas que as árvores de decisão e podem significar menos transparência para os tomadores de decisão. Um outro problema é que esta modelagem não possui

memória, pois parte-se do pressuposto markoviano que a probabilidade de transitar entre os estados não é embasada nas experiências registradas em ciclos anteriores. Essa é a maior limitação desse modelo, pois o prognóstico da doença de cada paciente normalmente depende de sua história prévia. Para contornar essa limitação, pode-se adicionar “memória” ao modelo de Markov, usando estados temporários ou estados túnel (RASCATI, 2009; SOÁREZ et al., 2009).

Outro passo na elaboração de um estudo de CE é a definição da perspectiva de análise, fundamental na condução de um estudo de custo-efetividade, pois os custos relacionados a uma intervenção em saúde dependem da perspectiva adotada. Segundo as Diretrizes Brasileiras para Elaboração de Avaliações Econômicas (2014) do Ministério da Saúde, existem três perspectivas principais: a da sociedade, a do SUS como financiador do sistema e o SUS como prestador de serviços em saúde.

Ao adotar-se a perspectiva de análise do SUS como financiador, caso do estudo realizado, todos os custos diretos cobertos pelo sistema de saúde serão contabilizados, como os procedimentos cobertos nas tabelas de pagamento do SUS e todos os outros incorridos ao sistema, independentemente da área de prestação do serviço. Já na perspectiva do SUS como prestador de serviços, todos os serviços e precisam ser identificados e quantificados para a produção do serviço prestado. Por outro lado, na perspectiva da sociedade, todos os custos diretos e indiretos são computados.

Os custos podem ser divididos em custos diretos (médicos e não médicos), custos indiretos e custos intangíveis. Os custos diretos médicos (custos derivados do cuidado com a doença) envolvem insumos médicos envolvidos diretamente para prestar o tratamento. Exemplos comuns são os medicamentos, exames diagnósticos e laboratoriais, consultas médicas e hospitalizações (RASCATI, 2009). Os custos diretos não médicos (não relacionados ao ambiente médico-hospitalar) incluem pernoites em hotéis para assistência à pacientes e família fora da cidade, assistência não médica, custos de transporte, dentre outros. Os custos indiretos são relacionados com a perda de produtividade do paciente e para seu acompanhante não remunerado e a perda de produtividade por morte prematura. Já os custos intangíveis são aqueles incapazes de serem precisamente medidos e valorados em termos financeiros, como a fadiga, a ansiedade e o sofrimento (BRASIL, 2014; RASCATI, 2009).

Em seguida, todos os desfechos clínicos relevantes para a questão em análise devem ser estabelecidos, podendo ser classificados em desfechos intermediários ou finalísticos. Normalmente, os mais importantes para a sociedade são os desfechos finais, como a medida de anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Desfechos intermediários podem ser questionáveis e, portanto, devem ser escolhidos e interpretados com cautela. No caso da DA, muitos desfechos encontrados nos ensaios clínicos são intermediários, porém parecem apresentar ligação com o desfecho final (TAYLOR et al., 2009).

O próximo passo da análise é estabelecer uma taxa de desconto, a fim de realizar uma comparação direta entre custos e desfechos em saúde em diferentes momentos no período estudado. No caso do Brasil, as diretrizes nacionais recomendam a aplicação de 5%. Logo em seguida, a razão de custo-efetividade incremental é calculada e análises de sensibilidade devem ser realizadas a fim de testar as incertezas de modelo e parâmetros e a estabilidade dos resultados do estudo (BRASIL, 2014; NITA et al., 2010).

Para que uma tecnologia em saúde seja de fato considerada custo-efetiva, um limiar (*threshold*) deveria ser considerado. Ele representa o referencial numérico da ICER abaixo do qual a tecnologia é considerada custo-efetiva (SOAREZ; NOVAES, 2017).

### **2.3 Avaliações econômicas relacionadas ao tratamento da doença de Alzheimer com memantina: um panorama sintético**

No que tange às avaliações econômicas que corroboram o uso da memantina para DA, existem diversos estudos publicados e algumas revisões sistemáticas que sintetizam estes estudos econômicos, em sua maioria com foco nos quadros leves a moderados, optando-se por discutir prioritariamente estas últimas.

Estudo publicado por Kirby e colaboradores (2006) incluiu cinco estudos econômicos do uso da memantina para DA grave, apontando para uma relação favorável entre custos e benefícios em saúde. A busca foi realizada em três bases de dados até a data de julho de 2004 e sem restrição de idioma. A revisão evidenciou estudos que demonstravam eficácia da memantina em diminuir o declínio

cognitivo, porém estudos de custo-efetividade encontrados possuíam limitações metodológicas importantes na generalização de seus resultados.

Oremus publicou, em 2008, revisão sistemática de estudos econômicos envolvendo o tratamento farmacológico da DA. Trinta e três referências foram incluídas. Destas, seis estudos tinham por foco a memantina para DA moderada a grave e treze artigos usavam donepezil para a DA leve a moderada. Em todos os casos, as intervenções mostraram-se custo-efetivas.

O estudo conduzido por Loveman e colaboradores (2006), atualizado por Bond *et al* em 2012 e com busca finalizada em fevereiro de 2010, traça o perfil das avaliações econômicas dos medicamentos utilizados para tratamento da doença de Alzheimer. As evidências são levantadas com foco no medicamento utilizado na DA e nos modelos de decisão empregados. A publicação de Bond incluiu seis estudos de AE publicados entre 2005 e 2009 que examinavam a custo-efetividade do uso da memantina para a DA moderada a grave. Todos os estudos incluídos na revisão apontaram para benefícios com a memantina alcançados a um custo reduzido. No entanto, os autores da revisão chamam atenção para o fato de metade dos artigos representarem a mesma abordagem analítica usada em diferentes contextos, bem como das probabilidades das análises não serem independentes, dado sua fonte de financiamento. Além disso, foram feitas críticas importantes à modelagem realizada nos estudos.

A revisão elaborada por Pouryamout e colaboradores (2012) sintetizou avaliações econômicas para tratamento farmacológico da DA, considerando publicações disponíveis até julho de 2010 e com restrição ao idioma inglês. A revisão incluiu sete estudos, sendo três deles na DA moderada a grave (uma AE analisava a memantina comparada a placebo, outra considerava a memantina *versus* o cuidado padrão e, por último, um estudo que avaliava donepezil *versus* placebo). A revisão apontou que o uso da memantina era custo-efetivo em monoterapia ou em associação com o donepezil na DA moderada a grave.

Hyde e colaboradores (2013) publicou revisão sistemática de estudos econômicos envolvendo o tratamento farmacológico da DA, com publicações disponíveis de janeiro de 2004 a março de 2010. A revisão apontou para evidências de uma razão de custo-efetividade favorável ao uso da memantina para DA moderada-grave.



Por fim, em 2018, quando já estava em curso a revisão sistemática empreendida como parte dessa tese, Ebrahim e Oremus publicaram uma revisão sistemática de AE de terapias farmacológicas para DA, cuja busca limitou-se a estudos em língua inglesa publicados entre 1995 e fevereiro de 2018. Foram incluídos oito estudos que analisaram a memantina, seis dos quais financiados pela indústria. Em quatro estudos, a memantina era comparada ao tratamento padrão e em três a placebo. A memantina dominou seus comparadores em todas as avaliações, exceto em uma, onde a memantina foi considerada clinicamente benéfica e de custos mais elevados. Entretanto, os autores registram várias limitações nos estudos incluídos e sugerem que seus resultados devem ser interpretados com cautela.

Embora o número de revisões sistemáticas de estudos econômicos publicadas seja elevado, elas apresentam importantes limitações metodológicas no que se refere às especificidades das populações estudadas e elencadas como relevantes para o trabalho dessa tese, aos períodos de publicação dos estudos (usualmente com data de fechamento das buscas estendidas apenas ao ano de 2010) e da possibilidade de generalização dos seus resultados. Desse modo, elencou-se como um dos objetivos da tese realizar uma revisão sistemática dos estudos de avaliação econômica sobre o uso da memantina, empregada de forma isolada ou em associação aos anticolinesterásicos, para tratamento da doença de Alzheimer moderadamente grave a grave, indicações que correspondem às aprovadas recentemente para incorporação ao SUS, de modo a ter evidências mais atualizadas acerca da eficiência de uso do medicamento e, de forma complementar, subsidiar as decisões relativas ao modelo desenhado para a investigação.

### 3 JUSTIFICATIVA

A DA é uma enfermidade incurável e representa a causa mais frequente de demência nas sociedades atuais. Apesar dos esforços empreendidos na área de estudo em questão, não existem tratamentos farmacológicos estabelecidos que alterem o curso da doença ou a progressão efetiva da doença (PEREIRA, 2013).

Esta condição de saúde está intimamente associada à idade, principal fator de risco associado. Em coerência com o envelhecimento populacional progressivo observado no país, sua prevalência em nosso meio está aumentando, impondo consequências importantes para os custos diretos e indiretos relacionados as famílias, sistema de saúde e para a sociedade.

Os estudos existentes no país são relativamente escassos e concentram-se principalmente nos aspectos epidemiológicos, com poucos abordando custos e gastos com a DA, enquanto a literatura internacional enfatiza bastante a relação de custos relacionados à doença, incluindo a DA grave, cujos tratamentos realizados com memantina são considerados efetivos, ainda que com benefícios pequenos (GUTIERREZ et al; 2014; HOOGVELDT et al., 2011).

Existem diferentes estudos econômicos publicados em diversos países relativos ao uso da memantina para a DA grave que denotam incertezas sobre os custos e ganhos incrementais em saúde, apesar de alguns mais recentes indiquem que esta relação pode representar um bom uso dos recursos frente ao tratamento não farmacológico dessa situação. Entretanto, esses resultados não podem ser transferíveis para nossa realidade e não existem, até o presente momento, estudos nacionais de avaliação econômica completa referentes a este medicamento para a DA grave.

Em novembro de 2017, após recomendação favorável da CONITEC, o SUS incorporou o uso da memantina para tratamento de portadores de DA grave (BRASIL, 2017e), e o novo protocolo da doença foi publicado, já incluindo o medicamento nos algoritmos de tratamento da condição (BRASIL, 2017f).

Contudo, a recomendação de incorporação se baseou tão somente em revisão rápida de literatura, que apontava eficácia do medicamento para a DA moderada a grave, entretanto com benefícios pequenos, e em uma análise de impacto orçamentário. Não houve a realização de um estudo de avaliação

econômica completa, quesito relevante e indispensável à incorporação de medicamentos no SUS, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011 e no Decreto nº 7.646/2011, que prevê uma avaliação econômica comparando a alternativa em análise com outras já disponíveis no SUS. Nessa situação específica, evidências relativas à eficiência e bom uso do recurso público se fazem ainda mais necessárias.

Considerando os aspectos mencionados, entendeu-se como relevante analisar a relação de custo-utilidade do medicamento memantina para o tratamento da DA grave, considerando o fato de que a memantina representa a novidade de incorporação presente no SUS, é o único fármaco específico indicado para este estágio da condição de saúde em questão e existe ainda bastante controvérsia na literatura sobre a magnitude de seus efeitos, reputados como no máximo pequenos.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

O trabalho teve como objetivo geral realizar uma avaliação econômica de custo-utilidade do uso da memantina isolada em comparação ao tratamento convencional para a Doença de Alzheimer grave, considerando a perspectiva do SUS como financiador da assistência à saúde.

### **4.2 Objetivos específicos**

Para lograr êxito no que tange ao objetivo proposto, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- a) Realizar uma revisão sistemática das avaliações econômicas completas que tratam do uso da memantina, isolada ou combinada ao donepezil, para o tratamento da DA moderada-grave, com vistas a subsidiar o modelo de decisão desenvolvido;
- b) Desenvolver um modelo de decisão analítico e avaliar a relação de custo-efetividade da incorporação da memantina comparado ao tratamento convencional para a DA grave disponível no SUS; e
- c) Examinar os principais fatores intervenientes na custo-utilidade dessa incorporação, a partir de análises de sensibilidade explorando as incertezas sobre os resultados obtidos.

## 5 CAMINHOS METODOLÓGICOS

Os caminhos metodológicos destateseenvolveram etapas de apoio ao desenvolvimento do modelo utilizado no estudo de custo-efetividade executado e o estudo de custo-efetividade propriamente dito.

As etapas de apoio consistiram em duas revisões, uma sistemática, sobre as avaliações econômicas já realizadas sobre a custo-efetividade da memantina para a indicação pretendida nesta tese, e uma revisão de literatura com vistas a identificar as práticas clínicas relacionadas ao manuseio da DAgrave.

A revisão sistemática objetivou: (a) mapear os principais tipos de modelos de decisão já empregados em estudos de custo-efetividade sobre a questão em tela, com vistas a identificar a possibilidade de seu uso ou adaptação à realidade nacional; (b) levantar os estados de saúde e desfechos mais relevantes para o problema de saúdeabordado nos modelos; (c) identificar os principais custos associados; e (d) caracterizar as lacunas existentesnos modelos já publicados, de modo a ajudar na superação dessas fragilidadese problemas no modelo desenvolvido (ANDERSON, 2010; COCHRANE HANDBOOK, 2004).

Já a revisão das práticas pretendeu identificar as rotinas de tratamento (medicamentos e suas indicações e contra-indicações, doses, critérios e suspensão, monitoramento, etc), com vistas a subsidiar o modelo desenvolvido.

### **5.1 Revisão sistemática de estudos econômicos relativos ao uso da memantina para a Doença de Alzheimer moderada a grave**

O protocolo da revisão sistemática, com o devido detalhamento das bases, chaves de busca, critérios de inclusão e exclusão de estudos e demais etapas e aspectos relevantes, encontra-se disposto no apêndice 1. A revisão foi registrada no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o nº CRD42017076469, em outubro de 2017 (ANEXO A).

### 5.1.1. Questão norteadora

Para estruturar, definir e caracterizar o escopo da pesquisa nesta etapa, o acrônimo PICO (*Pacient or Population, Intervention, Comparison and Outcomes*) foi construído conforme o quadro 5 abaixo.

Quadro 5– Critérios clínicos e descrições relacionadas

<b>Critérios</b>	<b>Descrição</b>
<b>Tipo de Estudo</b>	AE <i>sensu scriptu</i>
<b>População</b>	População com DA moderada grave
<b>Intervenção</b>	Memantina isolada ou combinada com donepezil
<b>Comparador</b>	Placebo, anticolinesterásicos, sem tratamento específico
<b>Desfecho</b>	QALY, custo por ano de vida ganho, custo por ano de independência ganho, razão de custo-efetividade incremental

Fonte: A autora, 2019.

Desta forma, a pergunta norteadora da revisão foi: Qual a relação de custo-efetividade dos estudos de avaliação econômica que usaram a memantina isolada ou combinada com donepezil para tratamento da Doença de Alzheimer moderada a grave?

De forma complementar, indagou-se: Nos estudos que usaram a modelagem em sua condução, quais os principais modelos de decisão analíticos utilizados e suas características?

### 5.1.2. Busca e seleção dos artigos na literatura

A busca foi realizada com objetivo de selecionar estudos de avaliação econômica *sensu scriptu*, isto é, trabalhos que comparassem alternativas quanto aos custos e consequências, possuindo como foco o tratamento farmacológico específico da DA moderada a grave que utilizassem a memantina em monoterapia ou então associada à algum anticolinesterásico. Não houve restrição no que se refere à idioma de publicação e data de publicação quando da busca.

As bases bibliográficas acessadas foram: MEDLINE (via PUBMED), EMBASE, LILACS (via BVS), CEA *Registry eNational Health System EconomicEvaluationDatabase* (NHS EED) do *Centre for Reviews andDissemination* (CRD).

As estratégias de busca utilizadas para buscar artigos nas bases MEDLINE E EMBASE estão descritas nos quadros 6 e 7. Para as demais bases, foi feita uma adaptação a partir das descritas acima, adequando os termos correspondentes aos domínios envolvidos.

Os estudos identificados foram exportados das bases originais para o programa gerenciador de referências ENDNOTE versão X4, de forma a identificar e eliminar as duplicatas.

A seleção dos trabalhos foi realizada em duas etapas. Na primeira, títulos e resumos foi executada por dois avaliadores de forma independente (IAGO e ANB), com divergências e dúvidas sendo resolvidas por um terceiro revisor (RC). Nesta etapa, foram selecionados artigos de avaliação econômica completa (custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício), que tivessem como foco o uso da memantina associada ou não ao donepezil para tratamento da DA moderada a grave.

Foram excluídos editoriais, cartas, artigos de revisão, resumos/anais de congresso, estudos de eficácia e avaliações econômicas parciais. Revisões sistemáticas também foram igualmente excluídas nesta etapa. No entanto, foram examinadas no intuito de auxiliar no resgate às referências consideradas relevantes e que, eventualmente não tivessem sido identificadas na busca inicial.

Em seguida, estudos potencialmente relevantes foram submetidos à leitura de seu texto completo, também por dois avaliadores, e sua seleção para inclusão ou exclusão implicou no atendimento dos critérios de elegibilidade descritos no quadro 8. Como na etapa anterior, as divergências e dúvidas foram resolvidas por um terceiro revisor.

Quadro 6 – Estratégia de busca dos artigos primários na base de dados MEDLINE (via PUBMED)

Domínio	Estratégia de Busca	Resultados
Tecnologia	(((((memantin[MeSH Terms]) OR memantine[MeSH Terms]) OR memantine hydrochloride[MeSH Terms]) OR merz brand of memantine hydrochloride[MeSH Terms]) OR namenda[MeSH Terms]) OR ebixa[MeSH Terms]) OR axura[MeSH Terms]) OR amantadine[MeSH Terms]) OR 1,3 dimethyl 5 aminoadamantane[MeSH Terms]) OR 1-Amino-3,5-dimethyladamantane[MeSH Terms]) OR memantine[Title/Abstract]) OR memantin[Title/Abstract]) OR memantine hydrochloride[Title/Abstract]) OR inhibitors, cholinesterase[MeSH Terms]) OR inhibitors, acetylcholinesterase[MeSH Terms]) OR acetylcholinesterase inhibitors[MeSH Terms]) OR cholinesterase inhibitors[MeSH Terms]) OR anticholinesterase drugs[MeSH Terms]) OR donepezil[Title/Abstract]) OR donepezil hydrochloride[Title/Abstract]) OR donepezil[MeSH Terms]) OR donepezilium oxalate trihydrate[MeSH Terms]) OR eranz[MeSH Terms]) OR aricept[MeSH Terms]) OR donepezil hydrochloride[MeSH Terms]) OR eranz[Title/Abstract]) OR aricept[Title/Abstract]) OR ebixa[Title/Abstract]) OR namenda[Title/Abstract]) OR axura[Title/Abstract])	25.608
Problema de Saúde	(((((alzheimer disease[MeSH Terms]) OR alzheimer s disease[MeSH Terms]) OR alzheimer's disease[MeSH Terms]) OR alzheimerabp[MeSH Terms]) OR abp, alzheimer s[MeSH Terms]) OR alzheimer dementia, presenile[MeSH Terms]) OR alzheimer type dementia[MeSH Terms]) OR alzheimer type senile dementia[MeSH Terms]) OR abp, alzheimer's[MeSH Terms]) OR alzheimer disease, early onset[MeSH Terms]) OR alzheimer disease, late onset[MeSH Terms]) OR dementia, presenile alzheimer[MeSH Terms]) OR alzheimer's disease[Title/Abstract]) OR alzheimer disease[Title/Abstract]) OR alzheimer[Title/Abstract])	124.493
Filtro	(((((analysis, cost[MeSH Terms]) OR (Costs and Cost Analyses[MeSH Terms])) OR analysis, cost benefit[MeSH Terms]) OR analyses, cost benefit[MeSH Terms]) OR pharmacoeconomics[MeSH Terms]) OR economics, pharmaceutical[MeSH Terms]) OR effectiveness, cost[MeSH Terms]) OR cost effectiveness[MeSH Terms]) OR decision support techniques[MeSH Terms]) OR decision modeling[MeSH Terms]) OR Cost-Utility Analysis[MeSH Terms]) OR Cost-Effectiveness Analysis[MeSH Terms]) OR Cost Benefit Analysis[MeSH Terms]) OR cost effectiveness evaluation[MeSH Terms]) OR cost minimization analysis[MeSH Terms]) OR cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR decision modeling[Title/Abstract]) OR cost minimization[Title/Abstract]) OR quality adjusted life year[MeSH Terms])) OR chains, markov[MeSH Terms]))	300.411
Estratégia combinada	(((((alzheimer disease[MeSH Terms]) OR alzheimer s disease[MeSH Terms]) OR alzheimer's disease[MeSH Terms]) OR alzheimerabp[MeSH Terms]) OR abp, alzheimer s[MeSH Terms]) OR alzheimer dementia, presenile[MeSH Terms]) OR alzheimer type dementia[MeSH Terms]) OR alzheimer type senile dementia[MeSH Terms]) OR abp, alzheimer's[MeSH Terms]) OR alzheimer disease, early onset[MeSH Terms]) OR alzheimer disease, late onset[MeSH Terms]) OR dementia, presenile alzheimer[MeSH Terms]) OR alzheimer's disease[Title/Abstract]) OR alzheimer disease[Title/Abstract]) OR alzheimer[Title/Abstract])) AND ((((((memantin[MeSH Terms]) OR memantine[MeSH Terms]) OR memantine hydrochloride[MeSH Terms]) OR merz brand of memantine hydrochloride[MeSH Terms]) OR namenda[MeSH Terms]) OR ebixa[MeSH Terms]) OR axura[MeSH Terms]) OR amantadine[MeSH Terms]) OR 1,3 dimethyl 5 aminoadamantane[MeSH Terms]) OR 1-Amino-3,5-dimethyladamantane[MeSH Terms]) OR memantine[Title/Abstract]) OR memantin[Title/Abstract]) OR memantine hydrochloride[Title/Abstract]) OR inhibitors, cholinesterase[MeSH Terms]) OR inhibitors, acetylcholinesterase[MeSH Terms]) OR acetylcholinesterase inhibitors[MeSH Terms]) OR cholinesterase inhibitors[MeSH Terms]) OR anticholinesterase drugs[MeSH Terms]) OR donepezil[Title/Abstract]) OR donepezil hydrochloride[Title/Abstract]) OR donepezil[MeSH Terms]) OR donepezilium oxalate trihydrate[MeSH Terms]) OR eranz[MeSH Terms]) OR aricept[MeSH Terms]) OR donepezil hydrochloride[MeSH Terms]) OR eranz[Title/Abstract]) OR aricept[Title/Abstract]) OR ebixa[Title/Abstract]) OR namenda[Title/Abstract]) OR axura[Title/Abstract])) AND ((((((analysis, cost[MeSH Terms]) OR (Costs and Cost Analyses[MeSH Terms])) OR analysis, cost benefit[MeSH Terms]) OR analyses, cost benefit[MeSH Terms]) OR pharmacoeconomics[MeSH Terms]) OR economics, pharmaceutical[MeSH Terms]) OR effectiveness, cost[MeSH Terms]) OR cost effectiveness[MeSH Terms]) OR decision support techniques[MeSH Terms]) OR decision modeling[MeSH Terms]) OR Cost-Utility Analysis[MeSH Terms]) OR Cost-Effectiveness Analysis[MeSH Terms]) OR Cost Benefit Analysis[MeSH Terms]) OR cost effectiveness evaluation[MeSH Terms]) OR cost minimization analysis[MeSH Terms]) OR cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR economic evaluation[Title/Abstract]) OR decision modeling[Title/Abstract]) OR cost minimization[Title/Abstract]) OR quality adjusted life year[MeSH Terms])) OR chains, markov[MeSH Terms]))	246

Fonte: A autora, 2019.



Quadro 6- Estratégia de busca dos artigos primários nas bases de dados da EMBASE

Domínio	Estratégia de Busca	Resultados
Tecnologia (1)	'memantine'/exp OR memantine:ab,ti OR 'donepezil'/exp OR donepezil:ab,ti OR 'donepezil plus memantine'/exp OR 'donepezil plus memantine':ab,ti	16.485
Problema de Saúde (2)	alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease':ab,ti OR alzheimer:ab,ti	181.726
Filtro (3)	'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'economic evaluation'/exp OR 'decision analytic model'/exp OR 'markov model'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'cost benefit analysis':ab,ti OR 'cost effectiveness analysis':ab,ti OR 'cost utility analysis':ab,ti OR 'cost minimization analysis':ab,ti OR 'economic evaluation':ab,ti OR 'decision analytic model':ab,ti	408.964
Estratégia combinada	#1 AND #2 AND #3	825

Fonte: A autora, 2019.

Quadro 7– Critérios de elegibilidade dos estudos de avaliação econômica incluídos na revisão sistemática

Critérios	Descrição
Tipo de Estudo	AE <i>sensu scritu</i> (comparação de alternativas quanto ao custo e consequência)
População Estudada	Homens ou mulheres com DA moderada a grave, cujo estágio de gravidade seja definido por um score a partir da aplicação de uma escala de avaliação da demência*
Intervenção	Memantina isolada, combinação memantina + donepezil, associado ou não a tratamento de suporte
Comparador	Para DA moderada: donepezila‡, placebo, rivastigmina, galantamina, tratamento farmacológico diferente dos acima, tratamento não farmacológico (estimulação elétrica, por exemplo) ou de suporte isolado Para DA grave: memantina, donepezila‡, memantina e donepezil combinados‡, placebo, tratamento farmacológico diferente dos acima, tratamento não farmacológico (estimulação elétrica, por exemplo) ou de suporte isolado**
Desfechos	Custo por ano de vida ganho ou custo por ano de vida ganho ajustado por qualidade, custo por tempo de independência ou resultado por custo-benefício ou razão de custo-efetividade incremental

Fonte: A autora, 2019.

### 5.1.3. Extração de dados

Um formulário eletrônico para extração dos dados foi construído no *software* EPIDATA, considerando as características da população estudada e do modelo de decisão utilizado. Os dados extraídos corresponderam aos registros encontrados nos artigos, não sendo realizada consulta ou solicitação de informações adicionais aos autores.

A extração dos dados foi preenchida no formulário criado por dois revisores (IAGO e RS) de forma independente. O formulário de dados continha os seguintes campos:

- a) Identificação do estudo: autor, ano, nome do periódico, país de correspondência do autor;
- b) Tipo de estudo: análise de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício;
- c) Desenho de estudo: avaliação econômica conduzida ao longo de um ensaio clínico (*piggybackevaluation*) ou através de modelagem;
- d) População estudada: número de pacientes estudados, idade e sexo, estágio da doença e tempo naquele estágio (se disponível); escala utilizada para avaliação da demência e “score” definido na escala para o estágio da doença;
- e) Perspectiva do estudo: sociedade, governo, ministério da saúde, setor privado (plano de saúde), instituição pública (hospital público), instituição privada (hospital privado);
- f) Horizonte temporal adotado;
- g) Intervenção: intervenção utilizada (medicamento); forma farmacêutica, dose e intervalo entre as doses, tempo de seguimento com o tratamento farmacológico; associação com tratamento de suporte (se sim, descrever);
- h) Comparadores: forma farmacêutica, dose e tempo de tratamento, e intervalo entre as doses, se tratamento farmacológico; tratamento não farmacológico, tratamento de suporte (descrição das terapias de reabilitação);

- i) Medidas de Efetividade da Intervenção e dos Comparadores: medida de efetividade: utilidade, ano de vida ganho, tempo de independência, retardo na institucionalização, melhora nos sintomas cognitivos, melhora no tempo de autonomia, demora no declínio cognitivo ou outras;
- j) Fonte de dados da efetividade: revisão sistemática/metanálise, ensaio clínico controlado, literatura publicada, dados primários não publicados obtidos pelos autores, opinião de especialista, pressupostos, outros;
- k) Custos: tipos de custos envolvidos na intervenção e nos comparadores (custos médicos diretos ou indiretos, custos não médicos);
- l) Itens incluídos nos custos da intervenção e dos comparadores: medicamentos, consultas médicas, exames, hospitalização, atendimento em serviços de cuidados primários, tempo do cuidador, medicamentos de suporte, outras medidas de suporte. Ano em que os custos foram contabilizados, unidade monetária utilizada, taxa de inflação (se utilizada), custo total da intervenção e custos das estratégias em comparação;
- m) Modelagem: modelo utilizado para progressão da DA e motivos pelos quais foram adotados (autor, ano e justificativa); modelo de decisão utilizado (árvore de decisão, modelo de Markov tradicional, Markov com microssimulação, simulação de eventos discretos), probabilidades utilizadas no modelo para ocorrência dos eventos e fonte (ensaio clínico, revisão sistemática ou metanálise, opinião de especialista, pressuposto) e justificativa para adoção no estudo; estados de Markov, duração dos ciclos (no caso de ser utilizado Modelo de Markov e justificativa adotada) software utilizado, pressupostos utilizados na modelagem (com descrição das justificativas), validação do modelo;
- n) Aplicação de desconto aos custos e benefícios;
- o) Desfechos: custo por ano de vida ganho ajustado por qualidade, custo por ano de vida ganho, ICER (Razão de Custo-efetividade incremental), custo por retardo na institucionalização, custo por

tempo de independência, outros desfechos intermediários: custo por melhora no tempo de autonomia, custo por demora no declínio cognitivo;

- p) Análise de sensibilidade: tipos de análises de sensibilidade realizadas (determinística, probabilística), variáveis testadas na análise de sensibilidade determinística e principais parâmetros sob incerteza; pressupostos adotados na análise de sensibilidade, análise de sensibilidade probabilística e apresentação do gráfico de dispersão e curva de aceitabilidade (se disponível);
- q) Limiar de custo-efetividade adotado no país do estudo (se disponível);
- r) Conclusões;
- s) Outras características gerais e relevantes apontadas pelos autores.

#### 5.1.4. Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade foi avaliada por dois revisores de forma independente (IAGO) e (RS). As dúvidas e divergências foram verificadas por um terceiro revisor (RC).

Para avaliar a qualidade dos estudos incluídos, utilizou-se a ferramenta desenvolvida por Drummond et al (1996) e publicado pelo *British Medical Journal* (BMJ). O instrumento é composto por três domínios principais (desenho de estudo, coleta de dados e análise e interpretação dos resultados) para a avaliação de qualidade de estudos econômicos e contém 35 (trinta e cinco) itens a serem julgados (DRUMMOND, 1996). O APÊNDICE 1 (Protocolo da revisão sistemática) disposto ao final contém o *checklist* completo e os detalhes destes critérios. Quatro diferentes classificações podem ser dadas a partir da análise do critério: “sim”, “não”, “não está claro” e “não se aplica”.

De forma complementar, foram introduzidos os seguintes itens adicionais na análise da qualidade metodológica: análise de subgrupos, limitações do estudo, potencial de generalização dos resultados, declaração de conflito de interesse e

financiamento. O sistema de classificação destes itens foi o mesmo que aquele usado para os critérios da ferramenta do BMJ.

#### 5.1.5. Análise dos dados

As análises e a síntese dos dados foram apresentadas de forma qualitativa, considerando a grande diversidade das avaliações econômicas conduzidas nos estudos e os diferentes ambientes examinados do ponto de vista econômico e, também, de saúde.

Tabelas de síntese das principais características dos estudos e dos modelos presentes nas avaliações foram construídas, bem como outras com os principais resultados encontrados. A avaliação da qualidade dos estudos foi sumarizada através de gráfico de barras.

## 5.2. Revisão sobre as práticas clínicas e monitoramento da DA moderada a grave

Foi realizada pesquisa por diretrizes clínicas relacionadas ao tratamento da Doença de Alzheimer em fontes internacionais — *National Guideline Clearinghouse, National Library of Guidelines*<sup>17</sup>, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidance*<sup>18</sup>, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Columbia Guidelines and Protocol Advisory Committee*<sup>19</sup>— e nacionais (Projeto Diretrizes da AMB/CFM<sup>20</sup>, bem como nossos eletrônicos de algumas sociedades

---

<sup>17</sup>Disponível em: <http://www.guidelines.gov>, acessado em 02/09/2017.

<sup>18</sup>Disponível em <https://www.nice.org.uk/>, acessado em 02/09/2017

<sup>19</sup>Disponível em: <http://www.sign.ac.uk>, acessado em 02/09/2017.

<sup>20</sup>Disponível em: <http://diretrizes.amb.org.br/>, acessado em 02/09/2017.

brasileiras de especialidades (Academia Brasileira de Neurologia <sup>21</sup> e Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia<sup>22</sup>).

Para a condição de DA leve a moderada, diretrizes elaboradas em conjunto pela Associação Médica Brasileira (AMB) e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) recomendam a utilização de qualquer dos anticolinesterásicos disponíveis. Quando a doença progride e existe declínio clínico, há recomendação nessa diretriz de associar a memantina ao anticolinesterásico no estágio moderado ou grave. Há ainda referência a fármacos para o tratamento de sintomas neuropsiquiátricos que surgem a partir do diagnóstico da DA, como por exemplo, como alterações de humor e de comportamento, depressão e a agitação psicomotora, com indicação de fármacos neurolépticos e inibidores da recaptação da serotonina, respectivamente. Não há, no documento, referência ao monitoramento específico da DA a partir de seu diagnóstico (AMB, 2011).

*Guidelines* desenvolvidos pelo NICE recomendam o uso de qualquer dos anticolinesterásicos para a DA leve a moderada. Memantina está indicada nos casos de DA moderada em que os pacientes possuem contra-indicação ao uso de anticolinesterásicos ou ainda nos casos em que estes não são tolerados pelo paciente. No caso da doença grave, somente a memantina está indicada. Detalhamentos quanto ao tratamento e manuseio dos sintomas comportamentais e distúrbios do humor são apresentados. Não foi encontrada informação específica no que tange ao monitoramento e reavaliação da DA (NICE, 2016).

*Guideline* desenvolvido pelo *California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management* (2008) recomenda que, a partir do diagnóstico, reavaliações periódicas devem ser feitas pelo menos a cada seis meses ou quando houver mudanças repentinas no comportamento ou declínio cognitivo. A avaliação e o monitoramento devem incluir alterações nas atividades de vida diária (alimentação, mobilidade, continência, habilidades em controlar as finanças), avaliação cognitiva, mudanças de comportamento, medicamentos utilizados, necessidade e cuidados específicos. A memantina está indicada para os casos de DA moderada a grave, sendo que o paciente deve receber monitoramento clínico duas a quatro semanas após o início do tratamento para averiguar a presença de efeitos adversos e após

---

<sup>21</sup>Disponível em: <http://abneuro.org.br/>, acessado em 02/09/2017.

<sup>22</sup>Disponível em: <http://sbgg.org.br/>, acessado em 02/09/2017.

seis meses para verificar o efeito na progressão da doença. A dosagem de creatinina deve ser realizada, para adequação da dose de memantina, quando for o caso. Há uma abordagem detalhada em relação ao tratamento dos distúrbios de comportamento e do humor que aparecem concomitantemente na medida em que a doença progride. A memantina pode ser associada aos anticolinesterásicos na doença moderada e na doença grave, sendo o donepezil referido como o mais utilizado (*GUIDELINE FOR ALZHEIMER'S DISEASE MANAGEMENT*, 2008).

O PCDT do Ministério da Saúde para a DA publicado em novembro de 2017 recomenda o uso da memantina associado a um dos três inibidores da acetilcolinesterase para os casos moderados e em monoterapia para a DA grave. Suas orientações, sempre que possível, foram utilizadas para modelar as condutas clínicas no estudo de custo-efetividade, de modo a tornar este o mais próximo possível daquele que é recomendado pelo MS para o manuseio no sistema público. Maiores detalhes sobre a forma de execução do monitoramento desses pacientes estão dispostos mais adiante.

### **5.3 Estudo de custo-efetividade**

#### **5.3.1 Tipo de Estudo**

Foi realizada uma avaliação econômica completa, do tipo custo-utilidade, considerando a perspectiva do SUS como financiador, conforme recomendado pelo documento “Diretrizes para Elaboração de Avaliações Econômicas”, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014).

Considerando o PCDT para a DA, publicado em novembro de 2017 e a incorporação da memantina em novembro do mesmo ano, foi desenvolvido um modelo que contemplou a população com DA grave, uma vez que as medidas de frequência e a eficácia dos tratamentos diferem segundo grau da doença.

### 5.3.2 População de referência

Números relativos à população total de pacientes com DA no país e a sua distribuição por gravidades disponíveis na literatura nacional decorrem de estudos isolados, de baixo tamanho amostral, obtidos em sua maioria em um único estado da federação, muitas vezes apenas em uma ou poucas localidades.

Com vistas a atender ao disposto no PCDT (BRASIL, 2017f) relativo ao uso proposto para a memantina, a população de base precisaria ser categorizada em termos de sua faixa etária e nível de escolaridade. Informações sobre essas duas características são escassas na literatura nacional, procedendo em sua maioria de estudos de base não populacional e limitados a pequenos quantitativos de pacientes estudados em instituições isoladas. Desse modo, informações sobre sexo, idade e escolaridade dos pacientes com DA hoje atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica foram solicitadas ao Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde, tomando por base a Lei do Acesso à Informação (LAI) nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 (BRASIL, 2011).

Essa solicitação, realizada em 11 de setembro de 2017 (vide APÊNDICE B), foi feita por meio do formulário eletrônico para requisição de dados públicos, disponível no *site* do Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão (e-SIC) (BRASIL, 2017e). Através desse sistema, qualquer pessoa, física ou jurídica, pode encaminhar pedidos de acesso à informação para órgãos e entidades do Executivo Federal (BRASIL, 2017f). No entanto, em e-mail resposta, os responsáveis afirmam não ser possível encaminhar os dados solicitados, alegando que esses dados não estavam sistematizados e representaria acréscimo de trabalho, o que está previsto por lei para o não atendimento das solicitações.

Dada esta significativa lacuna informacional, optou-se por considerar uma coorte hipotética de pacientes de ambos os sexos, maiores de 70 anos de idade, no estágio grave da DA (MEEM  $\leq 11$ ) em que a memantina seria indicada em esquema de monoterapia. Apesar da maioria dos estudos internacionais considerarem pacientes classificados como graves aqueles que possuem MEEM  $< 10$ , diversos estudos nacionais mostram que o *score* do MEEM sofre interferência importante em função do nível de escolaridade apresentado pelos pacientes portadores de DA (BRUCKI et al., 2003, LAKS et al., 2003; BERTOLUCCI et al., 2001). Segundo o



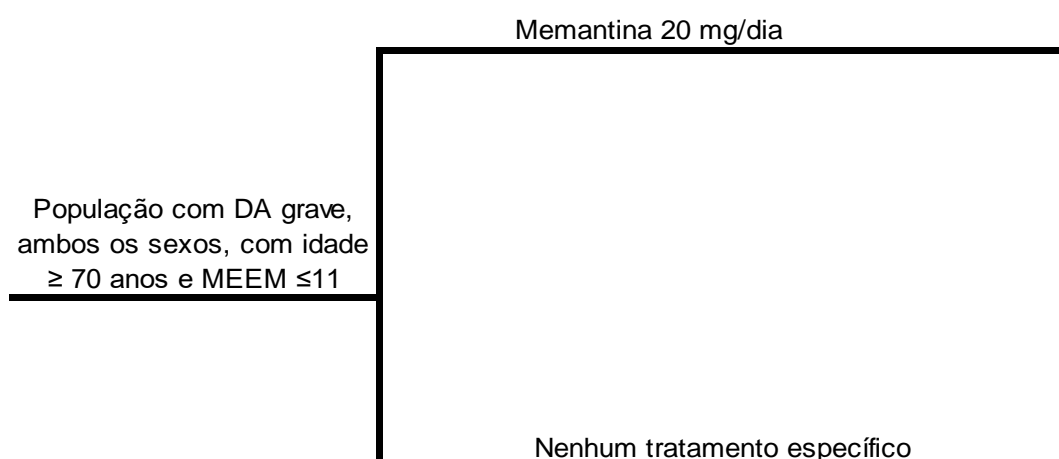
disposto no PCDT vigente, pacientes são classificados como graves se o MEEM estiver entre 5 e 11 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e MEEM entre 3 e 7 para acometidos com menos de 4 anos de escolaridade. Embora não se conheça o perfil de escolaridade dos pacientes de DA no país atendidos pelo SUS, é razoável supor, pela sua faixa etária, que este nível seja bastante baixo. Desta forma, optou-se por escolher o *score* igual ou inferior a 11 pontos no MEEM para captar toda a população com que possivelmente receberia indicação para uso da memantina em monoterapia.

### 5.3.3 Estratégias sob comparação

Considerando o disposto no PCDT para a DA (BRASIL, 2017f), as estratégias em comparação, considerando o estágio grave da DA, foram as seguintes (figura 16):

- a) tratamento com memantina 20 mg/dia;
- b) nenhum tratamento farmacológico específico para a DA.

Figura 15 – Estratégias sob comparação para Doença de Alzheimer grave



Fonte: A autora, 2019.

#### 5.3.4 Medida de efetividade

Como a maioria dos estudos de custo-efetividade levantados na RS de AE do uso da memantina consideraram o *QALY* (*Quality-adjustedlifecycle*) como medida de desfecho finalística mais comumente usada, optou-se por considerar esta medida para este estudo.

Como não existem dados nacionais de utilidades, foi realizada pesquisa para o levantamento das medidas de *QALY* disponíveis na literatura internacional para pacientes com DA em seus diferentes estágios (LOPEZ-BATISTA et al., 2006; EKMAN et al., 2006; JONSSON et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2004; ANDERSEN et al., 2004; NEWMAN et al., 2004).

#### 5.3.5 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de 5 anos e cada ciclo teve duração de 1 ano (12 meses). As probabilidades de progressão, de internação por complicações, e de uso de medicamentos não específicos foram ajustadas para um ano.

O horizonte temporal adotado decorreu do fato de serem considerados os moldes do empregado na maioria dos estudos de custo-efetividade encontrados a partir da revisão sistemática realizada na literatura e apropriado para uma doença crônica já em estado avançado, progressiva e com baixa expectativa de vida, como o caso da DA (SUTHERS et al., 2003; AGÜERO-TORRES et al., 2002).

#### 5.3.6 Estrutura do modelo

O modelo de Markov foi construído no *softwareTreeAgePro Healthcare®* 2017 R2.0 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, EUA) a fim de projetar a progressão da DA através de uma série finita de estados de saúde. Os estados de Markov foram definidos a partir da gravidade e comprometimento da função cognitiva definida pelo

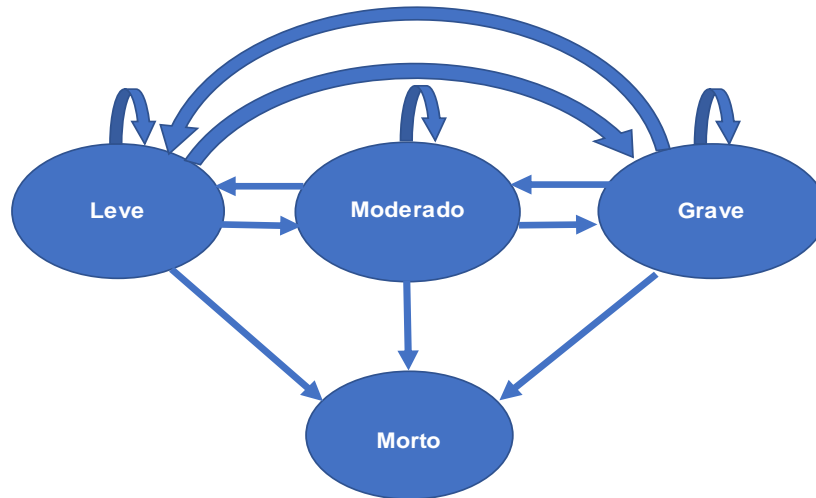
MEEM, considerando estado de doença leve (MEEM>20), moderado (MEEM entre 10 a 19) e grave (MEEM menor que 10).

O estado de morte (estado absortivo) foi incluído no modelo, considerando a faixa etária avançada dos pacientes atingidos pela doença, a DA estar associada ao aumento da mortalidade (BROOKMEYER et al., 2002; ZANETTI et al., 2009) e o fato de um dos preditores de uma baixa sobrevida ser exatamente escores de MEEM baixos (LARSON et al., 2004).

Diferentemente de algumas avaliações econômicas realizadas no contexto internacional (LACHAINE et al., 2011; RIVE et al., 2013; HYDE et al., 2013), não se incluiu a presença de estados relacionados à institucionalização dos pacientes. O asilamento dos pacientes simplesmente pela presença de DA no Brasil pelo SUS não é situação comum, com as internações usualmente associadas a presença de intercorrências e complicações de co-morbidades, e a maioria dos pacientes em estado avançado sendo cuidados em casa, pelos familiares (VERAS et al., 2007). Além disso, busca pela presença de internações com AIH tipo 5, de longa permanência, associada ao diagnóstico dos códigos de CID relacionados a DA, junto ao SIH-SUS, não mostrou dados que se pudessem considerar confiáveis.

A Figura 16 apresenta graficamente o modelo de progressão dos estados de saúde.

Figura 16- Modelo de Markov para a progressão da Doença de Alzheimer



Fonte: A autora, 2019<sup>23</sup>.

O modelo considerou ciclos de Markov de duração de 1 ano. A opção por essa duração do ciclo se deu porque os estudos disponíveis na literatura sobre a progressão da doença entre os estados se vinculavam a esse intervalo (SPACKMAN et al., 2012; BLOUDEK et al., 2011; NEWMAN et al., 2001).

No modelo de Markov, foi aplicada a correção de meio de ciclo para as duas estratégias em comparação, atendendo ao disposto nas diretrizes brasileiras de avaliação econômica (BRASIL, 2014) e com objetivo de minimizar os efeitos das transições ocorrerem apenas ao final do ciclo, o que não corresponde a maioria das situações clínicas (SIEBERT et al., 2012).

O modelo encontra-se graficamente apresentado no ANEXO B.

### 5.3.7 Condutas clínicas consideradas no modelo

As condutas clínicas estabelecidas foram construídas tomando por base, sempre que possível, o disposto no PCDT da DA, complementado quando necessário pelos outros *guidelines* de prática levantados.

<sup>23</sup> Elaboração própria a partir da adaptação de Jones et al., 2004.

Todos pacientes tinham DA grave diagnosticada ao entrar no modelo, independentemente do braço tratamento ou não tratamento, estabelecido a partir do uso dos exames indicados no PCDT, qual seja avaliação clínica, avaliação neurológica e aplicação das escalas para função cognitiva e atividades de vida diária, além exames de imagem e laboratoriais para afastar outros diagnósticos: tomografia computadorizada de encéfalo ou ressonância magnética, dosagens de TSH, VDRL, vitaminas B12 e ácido fólico, hemograma completo, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio), glicose, creatinina e avaliação hepática (ALT e AST).

Pacientes com DA grave evoluíam, com ou sem tratamento específico, para os seguintes estados de doença em cada ciclo: regressão a um estado de DA leve, regressão a um estado moderado da doença, mantinham-se graves ou então morriam (estado absoritivo).

Pacientes sem tratamento específico seguiram a História Natural (HN) da doença.

Os efeitos benéficos da memantina (eficácia) foram considerados apenas durante o primeiro ano de tratamento. Esse pressuposto foi definido em função das avaliações econômicas identificadas na revisão sistemática realizada e, também, com base no ensaio clínico de Howard (2012), que observou os efeitos da memantina na função cognitiva por 52 semanas, enquanto os demais ensaios utilizaram tempos de seguimento mais curtos, obrigando a extrapolação dos dados para outros intervalos temporais.

Para calcular a progressão da doença nos indivíduos tratados com memantina, aplicou-se a medida de efeito deste fármaco (HOWARD et al., 2012) às probabilidades de progressão da doença grave obtidas da história natural (SPACKMAN et al., 2012).

Os pacientes que iniciavam a memantina podiam descontinuar o tratamento em função de diferentes motivos (eventos adversos, incapacidade de tolerar, escolha própria ou familiar). Apesar de muitos ensaios clínicos observarem que as diferenças nas taxa de descontinuação entre o grupo intervenção e o grupo placebo não são estatisticamente significativas, o percentual de acometidos que descontinuam pelos motivos supracitados são consideráveis e, portanto, foram incluídos no modelo (MATSUNAGA et al., 2015; HOWARD et al., 2012; REISBERG et al., 2013).

Estes trabalhos mostram também que a grande maioria dos pacientes que descontinua o tratamento o faz em até três meses. Logo, considerou-se que pacientes que descontinuaram a memantina não teriam os efeitos benéficos do medicamento sobre as probabilidades de progressão da doença. Assim, foi considerado que o braço da memantina que descontinuava o fármaco teve apenas 3 meses de tratamento e probabilidades de progressão entre os estados de saúde iguais ao da HN.

Em contrapartida, o braço que continuava o tratamento com memantina obteve os benefícios em saúde de seu emprego aplicados apenas no primeiro ano de uso do fármaco. No entanto, o uso da memantina se fez durante os dois primeiros anos, independentemente se ao final do primeiro ciclo progrediram ou regrediram, agregando custos relacionados ao tratamento. Dito de outra maneira, do segundo ciclo em diante, o braço da memantina não teve efeitos aplicados e seguiram as probabilidades da HN para todos os estados (leve, moderado e grave). Este pressuposto foi adotado com base nas AE encontradas na literatura sobre o assunto (GAGNON et al., 2007; ANTONANZAS et al., 2006; JONSSON et al., 2005).

Apenas pacientes que continuavam o tratamento e faleciam no primeiro ano não têm custos da memantina no segundo ano.

Pacientes tratados e não tratados com memantina recebiam medicamentos para controle de sintomas adicionais, como ansiolíticos, neurolépticos e antidepressivos. Na ausência de dados farmacoepidemiológicos em nosso meio, a frequência do uso de fármacos adjuvantes ao tratamento da DA segundo estágio de gravidade, como neurolépticos, antidepressivos e ansiolíticos, foi considerada com base na literatura internacional. Pacientes que recebiam memantina tinham menores probabilidades de uso desses medicamentos, como sinalizado em estudos específicos (TIFRATENE et al., 2018; LEE et al., 2018; TIFRATENE et al., 2017; TAIPAILE et al., 2015; LACHAINE et al., 2013; MARTINEZ et al., 2013; SPACKMAN et al., 2012; RHEE et al., 2011;; GAUTHIER et al., 2008; MENDEZ et al., 1991).

A escolha dos medicamentos de cada classe, importante para as estimativas de custo, foi feita com base nos de maior frequência de uso pelos pacientes portadores de DA, com base nos de maior segurança para uso nos idosos e na disponibilidade no SUS (BOLETIM ISMP, 2017; CANADIAN INSTITUTE FOR HEALTH INFORMATION, 2014; CAMARGOS et al., 2011; SPACKMAN et al., 2012; BALLARD et al.; 2009).

Ademais, partindo-se da história natural da doença, todos os pacientes estiveram sujeitos a internação por complicações da DA. Novamente, dada a ausência de dados nacionais abrangentes e confiáveis, a probabilidade de internar por complicações associadas à DA foram derivadas de estudos internacionais que apontam diferentes chances de hospitalizar em função da gravidade da DA (RUSS et al., 2014; FENG et al., 2013; RUDOUPH et al., 2010; FRYTAK et al., 2008; ANDRIEU et al., 2002; ALBERT et al., 1999).

Por outro lado, a probabilidade de internar é menor nos pacientes que utilizam memantina (GILLIGAN et al., 2013). Contudo, este benefício só permanece enquanto o efeito desse medicamento é mantido. Neste caso, foi aplicado somente por um ano.

Após o primeiro ano de uso, as probabilidades de internar e a probabilidade de usar os medicamentos adjuvantes para controle dos sintomas neurológicos e comportamentais entre os pacientes que usaram memantina eram iguais à da HN.

Os pacientes da coorte que iniciavam o tratamento com memantina e posteriormente o descontinuam, tiveram as probabilidades de internar e de usar os medicamentos acessórios iguais à da história natural. Este pressuposto foi realizado com base no fato de que o uso da memantina por 3 meses não possui efeito na progressão da DAe, portanto, não haveria benefício em reduzir os riscos de internar e nas probabilidades de usar os medicamentos acessórios.

Pacientes que faleciam, seja na HN ou no braço da memantina, podiam morrer em casa ou serem internados para atendimento da condição que levou ao óbito (internação para morrer).

Todos os pacientes eram acompanhados trimestralmente, para avaliar a evolução e, no caso dos que recebiam a memantina, para verificar o benefício do tratamento e a necessidade de sua continuidade, através da avaliação do estado cognitivo, sempre realizada por um especialista.

### 5.3.8 Parâmetros clínico-epidemiológicos

Foi assumido que a memantina não tinha impacto na mortalidade, e que a probabilidade de morte era a mesma que no cuidado atualmente presente no SUS.

Assim, foram utilizadas para estimar as saídas dos pacientes do modelo por morte as probabilidades estimadas a partir de estudos de progressão da DA na história natural. Este pressuposto baseia-se no fato de que a maioria dos estudos econômicos levantados da literatura fazem esta consideração. Adicionalmente, não havia, até o momento de realização do estudo, trabalhos que avaliem o efeito deste medicamento no que tange à mortalidade.

A memantina não impede efetivamente a progressão da DA, mas está associada à melhora cognitiva estatisticamente significativa, ainda que de pequena monta, que influenciam favoravelmente a qualidade de vida dos doentes e cuidadores e se associam a melhorias comportamentais e na execução de atividades de vida diária (MATSUNAGA et al., 2015; REISBERG et al., 2003; HOWARD et al., 2012).

A maioria dos estudos de custo-efetividade do uso da memantina para DA grave levantados na revisão sistemática conduzida simulam a progressão da doença com base no grau de dependência nas atividades de vida diária, no local onde os cuidados são realizados (comunidade ou instituição de apoio) e no declínio cognitivo da DA (GAGNON et al., 2007; ANTONANZAS et al., 2006; JÖNSSON, 2005; FRANÇOIS et al., 2004).

No entanto, no estudo proposto nesta tese, somente os desfechos relacionados à função cognitiva do paciente foram considerados, visto que a função cognitiva é o desfecho apresentado no PCDT para monitoramento do paciente com DA.

Pacientes sem tratamento específico seguiram a História Natural (HN) da doença. Existem alguns estudos da progressão da doença de Alzheimer (SPACKMAN et al., 2012; BLOUDEK et al., 2011; NEWMAN et al., 2001). Além de serem poucos estudos, ainda apresentam problemas metodológicos importantes.

O estudo de Bloudek (2011) avaliou uma coorte de 1.114 pacientes com diagnóstico de DA provável ou possível presentes no banco de dados do *National Alzheimer Coordinating Center's Uniform Data Set* (NACC-UDS) para avaliar a associação entre tratamento com inibidores de colinesterase ou memantina e as probabilidades de transição a um estado mais grave de CDR. Os pacientes foram classificados em DA leve, moderada e grave e em tratados e não tratados. Os resultados do estudo não encontraram diferenças estatisticamente significativas na probabilidade de progredir para um estágio mais grave de DA como resultado do



tratamento, mas pacientes tratados tiveram menores taxas de morte (OR 0,49, IC 95% 0,31-0,79) comparado aos não tratados. O artigo não traz os resultados especificados por medicamento utilizado.

Já Spackman (2012) acompanhou a progressão da DA em 3.852 pacientes com idade igual ou superior a 50 anos com a doença possível ou provável nos Estados Unidos, usando a mesma fonte de informação acima mencionada e limitada aos indivíduos em tratamento. O modelo utilizado estimou diferentes probabilidades de transição segundo extremos de idade (60 e 80 anos), raça, sexo, descendência hispânica, estado marital e anos de escolaridade. Seus resultados mostram que a maioria dos pacientes com DA leve a moderada permanece no mesmo estágio após um ano e que aqueles que progredem são mais prováveis de transicionar para o estágio subsequente, embora tenham verificado que 1,3% dos pacientes com doença leve tornam-se graves em um ano. Pacientes com DA moderada (MEEM médio de 14,6) apresentaram probabilidade de 50% de se manterem no estado moderado ao longo de um ano, 21% de chance de progredir para o estágio grave, 22% de chance de morrer e, ainda, 7% de chance de regredir para DA leve. Já os indivíduos com DA grave (MEEM médio de 5,3) apresentaram probabilidade de 49% de se manterem no estado grave e 3% de chance de regredir ao estágio moderado. Optou-se por adotar o estudo de Spackman (2012) para as medidas de progressão da DA, pois as medidas sumárias de probabilidades obtidas no estudo somavam um e sua população em análise é mista, sendo que a maior parte dela não utiliza medicamento específico para DA.

Revisão sistemática conduzida por Jiang e colaboradores (2015) incluiu seis ensaios clínicos que usaram memantina; destes, cinco evidenciaram benefícios na função cognitiva medida pelo MEEM em pacientes com DA grave. Quando três ensaios foram combinados para a DA grave (MEEM 7,3 a 14,1), houve benefício da memantina, com diferença com significância estatística entre as médias padronizadas (SMD) de 0,23 (IC 95% 0,04-0,42) versus placebo.

Metanálise realizada por Matsunaga (2015) combinou nove estudos que usaram memantina para DA moderada a grave (MEEM variável) e doses entre 10 mg e 20 mg, obtendo SMD de -0,27 (IC 95% -0,39,-0,14), favorecendo o uso da memantina em relação ao placebo.

Evidências advindas de revisões sistemáticas e de metanálises (CHEN et al., 2018; DOU et al., 2018; KISHI et al., 2017; MATSUNAGA et al., 2015) apresentavam

medidas sumárias de efeito na forma de médias padronizadas e, muitas das vezes, combinaram estudos com populações e estágios de gravidade diferentes, além de escalas para a avaliação da cognição também diversas. Esses aspectos determinaram que elas não fossem utilizadas para captar a medida de efetividade do fármaco em questão.

As medidas de efetividade da memantina na função cognitiva, utilizada em monoterapia na dose de 20 mg/dia, foi estabelecida a partir de um ensaio clínico com duração de 52 semanas, que não relatou financiamento da indústria farmacêutica (HOWARD et al., 2012), como já mencionado anteriormente na seção 5.3.7.

Dados relativos a eventos adversos e a suspensão dos tratamentos decorrentes da utilização da memantina, apesar de não serem estatisticamente diferentes entre os braços intervenção e controle, são consideráveis e foram adotados neste estudo.

Dentre os estudos selecionados, optou-se por utilizar medidas de utilidade aplicadas a pacientes e cuidadores (quando possível) e cujo estágio da DA como grave estivesse adequadamente descrito com base no MEEM. Variações foram consideradas na análise de sensibilidade. Os parâmetros clínico-epidemiológicos, bem como as utilidades, são apresentados no Quadro 9.

Quadro 9 – Parâmetros clínico-epidemiológicos utilizados no modelo (continua)

Parâmetros	Caso de referência	Faixa utilizada na Análise de sensibilidade	Referência
<b>Probabilidade de Progressão da doença de Alzheimer na história natural</b>			
Grave para leve	0,00100	(0,00000-0,00300)	SPACKMAN et al, 2012
Grave para moderado	0,02700	(0,01300 -0,04000)	SPACKMAN et al, 2012
Grave para grave	0,49200	(0,44700-0,53600)	SPACKMAN et al, 2012
Grave para morte	0,48000	(0,48000-0,52500)	SPACKMAN et al, 2012
Moderado para leve	0,07000	(0,05100-0,08900)	SPACKMAN et al, 2012
Moderado para moderado	0,50100	(0,46600-0,53600)	SPACKMAN et al, 2012
Moderado para grave	0,21400	(0,18600-0,24300)	SPACKMAN et al, 2012
Moderado para morte	0,21500	(0,18600-0,24400)	SPACKMAN et al, 2012
Leve para leve	0,77400	(0,75000-0,79800)	SPACKMAN et al, 2012
Leve para moderado	0,15800	(0,13900-0,17600)	SPACKMAN et al, 2012
Leve para grave	0,01300	(0,00900-0,01700)	SPACKMAN et al, 2012
Leve para morte	0,05500	(0,04600-0,06400)	SPACKMAN et al, 2012
<b>Probabilidade de Progressão da doença de Alzheimer com uso da memantina</b>			
Grave para leve	0,00118	(0,00105-0,00137)	SPACKMAN et al, 2012; HOWARD et al., 2012; BUDD et al., 2011
Grave para moderado	0,03198	(0,02846-0,03707)	SPACKMAN et al, 2012; HOWARD et al., 2012; BUDD et al., 2011
Grave para grave	0,48684	(0,49049-0,48155)	SPACKMAN et al, 2012; HOWARD et al., 2012; BUDD et al., 2011
Grave para morte	0,48000	(0,48000-0,52500)	SPACKMAN et al, 2012; HOWARD et al., 2012; BUDD et al., 2011
<b>Probabilidade de hospitalizar segundo estágio de gravidade na história natural</b>			
Leve	0,07350	(0,04685-0,14500)	RUSS <i>et al.</i> , 2014; FENG <i>et al.</i> , 2013; RUDOUPH <i>et al.</i> , 2010; FRYTAK <i>et al.</i> , 2008; ANDRIEU <i>et al.</i> , 2002; ALBERT <i>et al.</i> , 1999
Moderado	0,14700	(0,09370-0,26900)	
Grave	0,16400	(0,15000-0,38600)	
<b>Probabilidade de hospitalizar segundo estágio de gravidade com o uso de memantina 20mg/dia</b>			
Leve	0,07350	(0,04685-0,14500)	GILLIGAN <i>et al.</i> , 2013; RUSS <i>et al.</i> , 2014; FENG <i>et al.</i> , 2013; RUDOUPH <i>et al.</i> , 2010; FRYTAK <i>et al.</i> , 2008; ANDRIEU <i>et al.</i> , 2002;
Moderado	0,14700	(0,09370-0,26900)	

Grave	0,14432	(0,13200-0,33968)	ALBERT <i>et al.</i> , 1999
<b>Probabilidade de uso de fármacos antidepressivos segundo gravidade na história natural</b>			
Leve	0,18500	(0,20000-0,31410)	SPACKMAN, 2012; RHEE, 2011, LAITINE, 2015; TAIPALE, 2014; MENDEZ, 1990
Moderado	0,20000	(0,18900-0,37000)	
Grave	0,34100	(0,07400-0,37100)	
<b>Probabilidade de uso de fármacos antipsicóticos segundo gravidade na história natural</b>			
Leve	0,03620	(0,03000-0,12000)	MARTINEZ, 2013; SPACKMAN, 2012; TAIPALE, 2014; RHEE, 2011, TIFRATENE, 2017
Moderado	0,13680	(0,09000-0,21400)	
Grave	0,26200	(0,19100-0,34600)	
<b>Probabilidade de uso de fármacos ansiolíticos segundo gravidade na história natural</b>			
Leve	0,03865	(0,00300-0,05500)	MARTINEZ, 2013; SPACKMAN, 2012; TAIPALE, 2014; LEE, 2018, MENDEZ, 1990
Moderado	0,07730	(0,00600-0,11000)	
Grave	0,13200	(0,09200-0,30000)	
<b>Probabilidade de uso de fármacos antidepressivos segundo gravidade com memantina 20 mg/dia</b>			
Leve	0,18500	(0,20000-0,31410)	RHEE, 2011, LAITINE, 2015; TAIPALE, 2014; MENDEZ, 1991
Moderado	0,20000	(0,18900-0,37000)	
Grave	0,30100	(0,06700-0,32700)	
<b>Probabilidade de uso de fármacos antipsicóticos segundo gravidade com memantina 20mg/dia</b>			
Leve	0,03620	(0,03000-0,12000)	MARTINEZ, 2013; SPACKMAN, 2012; TAIPALE, 2014; RHEE, 2011, TIFRATENE, 2017
Moderado	0,13680	(0,09000-0,21400)	
Grave	0,19100	(0,14000-0,25300)	
<b>Probabilidade de uso de ansiolíticos segundo gravidade com memantina 20 mg/dia</b>			
Leve	0,03865	(0,00300-0,05500)	MARTINEZ, 2013; SPACKMAN, 2012; TAIPALE, 2014; LEE, 2018, MENDEZ, 1990
Moderado	0,07730	(0,00600-0,11000)	
Grave	0,13000	(0,09100-0,29700)	
<b>Utilidades</b>			
<b>Estágio da DA</b>	<b>Caso de referência</b>	<b>Faixa utilizada na análise de sensibilidade</b>	<b>Referência</b>
Leve	0,63600	(0,52000-0,68000)	EKMAN <i>et al.</i> , 2006; JONSSON <i>et al.</i> , 2006; WLODARCZYK <i>et al.</i> , 2006; ANDERSEN <i>et al.</i> , 2004; NEWMAN <i>et al.</i> , 1999

---

Moderado	0,47500	(0,30000-0,61000)	EKMAN et al., 2006; JONSSON et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2006; ANDERSEN et al., 2004; NEWMAN et al., 1999
Grave	0,38000	(0,12000-0,52000)	EKMAN et al., 2006; JONSSON et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2006; ANDERSEN et al., 2004; NEWMAN et al., 1999

---

Fonte: A autora, 2019

### 5.3.9 Custos

Como partiu-se da perspectiva do SUS como financiador, somente os custos médicos diretos relacionados com o tratamento farmacológico da DA grave e do seu monitoramento foram contabilizados. Custos com institucionalização não foram incorporados, pelos motivos já explicitados anteriormente.

Em ambos os braços, foram incluídos os custos do diagnóstico da DA (exames de imagem, laboratoriais e consulta com especialista), os custos das consultas trimestrais de acompanhamento com especialista, do tratamento farmacológico acessório (antidepressivos, antipsicóticos e neurolépticos), da hospitalização pela DA, da internação para morrer e, no braço da memantina, o custo da memantina por 3 meses (naqueles que descontinuam o tratamento) e por 24 meses, nos casos dos pacientes que permanecem usando memantina.

A Tomografia Computadorizada (TC) de encéfalo foi usada como medida de custo relacionada ao exame de imagem a ser computado para auxílio ao diagnóstico no caso de referência, em função do maior valor de custo para a ressonância magnética e de sua maior escassez e disponibilidade no sistema público de saúde.

O levantamento dos custos da “hospitalização pela DA” foi realizado no DATASUS, utilizando filtro para população com faixa etária de 70 anos (ambos os sexos) e a média dos valores médios das AIH (correspondente ao Valor Total pago dividido pela quantidade de AIH aprovadas) para pacientes que tinham CID de DA no momento da internação de últimos 4 anos (2015-2018).

Para computar o custo da morte, fez-se o pressuposto de que os custos seriam inferiores ao da hospitalização por intercorrências da DA, pois a maioria importante de pacientes falecem em casa ou em unidades de emergência (UPA, emergência, etc), que não abrem AIH. Pela falta de informações nos sistemas do SUS, foi feito um pressuposto da probabilidade de "internar para morrer" (40%, variada de 20% a 60%). Subjacente a esse pressuposto, está que maioria importante de pacientes falecerá em casa ou em unidades de emergência (UPA, Emergência, etc), que não abrem AIH.

Apesar da memantina ter sido incorporada ao SUS, a tabela de pagamento de procedimentos do SUS não apresentava valores para este medicamento na data de execução desse estudo. Neste caso, optou-se por utilizar os valores do custo médio

ponderado obtidos das últimas compras registradas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) pelos órgãos federais no ano de 2019 até o mês de abril de 2019. Uma única compra do Ministério da Defesa, que tem comprado regularmente do medicamento por vários anos (COSTA et al., 2015), correspondeu a 92% do total de UF adquiridas; o Ministério da Saúde realizou uma única compra, de 350 unidades, para atendimento judicial, a preço unitário de R\$ 1,74/comprimido. O preço unitário praticado nas nove aquisições variou entre R\$ 0,53 a 1,74, com preço médio ponderado de R\$ 0,58. Destaca-se que esse valor é bastante inferior aos preços máximos de venda ao governo com ICMS de 0% disponíveis na tabela CMED de abril de 2019 (ANVISA, 2019); nesta, existem 61 diferentes medicamentos registrados de cloridrato de memantina 10mg, entre medicamentos de marca, similares e genéricos, sob diversas apresentações, cujo preço unitário de um comprimido foi estimado entre R\$ 0,85 e R\$ 5,09, com preço médio de R\$ 2,27 e mediana de R\$ 1,80. A opção por não usar esta fonte deriva do fato de que a CMED estabelece tão somente o preço teto a ser praticado nas vendas, que pode ser reduzido mediante negociações, extinção de outros impostos e compras governamentais em grande escala.

O custo mensal dos medicamentos considerados de suporte foi calculado com base nas doses diárias recomendadas para cada fármaco.

Os valores relacionados às demais terapêuticas utilizadas para controle dos sintomas comportamentais, aos exames laboratoriais usados para auxílio ao diagnóstico e os valores da hospitalização pela DA estão disponíveis na tabela 1.

Esses dados foram obtidos através do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)<sup>24</sup>, considerando as tabelas vigentes em abril de 2019 e, também, os valores médios por unidade farmacotécnica encontrados no painel de preços do governo federal<sup>25</sup>.

Os custos foram expressos em valores reais, referentes a abril de 2019.

---

<sup>24</sup> O acesso às tabelas do SIGTAP é obtido no endereço [http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada\\_](http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada_)

<sup>25</sup> O acesso aos dados do Painel de Preços é obtido a partir do endereço <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>

Tabela 1 - Parâmetros de custos a serem utilizados no estudo de custo-efetividade (em R\$ de abril de 2019)

Variável	Unidade de Fornecimento	Valor de Base (R\$)	Custo Mensal (R\$)	Custo Anual (R\$)	Referência
<b>Tratamento específico</b>					
Memantina 10mg	comprimido	0,57	34,20	410,40	SIASG <sup>26</sup>
<b>Exames de imagem</b>					
TC encéfalo	exame	97,44	NA	97,44	SIGTAP/Datasus
Ressonância	exame	268,75	NA	268,75	SIGTAP/Datasus
<b>Exames laboratoriais</b>					
Creatinina	exame	1,85	NA	1,85	SIGTAP/Datasus
Na	exame	1,85	NA	1,85	SIGTAP/Datasus
K	exame	1,85	NA	1,85	SIGTAP/Datasus
TSH	exame	8,96	NA	8,96	SIGTAP/Datasus
Glicose	exame	1,85	NA	1,85	SIGTAP/Datasus
Hemograma	exame	4,11	NA	4,11	SIGTAP/Datasus
VDRL	exame	2,83	NA	2,83	SIGTAP/Datasus
Vitamina B12	exame	15,24	NA	15,24	SIGTAP/Datasus
Ácido fólico	exame	15,65	NA	15,65	SIGTAP/Datasus
ALT	exame	2,01	NA	2,01	SIGTAP/Datasus
AST	exame	2,01	NA	2,01	SIGTAP/Datasus
<b>Avaliação clínica</b>					
Consulta médica com especialista		10,00	NA	40,00	SIGTAP/Datasus
<b>Tratamento acessório</b>					
Sertralina 50mg	comprimido	0,32	9,60	115,20	Painel de Preços
Risperidona 2mg	comprimido	0,11	3,30	39,60	SIGTAP/ Datasus
Lorazepam 2mg	comprimido	0,28	8,40	100,80	Painel de Preços
<b>Hospitalização</b>					
Hospitalização pela DA	episódio	1156,18	NA	1156,18	Datasus
Morte		867,14	NA	867,17	Datasus

Fonte: A autora, 2019<sup>27</sup>.

### 5.3.10 Desconto

Custos e resultados foram descontados, seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), em 5% ao ano, dado o horizonte temporal de análise superior a um ano. Essa taxa foi variada de 0% a 10% na análise de sensibilidade.

<sup>26</sup> O acesso ao painel de preços é obtido através do endereço <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/PainelMateriais.html>, acessado em 09 de janeiro de 2019. Os valores dispostos na tabela referem-se a valores médios por unidade de fornecimento para o ano de 2018, exceto para a memantina (abril de 2019).

<sup>27</sup> Elaboração própria a partir de consulta ao SIGTAP, SIASG e Painel de Preços do Governo Federal.



### 5.3.11 Cálculo da RCEI

A eficiência comparativa das estratégias foi medida pela relação incremental de custo-efetividade, conforme a fórmula abaixo disposta, com a estratégia mais custo-efetiva sendo aquela com menor Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI). Os cálculos foram realizados no programa *Tree Age Pro Healthcare 2017*.

$$CEI = \frac{\text{Diferenças nos custos entre as alternativas A1 e A2}}{\text{Diferenças nos efeitos entre alternativas A1 e A2}}$$

Foram calculados os custos e os QALY por ciclo para o braço da memantina e o do sem tratamento específico tanto sem descontos, como descontados.

### 5.3.12 Análises de sensibilidade

Para avaliar a robustez do modelo construído e de seus dados de entrada, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada, realizada no software *TreeAge Pro Health Care 2017*.

A análise determinística foi realizada primeiramente a fim de detectar as variáveis isoladas que mais interferiam na medida da razão de custo-efetividade. Todas as variáveis foram submetidas a esta análise.

Análise de sensibilidade determinística foi conduzida para avaliar a robustez do modelo construído e de seus dados de entrada, considerando alterações para todas as variáveis alimentadas no modelo, incluindo o efeito da memantina na probabilidade de progressão da DA, os custos da DA e o desconto. Gráfico de Tornado foi construído para facilitar a visualização dos impactos nas mudanças.

Adicionalmente, foi feita uma análise de cenários extremos, considerando os efeitos da memantina na progressão da DA e seus custos.

No cenário mais favorável, a eficácia da memantina foi considerada 100% superior ao caso de referência – tomando por base os valores de score no MEEM mais baixos do estudo de Howard e colaboradores (2012) para cálculo do efeito do

tratamento – e para o custo do tratamento foram considerados os menores valores por unidade farmacotécnica das compras obtidas no SIASG para o mesmo período.

Em contrapartida, para análise do pior cenário, a eficácia considerada foi de 30% da obtida no caso de referência – tomando por base scores de MEEM mais elevados no *baseline* do estudo de Howard e colaboradores (2012) para cálculo do efeito da memantina – e para os custos, os maiores valores de aquisição por unidade farmacotécnica de memantina no SIASG para o período considerado na análise.

#### **5.4 Aspectos Éticos**

O estudo desenvolvido correspondeu a avaliação econômica baseado em modelagem, elaborado com base em informações procedentes somente de literatura e de dados secundários agregados, sem utilização de dados nominais relacionado a seres humanos, disponíveis em bases de dados públicas, através de meios eletrônicos, o que dispensou sua aprovação prévia por Comissão de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução CNS nº. 510/2016 (BRASIL, 2016).

Não há, também, qualquer conflito de interesse da pesquisadora relacionado à tecnologia sob exame.

## 6 RESULTADOS

Os resultados derivados dessa tese estão apresentados na forma de dois artigos.

Os resultados da revisão sistemática dos estudos de avaliação econômica estão presentes no artigo 1, disposto abaixo, que foi submetido à Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia em janeiro de 2019 e aceito em setembro de 2019, estando em vias de publicação.

Já os resultados da análise de custo-efetividade correspondem ao artigo 2, ainda em elaboração e não submetido.

## **6.1 Revisão sistemática de avaliações econômicas acerca do uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil para a doença de Alzheimer moderada a grave (artigo)**

### **Revisão sistemática de estudos econômicos acerca do uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil para doença de Alzheimer moderada grave**

Systematic review of economic evaluation of the use of memantine alone or combined with donepezil for moderate to severe alzheimer's disease

Ione Ayala Gualandi de Oliveira<sup>1</sup>, Rosângela Caetano<sup>1</sup>, Ricardo E. Steffen<sup>1</sup>, Aline Navega Biz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - Instituto de Medicina Social (IMS) / Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Autor(a) para correspondência:** Ione Ayala Gualandi de Oliveira / ionegualandi@yahoo.com.br

#### **RESUMO:**

Objetivo: Sintetizar as evidências disponíveis e o estado da arte das avaliações econômicas que avaliaram a memantina isolada ou combinada com donepezil para a Doença de Alzheimer (DA) moderada a grave, com foco nos modelos de decisão analíticos elaborados. Método: As bases eletrônicas MEDLINE, EMBASE, NHS EED, CEA Registry e LILACS foram usadas para busca de referências. Após a remoção de duplicatas, dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos e, posteriormente, os textos completos. A ferramenta de Drummond M. foi utilizada para avaliação da qualidade dos estudos. Resultados: Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídas doze avaliações econômicas completas. Quanto aos desenhos de estudo, uma avaliação foi conduzida ao longo de ensaio clínico, duas fizeram simulação e nove utilizaram modelos de Markov. A principal medida de desfecho adotada foi custo por ano de vida ajustado por qualidade (QALY). O uso da memantina foi considerada custo-efetiva e dominante em oito estudos; em um único estudo, seu uso foi dominado quando comparado ao donepezil para a DA moderada. Análises de sensibilidade foram sistematicamente realizadas, evidenciando resultados robustos. A avaliação de qualidade apontou boa qualidade metodológica dos trabalhos. Conclusão: Apesar de existirem controvérsias quanto aos benefícios derivados do uso da memantina associada ou não ao donepezil, o levantamento das evidências sugere que ela é custo-efetiva nos países onde os estudos foram elaborados. No entanto, estudos econômicos locais necessitam ser realizados, dada a grande variabilidade derivada dos diferentes parâmetros adotados nas avaliações.

Palavras chave: Doença de Alzheimer, memantina, custo, análises de custo, revisão

## ABSTRACT

**Objective:** To synthesize the available evidence and state of the art of economic evaluations which evaluate the use of memantine, whether alone or combined with donepezil, for moderate to severe Alzheimer's disease (AD), focusing on the analytical decision models built. **Method:** The electronic databases MEDLINE, EMBASE, NHS EED, CEA Registry and LILACS were searched for references. After duplicates were removed, two independent reviewers evaluated the titles and abstracts and subsequently the full texts. The Drummond M. tool was used to evaluate the quality of the studies. **Results:** After the application of the eligibility criteria, twelve complete economic evaluations were included. One evaluation was a clinical trial, two involved simulations and nine used Markov models. The main outcome measure adopted was dominated by cost per quality adjusted life year (QALY). The use of memantine was considered cost-effective and dominant in eight studies; while in a single study, its use was dominated when compared to donepezil for moderate AD. Sensitivity analyzes were systematically performed, with robust results. The quality assessment indicated that the methodological quality of the studies was good. **Conclusion:** Although there is some controversy regarding the benefits derived from the use of memantine, whether combined or not with donepezil, the evidence collected suggests that it is cost-effective in the countries where the studies were performed. However, local economic studies need to be performed, given the significant variability derived from the different parameters adopted in the evaluations

**Key words:** Alzheimer's disease, memantine, cost and cost analysis, review

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) representa um grave problema de saúde pública, sendo a principal causa de declínio cognitivo e demência em adultos, especialmente em idosos. Seu diagnóstico é predominantemente clínico, a partir da aplicação de critérios padronizados, evoluindo com prejuízo da memória e outras funções cognitivas e comportamentais<sup>1</sup>. A DA afeta cerca de 25 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>2</sup> e as projeções sinalizam que esse quantitativo possa atingir mais de 100 milhões até 2050<sup>3</sup>. Além disso, metanálise publicada em 2013 refere que a prevalência das demências, padronizada por idade, varia entre 5% e 7% nos maiores de 60 anos de idade, sendo mais elevada nos países menos desenvolvidos, sobretudo na América Latina<sup>4</sup>. Estima-se que, em 2030, a população idosa no Brasil deverá ser de aproximadamente 41,6 milhões e que, em 2060, um em cada três brasileiros possua mais de 60 anos<sup>5</sup>. Estudos nacionais apontam para uma

prevalência de demência na população maior de 65 anos idade de 7,1%, sendo a DA responsável por mais de 55% dos casos<sup>6</sup>.

Atualmente, não há cura para a DA e o impacto da doença sobre o paciente e cuidadores gera pressões para garantir que todos os possíveis tratamentos estejam amplamente disponíveis. Além disso, as opções de intervenção no curso da doença são limitadas e incluem dois grupos principais de medicamentos. Os inibidores da acetilcolinesterase representam a primeira linha para o tratamento da DA leve a moderada. Seu uso fundamenta-se em diminuir o déficit colinérgico, através da inibição das enzimas que degradam a acetilcolina, aumentando sua disponibilidade sináptica e melhorando os sintomas cognitivos<sup>1</sup>. A memantina é um antagonista não competitivo do receptor de glutamato do tipo NMDA (N-Methyl-D-Aspartate). É o único medicamento da classe utilizada em humanos, sendo aprovada pelo Food and Drug Administration, European Medicines Agency e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento da DA moderada a grave<sup>7,8</sup>. Estudos sobre a eficácia da memantina nos quadros graves de DA apresentam resultados ainda controversos na literatura. Sua capacidade de retardar a piora dos sintomas e melhorar a capacidade funcional dos pacientes com DA moderada a grave foi originalmente demonstrada em dois ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) fase III<sup>9,10</sup>, ambos com tempo de seguimento bastante curto, de no máximo 24 semanas. Outros ensaios, contudo, falharam em mostrar esses resultados favoráveis nas medidas de função cognitiva e atividades de vida diária<sup>11</sup>. Metanálises examinando a eficácia da memantina em monoterapia ou combinada ao uso de anticolinesterásicos apontam que as melhorias nas funções cognitivas e atividades de vida diária em pacientes com DA moderada a grave, quando presentes, eram sistematicamente de pequena magnitude<sup>12-14</sup>. As evidências também são conflitantes em termos dos sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos<sup>15</sup>. Por outro lado, embora usualmente leves a moderados, pacientes em uso de memantina podem experimentar cefaleia, tonteados, fadiga, confusão mental e alucinações<sup>10</sup>. Alguns outros aspectos que prejudicam as evidências disponíveis sobre a eficácia da memantina merecem ser mencionados: alguns ECCR tinham tamanho de amostra reduzidos, perdas de seguimento importantes, possuíam financiamento direto ou traziam declaração dos autores de terem recebido financiamentos diversos da indústria farmacêutica, não se podendo

excluir potenciais conflitos de interesse<sup>16</sup>. Em virtude da eficácia transitória dos medicamentos para tratamento da DA, a progressão para a dependência funcional se mantém mesmo com seu uso<sup>17</sup>. Ademais, são, muitas vezes, difíceis de usar devido a seus eventos adversos, como hipertensão, sonolência e distúrbios relacionados ao sistema nervoso central, e a interações com outros fármacos. Por considerar que a relação dano-benefício era desfavorável, com resultados de eficácia pequenos e eventos adversos potencialmente significativos em frequência e gravidade, o Ministério da Saúde francês decidiu que, a partir de agosto de 2018, os anticolinesterásicos e memantina deixariam de ser reembolsados pelo sistema nacional de seguro de saúde. No final de 2016, o Pharmacoeconomic Transparency Committee, órgão que faz recomendações sobre o reembolso público de medicamentos na França, concluiu que esses medicamentos não traziam benefícios clínicos suficientes e pediu sua exclusão do rol de medicamentos ofertados publicamente na França, que só foi oficializada a partir de relatório da Haute Autorité de Santé em maio de 2018<sup>18,19</sup>. O medicamento, contudo, segue presente nos protocolos clínicos de tratamento e sendo reembolsado em outros países, como no Medicare americano, no Reino Unido e Austrália<sup>20</sup>. No Brasil, os anticolinesterásicos encontram-se disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2002, restritos a pacientes com doença leve a moderada<sup>21</sup>. A memantina, contudo, só foi incorporada ao SUS para tratamento da DA moderada e grave em 2017. Mesmo antes disso, entretanto, era adquirida pelo Ministério da Saúde (MS), totalizando compra de aproximadamente 33.000 comprimidos de 10mg entre 2010 e 2014, para atendimento de demandas judiciais<sup>22</sup>. A carga da doença e os custos associados à DA, o envelhecimento da população e a falta de opções de tratamento modificadoras da doença, levantam preocupações sobre o uso eficiente dos recursos. Embora a legislação hoje presente no Brasil exija evidências de custo-efetividade comparativa para a incorporação de uma nova tecnologia ao SUS<sup>23</sup>, estudos de avaliação econômica não foram realizados pelo MS, sendo justificada sua introdução a partir de dados clínicos e da incorporação nos sistemas de pagamento de outros países<sup>7</sup>. Dadas as incertezas presentes na literatura, este estudo teve por objetivo sintetizar as evidências disponíveis nos estudos econômicos relativos ao uso da memantina, isolada ou combinada com donepezil para tratamento da DA moderada a grave, com foco nos modelos de decisão analíticos utilizados nestas avaliações.

## **MÉTODO**

Esta revisão sistemática foi relatada de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-analysis (PRISMA)<sup>24</sup> e registrada no PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews sob o nº CRD42017076469, em outubro de 2017.

### **Identificação dos estudos e estratégia de busca**

As bases bibliográficas MEDLINE, EMBASE, e LILACS, além da Colaboração Cochrane e de bases específicas para estudos econômicos — NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) e Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry — foram utilizadas para busca de estudos publicados até março de 2017.

As estratégias de busca foram desenvolvidas para cada base a partir de descritores específicos combinados com operadores booleanos para a DA e para as tecnologias de interesse (donepezil e memantina), com a utilização de filtros específicos para estudos econômicos. As estratégias de busca específicas para cada base podem ser obtidas por correspondência aos autores.

Não houve restrição de período de publicação ou idioma na busca. Revisões narrativas e sistemáticas de estudos econômicos sobre o tema foram examinadas com objetivo de busca de referências cruzadas que pudessem não ter sido rastreadas. As referências identificadas nas bases eletrônicas foram gerenciadas usando o software ENDNOTE® (versão X4) para eliminação de duplicações.

### **Seleção dos estudos**

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas (títulos e resumos e, posteriormente, texto completo), por dois revisores (IAGO e ANB), com as discordâncias resolvidas por consenso ou, quando necessário, por consulta a um terceiro avaliador (RC).

Para sua inclusão, os estudos deveriam preencher os seguintes critérios de elegibilidade: serem estudos primários (avaliações econômicas conduzidas ao longo de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados) ou estudos de



modelagem relacionados ao uso de memantina, isolada ou combinada com donepezil, em pacientes adultos diagnosticados com DA moderada a grave, com a gravidade da doença determinada por alguma escala especificada de avaliação. Somente avaliações econômicas completas (análise de custo-efetividade, análise custo-utilidade ou análise de custo-benefício) com identificação clara dos comparadores (placebo, ausência de tratamento específico, anticolinesterásicos galantamina, rivastigmina ou donepezil ou tratamento não farmacológico diferente desses) e medidas de desfecho, tais como custo por ano de vida ganho, custo por ano de vida ajustado pela qualidade de vida vivenciada pelos pacientes (QALY) e custo por tempo de independência, foram considerados. Todos os estudos escritos em inglês, português e espanhol foram incluídos.

Foram excluídas cartas, editoriais, revisões narrativas, avaliações econômicas parciais e estudos que não continham informações explícitas sobre os métodos e critérios acima definidos.

### **Avaliação de qualidade metodológica**

A avaliação da qualidade dos estudos econômicos incluídos foi também realizada por dois revisores independentes (IAGO e RES), com as discordâncias resolvidas como acima mencionado.

Foi utilizada a ferramenta desenvolvida por Drummond M.<sup>25</sup>, que apresenta 35 itens para julgamento distribuídos em três seções: aspectos do desenho do estudo; fontes e qualidade dos dados coletados; análise de dados e interpretação de resultados. Foram ainda introduzidos seis itens adicionais: dados relativos à presença de análise de subgrupos, limitações do estudo, potencial para generalização dos resultados, declaração de conflito de interesse e financiamento do estudo.

Cada item foi julgado como sim, não, não está claro ou não se aplica.

### **Extração de dados**

Os dados relevantes foram extraídos de forma independente por dois avaliadores e registrados em formulário eletrônico padronizado construído no software EPIDATA, com as discordâncias resolvidas por um terceiro revisor.

Foram extraídos dados relacionados à (i) identificação do estudo; (ii) características gerais das avaliações econômicas (tipo e desenho de estudo; país; características da população estudada; tipo de intervenção e comparador; medida de efetividade adotada e fonte de dados; tipos e detalhes dos custos incluídos, moeda e ano de referência; modelo de progressão da doença de Alzheimer; desfechos; presença de limiar de custo-efetividade) (iii) características gerais dos modelos de decisão analíticos utilizados (perspectiva, horizonte temporal, principais desfechos em saúde, abordagem analítica, aplicação de taxa de desconto, análise de sensibilidade), além de (iv) principais conclusões e limitações do modelo.

Os dados coletados foram analisados de forma descritiva usando Microsoft Excel 2010. Para dados nominais, são fornecidos números e porcentagens, e mediana e intervalos para dados ordinais. Não foram calculadas medidas sumárias relacionadas à medida de custo-efetividade incremental, que não costumam ser recomendadas nas revisões sistemáticas de análises econômicas, dada as diferenças metodológicas, de população e nas intervenções previsíveis entre os estudos, que podem gerar heterogeneidade significativa dos resultados<sup>26</sup>.

As características e resultados dos estudos incluídos foram sumarizados usando tabelas, complementadas por um resumo narrativo que buscou comparar e avaliar os métodos utilizados e os principais resultados entre os estudos.

## **RESULTADOS**

Foram identificadas 1.171 referências nas bases bibliográficas pesquisadas. Após a eliminação de 167 registros duplicados, 1.004 resumos foram examinados e 63 artigos em texto completo foram avaliados. Destes, 12 avaliações econômicas preencheram os critérios de elegibilidade<sup>27-38</sup> e foram incluídas na revisão (Figura 1).

Houve considerável variação quanto ao país onde foram desenvolvidas as avaliações, com cinco estudos realizados no Reino Unido. Mais da metade dos estudos foi publicada a partir de 2010. Dados da idade das populações simuladas apresentaram variações consideráveis, mas 83,3% consideravam população de estudo com 60 anos ou mais (Quadro 1).

Estudos de custo-utilidade que mensuravam os resultados em termos do custo por ano de vida ganho ajustado por qualidade de vida, foram o tipo de avaliação econômica predominante (75%), com apenas dois trabalhos<sup>35,38</sup> correspondendo a estudos de custo-efetividade, no qual os resultados foram expressos apenas em termos de custo por ano de vida ganho com independência. Onze estudos incluíram população com DA moderada-grave em sua análise. Seis trabalhos utilizaram mais de uma perspectiva de análise na avaliação dos custos e benefícios; a perspectiva da sociedade, na qual se computavam todos os custos, incluindo aqueles incididos pelos cuidadores ou decorrentes de perda de produtividade do paciente e seus familiares, foi adotada em sete estudos (58,3%) e a do sistema de saúde, em que se consideraram apenas os custos incorridos pelo financiador da assistência médica, em sete (58,3%) e a do seguro social considerada em três manuscritos.

A principal fonte de informação das medidas de eficácia dos medicamentos utilizada na alimentação dos modelos foram ensaios clínicos controlados publicados anteriormente (75%).

Conforme pode ser visto no Quadro 2, que sintetiza as principais características dos modelos empregados nas avaliações econômicas, um único estudo foi conduzido ao longo de um ensaio clínico (piggy-back) e não utilizou modelagem em sua construção<sup>27</sup>, enquanto nove avaliações econômicas (75%) usaram a abordagem de Markov como seu modelo analítico. A principal medida de desfecho de custo-efetividade foi o custo por ano de vida ajustado por qualidade (QALY). Desfechos intermediários, como custo por ano ou por tempo de independência e custo por ano sem institucionalização dos pacientes, foram utilizadas em três estudos<sup>33,35,38</sup> (Quadro 2).

Oito trabalhos (66,6%) empregaram horizonte temporal de análise igual ou superior a cinco anos, sendo dois com horizonte de 20 anos<sup>28,31</sup> e um a vida toda<sup>34</sup>.

O número de estados de Markov e a duração dos ciclos variaram entre as publicações. Quatro estudos (33,3%) consideraram apenas três estados de saúde (pré-institucionalizado, institucionalizado e morto)<sup>28,29,31,32</sup>.

Os principais desenhos de estudos utilizados para investigar a progressão da DA e as probabilidades de mudança de estados de saúde foram ensaios clínicos e estudos observacionais procedentes de registros de base populacional.

As escalas usadas para avaliação clínica da DA e os domínios considerados diferiram bastante entre os estudos. A abordagem cognitiva e medidas relacionadas às atividades de vida diária, além do comportamento, foram as principais competências incluídas.

Quanto aos principais achados das avaliações econômicas incluídas, o resultado do uso da memantina foi considerado custo-efetivo e dominante, isto é, menos custoso e com melhor efetividade que seu comparador, em nove estudos (75%), conforme pode ser observado no Quadro 3. Apenas em um trabalho<sup>28</sup>, a memantina não se mostrou custo-efetiva, quando comparada ao donepezil na população com DA moderada, definida pelo MEEM com score  $\geq 10$  e  $< 25$  (quadro 3).

Análises de sensibilidade para examinar a incerteza relativa aos parâmetros e estrutura dos modelos esteve presente em todos os estudos, sendo a análise do tipo determinística a mais utilizada (66,6%); análise de cenários esteve presente em dois estudos<sup>33,36</sup>. A qualidade metodológica dos trabalhos incluídos revelou-se boa (Figura 2). Os itens com pior atendimento em termos da qualidade foram as justificativas para escolha da taxa de desconto adotada, detalhes sobre os métodos estatísticos e a apresentação dos resultados de forma desagregada. Todos os manuscritos apresentaram argumentações referentes às limitações de seu estudo. Além disso, 80% deles declararam conflito de interesse e financiamento em suas publicações. A maioria dos manuscritos foi financiado pela indústria (75%).

## **DISCUSSÃO**

O aumento dos custos em saúde em situações de escassez de recursos, além da crescente prevalência da Doença de Alzheimer associada ao envelhecimento populacional, tornam imperioso examinar as relações entre custos e benefícios clínicos advindos dos medicamentos utilizados em seu tratamento, sobretudo quando as evidências sobre a eficácia da terapia não são fortes e os benefícios são considerados insuficientes.

Revisão sistemática acerca do risco-benefício do uso de anticolinesterásicos e memantina na DA refere que seus benefícios são marginais e de curto prazo, indicando ainda que seu uso deve ser cauteloso na população idosa, onde os efeitos colaterais podem ser mais significativos, principalmente com os anticolinesterásicos<sup>17</sup>. Alguns sistemas de saúde não incluem ou tem retirado o financiamento da memantina para o tratamento da doença moderada a grave<sup>18,19</sup>. Outros restringem esse financiamento a períodos de tempo fixos (por exemplo, um ano), durante os quais os usuários são reavaliados periodicamente, com suspensão da cobertura se existem evidências de progressão da doença corroboradas pela aplicação de certas escalas como o exame de Miniexame do Estado Mental (MEEM) e a Clinical Dementia Rating (CDR)<sup>39</sup>.

Considerando as razões de custo-efetividade incremental e os limiares de custo-efetividade definidos em cada país, os resultados mostraram que o uso da memantina para a DA moderada a grave foi considerado custo-efetivo na maioria dos estudos, sendo a estratégia terapêutica dominante, isto é, menos custosa e com melhores resultados em termos do desfecho em saúde, em onze deles. As análises de sensibilidade relativas à variação de grande número de parâmetros reforçam que esses resultados encontrados eram robustos, qual seja, se mantinham favoráveis à memantina.

Cabe destacar, contudo, que a totalidade dos estudos foi realizada em países desenvolvidos e que em sua maioria usavam a perspectiva da sociedade, computando custos que incluíam o tempo do cuidador, os custos incorridos pelas famílias e as perdas de produtividade associadas a doença, seja dos pacientes, seja dos familiares.

As razões de custo-efetividade incrementais resultantes das análises variaram bastante. Esta variabilidade possivelmente decorreu de aspectos relacionados ao desenho dos estudos, perspectiva adotada, pressupostos considerados, trazendo limitações relacionadas à comparabilidade entre os trabalhos.

Os resultados evidenciados são concordes com algumas revisões já produzidas sobre o tema. Em 2018, revisão sistemática publicada por Ebrahim e Oremus<sup>16</sup> sobre avaliações econômicas relacionadas ao tratamento da DA identificou 14

estudos relacionados ao uso da memantina, isolado ou combinado a anticolinesterásicos, com 93,7% dos trabalhos também apontando que a memantina era custo-efetiva.

Um único estudo incluído na presente revisão concluiu que a estratégia de uso isolado da memantina era dominada pelo donepezil para a DA moderada, isto é, o anticolinesterásico apresentava comparativamente menores custos e melhores resultados em saúde<sup>30</sup>. As análises de sensibilidade reforçaram a robustez desses resultados, que se mostrou favorável ao donepezil frente a todas as variações nos parâmetros, com a curva de aceitabilidade mostrando chance maior que 90% do anticolinesterásico ser custo-efetivo a um limiar tão baixo quanto €10.000,00 (em valores de 2011).

O estudo de Hartz et al.<sup>30</sup>, realizado na Alemanha com horizonte temporal de dez anos, utilizou simulação de eventos discretos para capturar, na perspectiva da sociedade, os custos e efeitos do tratamento no que tange às atividades de vida diária, melhorias na função cognitiva medida pelo MEEM e no inventário neuropsiquiátrico. Diferentemente das demais avaliações, a população alvo considerada possuía DA moderada, estágio clínico da doença em que a memantina apresenta controvérsias na literatura quanto à sua indicação de forma isolada<sup>40</sup>.

Os estudos incluídos examinando a memantina em associação ao donepezil também indicaram resultados de custo-efetividade divergentes entre os trabalhos, na dependência da população de referência<sup>27,34</sup>. O estudo de Knapp et al.<sup>27</sup>, uma avaliação econômica realizada em paralelo a um ensaio clínico controlado publicado em 2016, mostrou que a associação memantina-donepezil não foi custo-efetiva em relação ao uso isolado do donepezil para a doença moderada<sup>23</sup>. Já o estudo de Weyker et al.<sup>34</sup>, realizado nos Estados Unidos usando simulação de eventos discretos, evidenciou que esta associação era custo-efetiva para a DA moderada e grave, considerando horizontes temporais superiores a seis meses. Além de examinarem populações de pacientes diversas, os desenhos dos estudos também são distintos, o que pode ter contribuído para a diferença observada nos resultados.

Abordagem de Markov foi o principal tipo de modelagem empregada nas avaliações econômicas examinadas (75%). O uso das cadeias de Markov é indicado na

abordagem de doenças crônicas, em que os indivíduos transitam entre diferentes estágios da doença ao longo do tempo, refletindo sua história natural<sup>41</sup>.

O horizonte temporal simulado nos trabalhos variou entre dois anos a vida toda, com a maioria apresentando horizontes iguais ou superiores a cinco anos. Considerando que a DA apresenta uma sobrevida média de 8,3 anos em pacientes diagnosticados com 65 anos ou mais<sup>42</sup>, os horizontes escolhidos contemplam, em sua grande maioria, a expectativa de vida destes pacientes e podem capturar adequadamente os custos e benefícios mais relevantes esperados dos tratamentos utilizados.

O domínio cognitivo é um desfecho relevante no curso natural do processo de progressão da doença de Alzheimer e deve ser adotado na modelagem desta doença. No entanto, as modelagens devem adotar outros domínios para além do cognitivo, a fim de considerar a complexidade dessa enfermidade. A literatura sugere que modelagens incluindo aspectos relativos à função, ao nível de dependência dos pacientes de um cuidador e à qualidade de vida podem traduzir mais acertadamente a progressão da DA<sup>43</sup>. Os ensaios clínicos, comumente usados nas avaliações econômicas encontradas como fonte desses dados, são geralmente insuficientes e muito curtos para avaliar tais resultados, para o qual modelos econômicos de saúde que combinam dados de ensaios com evidências do mundo real são particularmente úteis<sup>44</sup>.

A grande maioria das avaliações presentes nesta revisão utilizou, como desfecho da custo-efetividade da intervenção, os anos de vida ajustados por qualidade, de forma isolada ou combinada a outras dimensões. QALY é um conceito multidimensional, cujo uso é particularmente importante nas condições crônicas, e, sobretudo, quando os resultados da intervenção afetam menos a sobrevida e mais a domínios de relação e do viver (cognição, humor, comportamento, funcionalidade e a capacidade de viver mais tempo sem demandar cuidados especiais ou institucionalização), como observado na DA<sup>45</sup>. Entretanto, alguns estudos sugerem que o QALY pode não ser totalmente acurado para avaliar indivíduos vivendo com DA, porque frequentemente são os cuidadores, e não os pacientes, que fornecem proxy das medidas<sup>46</sup>.

Há relativa escassez de dados relacionados ao uso de medicamentos como memantina e donepezil e seus efeitos no retardo na institucionalização<sup>47</sup>. Além

disso, as razões que conduzem à institucionalização dos pacientes com DA são multifatoriais e complexas, envolvendo características de pacientes e cuidadores, e o ambiente social e cultural. Esses tipos de desfecho não são usualmente avaliados em ensaios clínicos, produzem impactos significativos nos custos em saúde e podem subestimar medidas de custos globais, principalmente dos custos indiretos de cuidados com pacientes com DA<sup>48</sup>.

Por fim, cabe ser mencionado que a maioria das avaliações assumiu como pressuposto que os medicamentos não tinham efeito na mortalidade, suposição essa apoiada no fato de terapias sintomáticas geralmente não terem efeito sobre o processo da doença subjacente e pela falta de evidência de tal efeito a partir de ensaios clínicos de prazo relativamente curto.

Destaca-se ainda que a maioria das avaliações utilizaram ensaios clínicos controlados e randomizados como fonte de dados de efetividade dos tratamentos. Isso pode configurar uma boa validade interna na construção do modelo, porém com validade externa baixa, pois a maioria dos ensaios apresenta duração curta e não conseguem agregar efeitos de longo prazo oriundos do tratamento. Além disso, a utilização de parâmetros de um ensaio clínico conduzido em um país em avaliações executadas em outro pode representar um problema na generalização dos resultados nas modelagens, o que se acentua ainda mais quando são aplicadas medidas como utilidades para gerar QALY.

Poucos modelos econômicos utilizados nas simulações contemplavam a abrangência da história natural da DA. Há grande variabilidade nos pressupostos assumidos nesses trabalhos, nas fontes de dados de efetividade e de custos, nos cálculos das medidas de utilidade e na transparência dos modelos. Logo, recomenda-se cautela em relação às conclusões aqui apontadas.

Por fim, foi elevado o número de avaliações econômicas financiadas pela indústria farmacêutica em que os medicamentos dominam seus comparadores, o que eleva o risco de possível viés de publicação.



## CONCLUSÕES

A maioria das avaliações econômicas incluídas nesta revisão indicam que o uso da memantina isolada ou combinada com donepezil para Doença de Alzheimer moderada a grave é predominantemente custo-efetiva nos países onde os estudos foram conduzidos. Apesar da maioria das análises de incerteza confirmarem a robustez dos resultados apresentados, cuidados são necessários na transferência de achados de custo-efetividade de um país para outro, seja pela dificuldade de se extrapolar dados de custo, em virtude das diferentes estruturas e sistemas de pagamento e incentivo nacionais, seja porque considerar uma estratégia custo-efetiva guarda estreita relação com os limiares de custoefetividade adotados, implícita ou explicitamente, em cada país. O fato da maioria das avaliações serem financiadas pela indústria ressalta que os estudos podem conter vieses importantes e, portanto, cautela deve ser dada no processo de interpretação desses resultados.

Desta forma, análises de base local devem ser realizadas dentro do contexto brasileiro, atentandose para as questões e limitações levantadas a partir de avaliações econômicas já realizadas, para que o custo-efetividade da memantina associada ou não ao donepezil para a Doença de Alzheimer grave seja mais adequadamente avaliada.

## Referências bibliográficas

1. dos Santos Picanço LC, Ozela PF, de Brito Brito MF, Pinheiro AA, Padilha EC, Braga FS, et al. Alzheimer's disease: a review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment. *Curr Med Chem*. 2018;28:3141-59.
2. Gutierrez BAO, Silva HS, Guimarães C, Campino AC. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir os custos? *Ciênc Saúde Colet*. 2014;19(11):4479-86.
3. Wimo A, Ballard C, Brayne C, Gauthier S, Handels R, Jones RW, et al. Health economic evaluation of treatments for Alzheimer's disease: impact of new diagnostic criteria. *J Intern Med*. 2014;275(3):304-16.
4. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.
5. Alves JED. Transição demográfica, transição da estrutura etária e envelhecimento. *Rev Portal Divulg*. 2014;40:1-8. Disponível em: [www.portaldoenvelhecimento.org.br/revista](http://www.portaldoenvelhecimento.org.br/revista)
6. Burla C, Camarano AA, Kanso S,

Fernandes D, Nunes R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciênc Saúde Colet*. 2013;18(10):2949-56.

7. Brasil. Portaria conjunta nº 13 de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da União*. 08 de dezembro de 2017. Seção 1. Pág. 201.

8. Puangthong U, HsiungGing-YueK R. Critical appraisal of the long-term impact of memantine in treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:553-61.

9. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(2):135-46.

10. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine to moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;348(14):1333-41.

11. Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E; Memantine MEM-MD-01 Stud Group. A 24- week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(2):136-43.

12. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(2):401-25.

13. Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e 0183586 [14p.].

14. Tsoi KK, Chan JY, Leung NW, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. 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):1-8.

15. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1909-28.

16. Ebrahim AS, Oremus M. A pharmacoeconomic evaluation of cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(11):1245-59.

17. Buckley JS, Salpeter SR. A Risk-Benefit assessment of dementia medications: systematic review of the evidence. *Drugs Aging*. 2015;32(6):453-67.

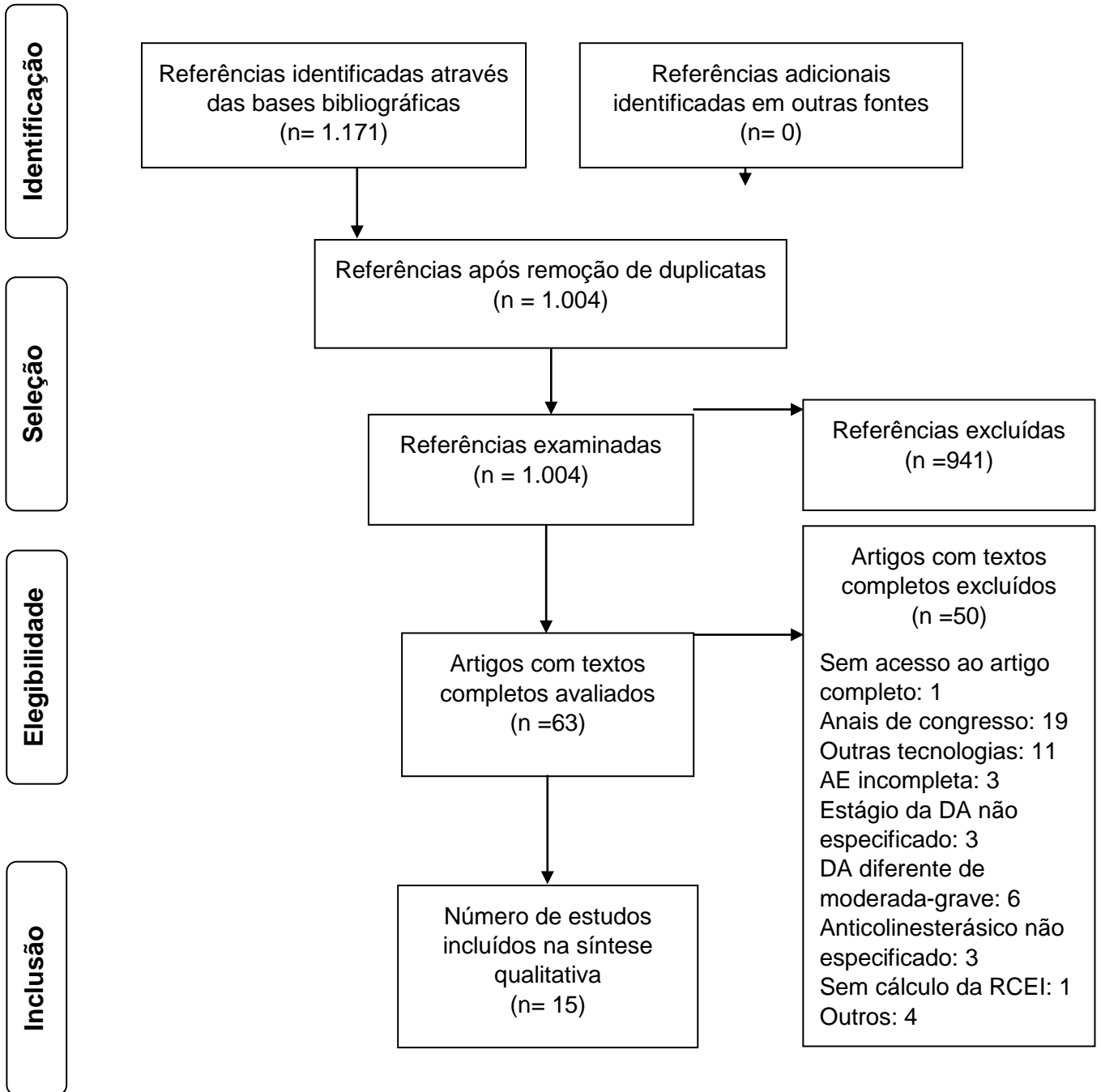
18. Prescrire Rédaction. Médicaments de la maladie d'Alzheimer: enfin non remboursables en France. *Rev Prescrire [Internet]*. 2018 [acesso em 08 ago. 2019];38(416):1-2. Disponível em: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/55116/0/NewsDetails.aspx>

19. France. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée [Internet]. Saint Denis: HAS; 2018 [acesso em 08 ago. 2019]. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours\\_de\\_soins\\_alzheimer.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/parcours_de_soins_alzheimer.pdf)
20. National Institute for Health Care and Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology appraisal guidance [TA217] [Internet]. London: NICE; 2018. [acesso em 08 ago. 2019]. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/TA217>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 843, de 31 de outubro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Diário Oficial da União. 04 nov. 2002.
22. Costa RDF, Osório-de-Castro CGS, Silva RM, Maia AA, Ramos MCB, Caetano R. Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. *Ciênc Saúde Colet*. 2015;20(12):3827-38.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Entendendo a incorporação de tecnologias em Saúde no SUS: como se envolver [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016.
24. Galvão TF, Panzani TSA. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: a recomendação PRISMA\*. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(2):335-42.
25. Drummond M. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ*. 1996; 313:275-83.
26. Luhn M, Prediger B, Neugebauer EAM, Mathes T. Systematic reviews of economic evaluations in health technology assessment: a review of characteristics and applied methods. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34(6):537-46.
27. Knapp M, King D, Romeo R, Adams J, Baldwin A, Ballard C, et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;32(12):1205-16.
28. Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G, Hoyle M, Anderson R, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age Ageing*. 2013;42(1):14-20.
29. Rive B, Aarsland D, Grishchenko M, Cochran J, Lamure M, Toumi M. Cost-effectiveness of memantine in moderate and severe Alzheimer's disease in Norway. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(6):573-82.
30. Hartz S, Getsios D, Tao S, Blume S, Maclaine G. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation. *BMC Neurol*. 2012;1-12.

31. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and costeffectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2012;16(21):1-47.
32. Rive B, Grishchenko M, Guilhaume-Goulant C, Katona C, Livingston G, Lamure M, et al. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease in the UK. *J Med Econ.* 2010;13(2):371-80.
33. Gagnon M, Rive B, Hux M, Guilhaume C. Costeffectiveness of memantine compared with standard care in moderate-to-severe Alzheimer Disease in Canada. *Can J Psychiatry.* 2007;52(8):519-26.
34. Weyker D, Taneja C, Edelsberg J, Haim Erder M, Schimitt FA, Setyawan J, et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(5):1187-97.
35. Antonanzas F, Rive B, Badenas JM, Gomez-Lus S, Guilhaume C. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients:an adaptation in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006;7(2):137-44.
36. Jonsson L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3(2):77-86.
37. François C, Sintonen H, Sulkava R, Rive B. Cost effectiveness of memantine in moderately severe to severe Alzheimer's Disease: a Markov Model in Finland. *Clin Drug Investig.* 2004;24(7):373-84.
38. Jones RW, McCrone P, Guilhaume C. Cost Effectiveness of Memantine in Alzheimer's Disease: an analysis based on a probabilistic Markov Model from a UK Perspective. *Drugs Aging.* 2004;21(9):607-20.
39. Green C, Zhang S. Predicting the progression of Alzheimer's disease dementia: a multidomain health policy model. *Alzheimers Dement.* 2016;12(7):776-85.
40. 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.
41. Soárez PC, Soares MO, Novaes HMD. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Ciênc Saúde Colet.* 2014;19(10):4209-22.
42. Teixeira JB, de Souza Júnior PRB, Higa J, Theme Filha MM. Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. *Cad Saúde Pública.* 2015;31(4):1-12.
43. Green C, Zhang S. Predicting the progression of Alzheimer's disease dementia: a multidomain health policy model. *Alzheimers Dement.* 2016;12(7):776-85.
44. Wimo A. Long-term effects of Alzheimer's disease treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14(12):1145-6.

45. Ratcliffe J, Hutchinson C, Milte R, Nguyen KH, Welch A, Caporale T, et al. How do people with dementia and family carers value dementia-specific quality of life states?: An explorative “Think Aloud” study. *Australas J Ageing*. 2019;38(Suppl 2):75-82.
46. Nickel F, Barth J, Kolominsky-Rabas PL. Health economic evaluations of non-pharmacological interventions for persons with dementia and their informal caregivers: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2018;18(69):2-18.
47. Howard R, McShane R, Lindsay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer’s Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(12):1171-81.
48. Jones RW, Romeo R, Trigg R, Knapp M, Sato A, King D, et al. Dependence in Alzheimer’s disease and service use costs, quality of life, and caregiver burden: the DADE study. *Alzheimers Dement*. 2015;11(3):280-90.

**Figura 1 – Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática**



Legenda: AE — Avaliações econômicas; DA —Doença de Alzheimer; RCEI — Razão de custo-efetividade incremental

Quadro 1 – Características gerais dos estudos de avaliação econômica incluídos na revisão sistemática

<b>Autor, ano País /Moeda (ano*)</b>	<b>Tipo de Avaliação Econômica População Alvo</b>	<b>Perspectiva de Análise</b>	<b>Intervenção examinada versus Comparador utilizado avaliação econômica (Tipo de fonte de dados da efetividade)</b>	<b>Custos incluídos nos estudos de avaliação econômica</b>
Knapp et al, 2016 <sup>27</sup> Reino Unido / € (2013/14)	ACU DA Moderada / grave	Sistema Saúde Sociedade	MEMAN vs PL MEMAN + DON vs DON (ECCR)	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, cuidador / Indiretos‡
Hyde et al, 2013 <sup>28</sup> Reino Unido / £ (2009)	ACU DA Moderada / grave	Sistema de Saúde	MEMAN vs ausência de tto‡ (Revisão sistemática)	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, outros profissionais de saúde
Rive et al, 2012 <sup>29</sup> Noruega / € (2009)	ACU DA Moderada / grave	Sociedade Sistema Saúde	MEMAN vs Ach** (Metanálise)	Diretos: Medicamentos, consultas, exames, hospitalização, cuidador, outros profissionais de saúde / Indiretos‡
Hartz et al, 2012 <sup>30</sup> Alemanha / € (2011)	ACU DA Moderada	Sociedade Seguro Social	MEMAN vs DON (ECCR)	Diretos: Medicamentos, consultas, exames, hospitalização, cuidador, outros profissionais de saúde, / Indiretos: ‡
Bond et al, 2012 <sup>31</sup> Reino Unido / £ (2009)	ACU DA Moderada / grave	Sistema Saúde	MEMAN vs ausência de tto‡ (Revisão sistemática)	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, cuidador, outros profissionais de saúde, custos com institucionalização, outras medidas de suporte
Rive et al, 2010 <sup>32</sup> Reino Unido / £ (2008/2009)	ACU DA Moderada / grave	Sistema Saúde Seguro social	MEMAN vs Ach** ECCR	Diretos: Medicamentos, hospitalização, outros profissionais de saúde
Gagnon et al, 2007 <sup>33</sup> Canadá / CAD\$ (2005)	ACU DA Moderada / grave	Sociedade	MEMAN vs ausência de tto‡ ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, atendimentos ambulatoriais, outros profissionais de saúde, custos com institucionalização, cuidador / Indiretos‡:
Weyker et al, 2007 <sup>34</sup> Estados Unidos / US\$ (2005)	ACU DA Moderada / grave	Sociedade	MEMAN + DON vs DON ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, custos com institucionalização, atendimentos ambulatoriais / Indiretos‡
Antonanzas et al, 2006 <sup>35</sup> Espanha / € (2005)	ACE DA Moderada / grave	Sociedade	MEMAN vs ausência de tto‡ ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização / Indiretos‡
Jonsson et al, 2005 <sup>36</sup> Suécia / SEK (2004)	ACU DA Moderada / grave	Sistema Saúde	MEMAN vs PL ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, profissionais de saúde.
François et al, 2004 <sup>37</sup> Finlândia / € (2001)	ACE DA Moderada / grave	Sociedade	MEMAN vs PL ECCR	Diretos: Medicamentos, consultas, hospitalização, cuidador, custos com institucionalização, outros profissionais de saúde / Indiretos‡

Jones et al, 2004 <sup>38</sup> Reino Unido / £ (2003)	ACU DA Moderada / grave	Sistema Saúde Seguro social	MEMAN vs PL ECCR	Diretos: Med, consultas, hospitalização, atendimentos ambulatoriais, outros profissionais de saúde, custos com institucionalização
---	----------------------------------	--------------------------------------	---------------------	--

**Legenda:** Ach: Anticolinesterásico, ACE: custo-efetividade, ACU: custo-utilidade, DA — Doença de Alzheimer; DON: donepezil, ECCR: Ensaio Clínico Controlado Randomizado; MEMAN: memantina, PL: placebo.

**Nota:** \*Ano em que os custos foram contabilizados, \*\* Autor não discrimina o anticolinesterásico usado como comparador; † — ausência de tratamento farmacológico específico para tratamento da DA; ‡ — Custos indiretos com custo de oportunidade do trabalhador informal



Quadro 2 – Características gerais das estruturas dos modelos de decisão analíticos dos estudos incluídos na revisão sistemática

<b>Estudo/ Ano</b>	<b>Horizonte temporal</b>	<b>Principais Medidas de Desfechos</b>	<b>Abordagem Analítica Modelo, Estados, Duração do ciclo</b>	<b>Taxa de Desconto (%) Custos / Benefícios</b>
Hyde et al, 2013 <sup>28</sup>	20 anos	Custo/QALY	Markov 3 estados (pré-institucionalizado, institucionalizado e morto) / 12 meses	Sem informação
Rive et al, 2012 <sup>29</sup>	5 anos	Custo/QALY	Markov 3 estados (pré-institucionalizado, institucionalizado e morto) / 1 mês	3 / 3
Hartz et al, 2012 <sup>30</sup>	10 anos	Custo/QALY	Simulação de eventos discretos	3 / 3
Bond et al, 2012 <sup>31</sup>	20 anos	Custo/QALY	Markov 3 estados (pré-institucionalizado, institucionalizado e morto) / 12 meses	3,5 / 1,5
Rive et al, 2010 <sup>32</sup>	5 anos	Custo/QALY	Markov 3 estados (pré-institucionalizado, institucionalizado e morto) / 1 mês	3,5 / 3,5
Gagnon et al, 2007 <sup>33</sup>	2 anos	Custo/QALY Custo/ano de independência	Markov 5 estados de saúde (combinação do estágio de gravidade e independência e morto) / 6 meses	5 / 5
Weyker et al, 2007 <sup>34</sup>	6 meses / 1ano / 1,5 anos / 2 anos / Vida toda	Custo/QALY	Simulação de eventos discretos	3 / 3
Antonanzas et al, 2006 <sup>35</sup>	2 anos	Custo/ano de independência	Markov 6 estados (combinação de estágio de gravidade e independência e morto) / 6 meses	6 / 6
Jonsson et al, 2005 <sup>36</sup>	5 anos	Custo/QALY	Markov 13 estados (combinação de três variáveis: gravidade, independência, situação de institucionalização, e morto) / 6 meses	3 / 3
François et al, 2004 <sup>37</sup>	5 anos	Custo/ano de independência ganho Custo/ano sem institucionalização	Markov 13 estados (combinação de gravidade, independência, situação de institucionalização, e morto) / 6 meses	5 / 5
Jones et al, 2004 <sup>38</sup>	2 anos	Custo/QALY	Markov 13 estados (combinação de três variáveis: gravidade, independência, situação de institucionalização, e morto) / 6 meses	3,5 / 3,5

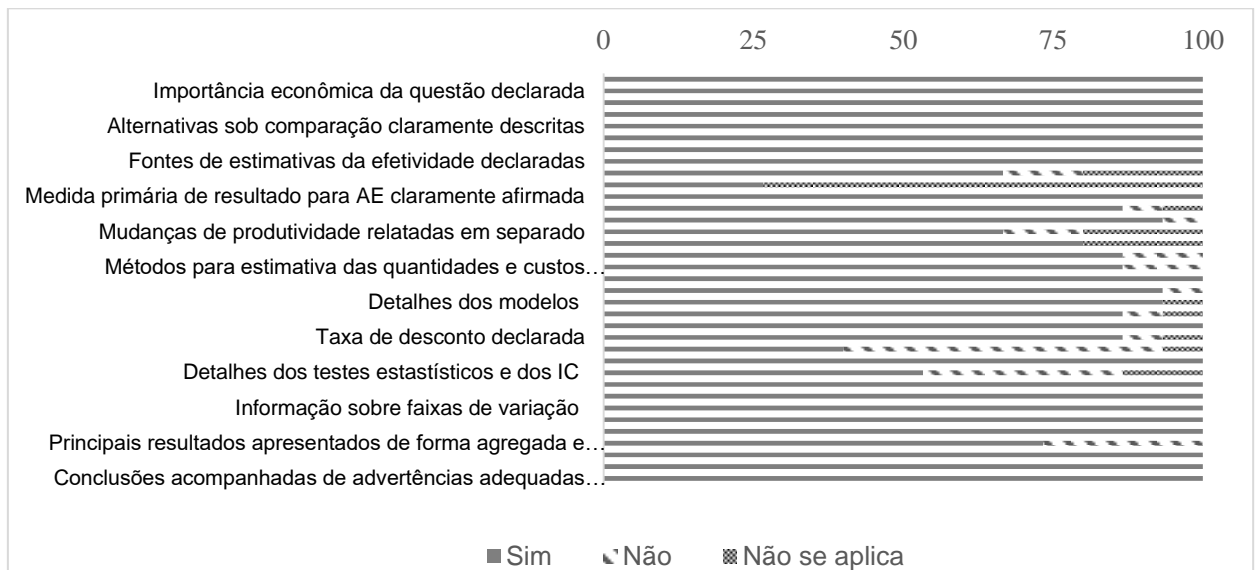
Legenda: QALY — Ano de vida ganho ajustado por qualidade de vida. Nota: O estudo de Knapp, 2016<sup>23</sup> não se encontra neste quadro porque não utilizou modelagem (avaliação econômica conduzida ao longo de ensaio clínico controlado randomizado).

Quadro 3 – Principais resultados das avaliações econômicas e das análises de incerteza

Autor	Principais resultados	Análise de Sensibilidade
Knapp et al, 2016 <sup>27</sup>	RCEI† / SS: MEMAN vs PL dominante / MEMAN +DON vs DON custo-efetiva; Soc. MEMAN+DON vs DON não custo-efetiva	C. Aceitabilidade: Chance 95% MEMAN custo-efetiva vs PL com limiar de £30.000 e de 55% de MEMAN + DON vs DON custo-efetiva com mesmo limiar
Hyde et al, 2013 <sup>28</sup>	RCEI £32.100/QALY / MEMAN custo-efetiva vs nenhum tratamento específico	C. Aceitabilidade: Chance de 38% MEMAN custo-efetiva vs nenhum tratamento com limiar de €30.000
Rive et al, 2012 <sup>29</sup>	RCEI negativo** / MEMAN dominante vs Ach*	Determinística: MEMAN dominante vs Ach* Probabilística: Chance >98% da MEMAN ser custo-efetiva
Hartz et al, 2012 <sup>30</sup>	MEMAN não custo-efetiva e dominada pelo DON Δ custos DON: -€2.225 / Δ QALY: 0,017	Determinística: DON dominante vs MEMAN em todas as simulações Probabilística: Chance >70% do DON dominar MEMAN. C. Aceitabilidade: Chance >90% do DON custo efetivo com limiar de €10.000
Bond et al, 2012 <sup>31</sup>	RCEI £32.100/QALY / MEMAN custo-efetiva vs nenhum tratamento específico	Determinística: MEMAN custo-efetiva; efetividade MEMAN altera RCEI. C. Aceitabilidade: Chance 38% MEMAN custo efetiva com limiar de £30.000
Rive et al, 2010 <sup>32</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs Ach* Δ custos: -£1.711 / Δ QALY: 0,031	Determinística: MEMAN dominante vs Ach* Probabilística: Chance >99% MEMAN ser custo-efetiva. C. Aceitabilidade: Chance >98% MEMAN custo-efetiva com limiar de €20.000
Gagnon et al, 2007 <sup>33</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs nenhum tratamento Δ custos: -CAD\$1.276 / Δ QALY: 0,031 / Δ anos sem completa dependência: 0,09	Determinística: MEMAN dominante vs nenhum tratamento Probabilística: MEMAN custo-neutra em 83,3% C. Aceitabilidade: Chance 89,5% MEMAN custo-efetiva com limiar de €20.000
Weyker et al, 2007 <sup>34</sup>	RCEI: HT de 6m: 3.475 / HT de 12m: 382 / HT de 18m: -5.102 / HT vida toda: -US\$8.880 / MEMAN + DON é custo-efetiva vs DON	Determinística: MEMAN custo-efetiva e dominante vs DON
Antonanzas et al, 2006 <sup>35</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs nenhum tratamento Δ custos: -€667 / Δ anos independência ganho: 0,202	C. Aceitabilidade: Chance >98% MEMAN custo-efetiva vs PL com limiar de €30.000
Jonsson et al, 2005 <sup>36</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs PL Δ custos: -SEK100.528 / Δ QALY: 0,148	Determinística: MEMAN dominante vs PL Análise de cenários extremos: MEMAN dominante
François et al, 2004 <sup>37</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs PL Δ custos: -€1.687 / Δ anos de independência: 0,34	Probabilística: Chance >93% MEMAN vs PL custo-efetiva e dominante. C. Aceitabilidade: Chance >99% MEMAN custo-efetiva com limiar de €30.000
Jones et al, 2004 <sup>38</sup>	RCEI negativo** / MEMAN custo-efetiva vs PL Δ custos: -£1.963 / Δ QALY: 0,04	Determinística univariada: MEMAN custo-efetiva vs PL em todos os cenários

Legenda: C. Aceitabilidade: Curva de Aceitabilidade; DON: Donepezil; MEMAN: Memantina; PL: Placebo; HT: Horizonte Temporal; QALY: *Quality-adjusted life-year*; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; SS: Sistema de Saúde; Soc: Sociedade; Δ: Diferença; vs: *versus* Notas: RCEI\* : Razão de custo-efetividade incremental RCEI negativo\*\*: uso da intervenção representa economia de recursos frente ao comparador; Ach\*\*\*: Anticolinesterásico não especificado

Figura 2 – Avaliação de qualidade metodológica dos estudos de avaliação econômica incluídos



Legenda: AE— Avaliações Econômicas; IC— Intervalos de Confiança

## 6.2 Incorporação da memantina para o tratamento da Doença de Alzheimer grave: custo-utilidade na perspectiva do Sistema Único de Saúde (manuscrito)

### INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa complexa, relacionada à idade, caracterizada pela perda crescente da função cognitiva, alterações no comportamento e no humor, além de comprometimento importante da execução das atividades de vida diária dos acometidos (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2017). Causa mais comum de demência, é responsável por cerca de 70% destes casos no Brasil (BOFF et al., 2015).

A DA aumenta significativamente os custos dos cuidados em saúde, impactando de forma expressiva nos sistemas de saúde e nas famílias (CASTRO et al., 2010; LEBRÃO, 2007).

Países de média e baixa renda possuem projeções mais alarmantes para aumento no número de casos de demência comparado aos países desenvolvidos, pois o

analfabetismo e baixo nível educacional parecem associar-se a um maior declínio cognitivo em idosos (LIVINGSTON, 2017; NITRINI, 2005). Este fato torna a magnitude do problema ainda maior no Brasil, dadas as mudanças demográficas ocorridas nas últimas décadas no país, com envelhecimento populacional acelerado e uma prevalência média de casos de DA superior à média mundial (ALVES, 2014). O tratamento farmacológico específico é feito com medicamentos anticolinesterásicos, indicados para os estágios leve e moderado da DA, e com memantina, um fármaco antagonista não competitivo dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) cujo uso no Brasil é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento da DA moderada a grave.

Alguns estudos têm demonstrado que a memantina é capaz de melhorar o estado clínico global dos pacientes e suas capacidades funcionais e de reduzir o declínio cognitivo em pacientes com DA (MATSUNAGA et al., 2015; HOWARD et al., 2012; REISBERG et al., 2003), mas os efeitos são usualmente pequenos e de duração limitada (BLANCO-SILVENTE et al., 2018). Existem, contudo, controvérsias a respeito da relação entre riscos e benefícios com o uso do medicamento, e alguns países que tinham incorporado à memantina a seus sistemas de financiamento tem retirado o medicamento da lista em anos mais recentes (PRESCRIRE, 2018).

Embora diversos estudos econômicos tenham demonstrado a custo-efetividade da memantina comparada a nenhum tratamento farmacológico específico (KNAPP et al., 2016; THIBault et al., 2015; LACHAINE et al., 2013), não há, até o presente momento, estudos conduzidos sobre o tema no país com foco no estágio avançado da doença.

Em 2017, a memantina foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento farmacológico da DA moderada, em associação a anticolinesterásicos, e da DA grave, em monoterapia (BRASIL, 2017a). No entanto, o ingresso do fármaco no SUS não foi acompanhado de um estudo de avaliação econômica completa que justificasse a eficiência de sua inclusão em termos do melhor uso dos recursos.

Este estudo teve por objetivo realizar uma avaliação de custo-utilidade acerca do uso da memantina em comparação a nenhum tratamento farmacológico específico na doença de Alzheimer grave, na perspectiva do SUS como financiador da assistência à saúde.

## MÉTODOS

O estudo avaliou os desfechos em termos de anos ajustados por qualidade de vida (QALY), comparando a adição do tratamento farmacológico com a memantina em monoterapia a nenhum tratamento farmacológico específico para pacientes com DA grave.

Dada a ausência de dados epidemiológicos de base populacional ou nos sistemas de informação do SUS sobre a prevalência da DA grave no país, e mesmo em termos de sua distribuição etária ou por nível educacional, foi feita a opção por uma coorte hipotética de 1.000 pacientes de ambos os sexos, com idade de 70 anos e DA grave definida por escore na escala Mini Exame do Estado Mental (MEEM) como igual ou inferior a 11, limite mínimo indicado pelo PCDT (BRASIL,2017b) para introdução da terapia com esse medicamento nos pacientes com esse estágio da doença.

A memantina foi considerada na dose diária de 20mg. O cuidado de suporte em ambas as estratégias incluiu o uso de antidepressivos, antipsicóticos e ansiolíticos e a internação para tratamento de complicações associadas com a DA.

A perspectiva do SUS como financiador do sistema de saúde foi adotada.

### Estrutura do modelo

Um modelo de Markov foi construído para simular a progressão da DA nos pacientes tratados e não tratados ao longo do horizonte temporal de análise através de uma série finita de estados de saúde definidos pela gravidade da doença. Todos os pacientes entravam no modelo já no estado grave. Em cada ciclo, os pacientes poderiam estar em um dos quatro estados possíveis: regredir para um estado de DA leve ( $MEEM > 20$ ); regredir para o estado moderado ( $11 < MEEM < 20$ ); se manterem graves ( $MEEM \leq 11$ ) ou falecerem. O estado de morte (estado absorvivo) foi incluído no modelo, considerando a faixa etária avançada dos pacientes atingidos pela doença, a DA estar associada ao aumento da mortalidade (BROOKMEYER et al., 2002; ZANETTI et al., 2009) e o fato de um dos preditores de uma baixa sobrevida

ser exatamente escores de MEEM baixos (LARSON et al., 2004). A figura 1 apresenta esquematicamente o modelo de Markov desenvolvido.

O modelo foi desenvolvido a partir de estudos econômicos previamente publicados (ANTONANZAS et al., 2006; JONSSON et al., 2005; JONES et al., 2004; FRANÇOIS et al., 2004), porém utilizando apenas a função cognitiva para definição dos estados de saúde, sem considerar estados relativos à situação de domicílio (institucionalização) dos pacientes. Esta opção tomou por base três aspectos. O primeiro reside no fato da institucionalização dos pacientes com quadros mais graves de DA em ambientes asilares não ser situação comum no Brasil, onde são usualmente cuidados pelas famílias, nem desta institucionalização ser custeada pelo Estado, como ocorre em outros países (LACHAINE et al., 2013; BOND et al., 2012; RIVE et al., 2012; RIVE et al., 2010). Além disso, estudos mais robustos de base populacional que avaliem as probabilidades de progressão da DA associando conjuntamente gravidade da doença e independência na execução de atividades de vida diária são escassos na literatura nacional, de modo a permitir a modelagem da progressão da DA segundo estes estados de saúde combinados. Por fim, o PCDT do Ministério da Saúde, que normatiza o cuidado a ser prestado aos pacientes com DA no SUS, considera apenas a função cognitiva definida pelo MEEM para acesso ao tratamento farmacológico.

Um horizonte temporal de cinco anos foi adotado, em concordância ao definido em outros estudos econômicos já publicados (RIVE et al., 2012; RIVE et al., 2010; JONSSON et al., 2005; FRANÇOIS et al., 2004) e ao fato da DA ser uma doença crônica, progressiva, já em estado avançado e com baixa expectativa de vida, como o caso da DA grave (SUTHERS et al., 2003; AGÜERO-TORRES et al., 2002).

Ciclos de um ano foram empregados, de acordo com o estudo de progressão da DA usado para modelar a progressão da doença (SPACKMAN et al., 2012) e consistente com a duração do ensaio clínico eleito para utilização dos efeitos da memantina na função cognitiva (HOWARD et al., 2012).

O modelo foi construído no software *TreeAge Pro HealthCare* 2017.

### **Fonte de dados**

Não existem estudos de coorte que relatem a progressão da DA na população brasileira, levando a utilização de dados procedentes da literatura internacional. As probabilidades anuais de progressão entre os estados de gravidade da DA na história natural foram obtidas do estudo de Spackman (2012), incluindo as probabilidades de morte em cada estado de gravidade. Este trabalho toma por base dados do *National Alzheimer Coordinating Center* (NACC), que contém informações demográficas e clínicas de 32 centros americanos de tratamento da DA, e as análises de progressão da doença foram baseadas em 9.730 observações de 3.582 pacientes de ambos os sexos (55,2% mulheres), com idade superior a 50 anos (média de idade de 77,3 anos), com diagnóstico de DA provável/possível, que possuíam duas (55,1%) ou mais consultas de seguimento e que viviam em ambiente familiar em 88,9% dos casos. A escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) foi utilizada para determinar o estado da DA e o exame do MEEM foi empregado para mensurar o déficit cognitivo. Dados relativos aos pacientes com DA grave (definida como CDR de 3) corresponderam a 435 pacientes, com MEEM médio de  $5,32 \pm 5,98$  (SPACKMAN et al., 2012).

Como a maioria das meta-análises encontradas na literatura apresentavam as medidas de efeito da memantina em termos da diferença de médias padronizadas e combinavam estudos com populações com DA de diferentes níveis de gravidade e com função cognitiva medida por uma diversidade de escalas, optou-se pela seleção de estudos primários que avaliaram a memantina em monoterapia para a DA grave com resultados medidos pelo MEEM.

Na maioria dos ensaios, o tempo de seguimento dos pacientes e a observação de seus efeitos na progressão da doença é curto, usualmente, igual ou inferior a seis meses (TARIOT et al., 2004; REISBERG et al., 2003). Esse fato levou pela opção por utilizar o estudo de Howard (2012) para captar a medida de eficácia da memantina, dado que apresentava as populações com seus escores de MEEM iniciais e possuía duração de seguimento de 52 semanas, diretamente compatível com as probabilidades anuais selecionadas.

O estudo de Howard, de acrônimo DOMINO (*Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease*), correspondeu a um ensaio clínico multicêntrico, duplo cego, controlado por placebo, que incluiu pacientes que preenchiem critérios padronizados para DA provável/possível moderada a severa, residindo em domicílio, com MEEM entre 5 e 13. O estudo foi estruturado com 295 pacientes arrolados

randomicamente para quatro braços de tratamento (donepezil+placebo, memantina+placebo, donepezil + memantina, e apenas placebo), sendo utilizados os dados referentes ao grupo que só recebeu memantina de forma isolada em comparação à placebo (N=76). A dose de memantina utilizada no trabalho foi de 20mg/dia, os pacientes possuíam idade média de 76,2±8,9 anos e MEEM inicial de 9,2±2,5, com tempo de seguimento de 52 semanas. Pacientes que receberam memantina, quando comparados aos assinalados ao grupo placebo, apresentaram um escore médio de 1,2 pontos na escala MEEM mais elevado ao final do tempo de seguimento (IC 95% de 0,6-1,8,  $p < 0,001$ ) (HOWARD et al., 2012).

A efetividade da memantina no que tange à progressão da DA foi aplicada às probabilidades da história natural da DA no primeiro ciclo (1 ano), consistente com a extensão do ensaio clínico utilizado (HOWARD et al., 2012) e com diferentes estudos econômicos publicados que informavam que a eficácia deste medicamento estaria limitada apenas aos primeiros 12 meses (GAGNON et al., 2007; ANTONANZAS et al., 2006; JONSSON et al., 2005).

Para aplicação a eficácia da memantina, foi empregada estratégia de cálculo que seguiu ao utilizado por Budd e colaboradores (2011), com a eficácia relativa da memantina correspondendo a uma redução na taxa de progressão de 18,47%. A partir do segundo ciclo do modelo, foi assumido que as probabilidades de transição no braço memantina eram as mesmas da história natural da doença. Apesar de o efeito ser considerado por apenas um ciclo, assumiu-se que a memantina seria usada por 2 anos, incorrendo em custos por esse período.

Embora estudos apontem que não há diferença estatística na descontinuação do tratamento entre os braços memantina e placebo (MATSUNAGA et al., 2015; BLANCO-SILVENTE et al., 2018), descontinuidades de uso podem ocorrer, motivadas pela ocorrência de eventos adversos, falta de adesão ou percepção de não melhora com uso do tratamento. A suspensão de uso geralmente ocorre nos primeiros meses de tratamento (FINDLING et al., 2007; REISBERG *et al.*, 2003) e tem impactos nos custos e na eficácia associada. Logo, essa possibilidade foi incluída no estudo e pacientes que iniciavam a memantina podiam descontinuar o tratamento, sendo assumido que este seria administrado por três meses e que esse uso curto não teria efeito sobre a progressão da doença.

Fez-se o pressuposto de que o uso da memantina não interfere na mortalidade e, portanto, as chances de morrer em cada estado de saúde seriamas mesmas nas



duas estratégias em comparação, conforme adotado também em outras avaliações econômicas publicadas (JONES et al., 2004; FRANÇOIS et al., 2004; ANTONAZAS et al., 2006; HARTZ et al., 2012; RIVE et al., 2012).

Pacientes com DA possuem probabilidades maiores de serem hospitalizados e de utilizar medicamentos adicionais para o controle de sintomas psiquiátricos e comportamentais ao longo da doença, com ambas variando em função da gravidade (SRIKANTH et al., 2005; SELBAEK et al., 2013; BREMENKAMP et al., 2014; TAIPALE et al., 2016; MOTZEK et al., 2018). Estudos apontam que estas probabilidades são inferiores em pacientes que usam memantina (GILLIGAN et al., 2013). As probabilidades de hospitalização e de uso de medicamentos acessórios (antidepressivos, antipsicóticos e ansiolíticos) por estado de gravidade foram levantadas a partir de busca específica na literatura (LAITINEN et al., 2011; LAITINEN et al., 2015; TAIPALE et al., 2015). Os efeitos do uso da memantina sobre estas probabilidades foram considerados apenas durante o primeiro ciclo anual, condizente com a eficácia restrita ao mesmo período, sendo a partir de então consideradas as probabilidades associadas à história natural da doença.

Considerou-se ainda que alguns pacientes com DA eram internados e morriam, ainda que em boa parte dos casos faleça em casa ou em unidades de emergência (UPA, emergência, etc), que não abrem Autorização para Internação Hospitalar (AIH) no sistema público de saúde. Dada a ausência dessas informações nos bancos de dados do SUS, fez-se o pressuposto que 40% dos pacientes com DA que foram ao óbito internaram no sistema de saúde, com variações de 0% a 60% consideradas na análise de sensibilidade.

Na ausência de medidas de utilidades relacionadas à DA na população brasileira, foi feito um levantamento de estudos internacionais de base populacional que avaliaram as preferências segundo os estados de gravidade da DA medidos pelo MEEM (EKMAN et al., 2006; JONSSON et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2004; ANDERSEN et al., 2004; NEWMAN et al., 1999). As preferências presentes na literatura foram medidas por diferentes escalas, e consideram valores atribuídos por pacientes e cuidadores. Os valores de QALY segundo estado de saúde utilizados no estudo foram intermediários àqueles pontos extremos encontrados no levantamento realizado e variados na análise de sensibilidade.

Os parâmetros clínicos utilizados no estudo, com as respectivas faixas empregadas na análise de sensibilidade, estão apresentados no quadro 1.

## **Custos**

O estudo adotou a perspectiva do SUS como financiador da assistência à saúde. Logo, apenas os custos médicos diretos do cuidado com DA, tomando por base os valores de pagamento do SUS aos provedores, foram levantados, sem serem incluídos os custos médicos indiretos e os custos do cuidado informal.

Os custos da assistência nos diferentes estados de saúde foram estimados com base nos itens considerados relevantes em estudos previamente publicados e nas condutas clínicas preconizadas pelo PCDT vigente (BRASIL, 2017b).

Segundo o PCDT, o paciente precisa ter seu diagnóstico de DA adequadamente firmado e, para tanto, uma série de exames de imagem e laboratoriais, além de consulta especializada, são realizadas para diagnóstico de exclusão de outras causas de demência. Foram incluídos tanto para pacientes tratados como não tratados os custos relativos aos seguintes itens envolvidos com o diagnóstico: hemograma completo, avaliação bioquímica a partir da dosagem sérica de sódio, potássio, cálcio, glicose, creatinina e transferases hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO), avaliação de disfunção tireoidiana com dosagem de TSH, sorologia para lues (VDRL) e HIV, e dosagens séricas de vitamina B12 e ácido fólico. No caso da imagem, a Tomografia Computadorizada (TC) de encéfalo foi usada como medida de custo, dada a menor disponibilidade e as dificuldades de acesso à ressonância magnética no SUS pelos pacientes e seus custos consideravelmente mais elevados. Estabelecido o diagnóstico, o PCDT recomenda que os pacientes com DA grave realizem consultas trimestrais com especialista (neurologista) para avaliação e seguimento.

Valores referentes a todos estes itens de custo foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), que informa sobre os valores de pagamento por procedimento no sistema público.

O custo da memantina foi estimado considerando uma dose diária de tratamento de 20 mg, qual seja, 2 comprimidos de 10 mg. Até momento de realização da avaliação

econômica (07/2019), não existia valor de tabela estabelecido no SIGTAP para este medicamento, estando ainda em discussão quem seria o ente governamental que será responsável pelo financiamento do medicamento (10ª REUNIÃO ORDINÁRIA DA COMISSÃO INTERGESTORES TRIPARTITE, 2018).

Foi utilizado o preço médio unitário ponderado por unidade farmacotécnica da memantina comprimido de 10mg praticado nas aquisições realizadas de janeiro a abril de 2019 registradas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), que registra obrigatoriamente todas as compras governamentais federais. Nesse período, foram registradas nove compras de órgãos federais registradas no SIASG, totalizando 186.350 unidades, sendo sete delas realizadas por pregão eletrônico.

Pacientes que iniciaram o tratamento e depois descontinuaram tiveram valores atribuídos a três meses de terapia. Nos que mantiveram o uso, foi incluído custo correspondente a 24 meses de tratamento.

Custos relacionados ao tratamento adicional dos distúrbios de humor e comportamento comuns na DA foram incluídos e compreenderam o uso de antidepressivos (sertralina 50 mg/dia), antipsicóticos (risperidona 2 mg/dia) e ansiolíticos (lorazepam 2 mg/dia). A escolhas por estes fármacos específicos dentro de suas classes terapêuticas se deu em função daqueles mais frequentemente utilizados em idosos e considerados como mais seguros, utilizando-se as doses diárias recomendadas para idosos (LIMA, 2007; FORLENZA et al., 2008). Custos da risperidona, que faz parte do Componente especializada da Assistência Farmacêutica, encontram-se disponíveis no SIGTAP. Para os outros dois medicamentos, foram obtidos os preços médios por unidade farmacotécnica do Painel de Preços no portal de compras governamentais do governo federal, relativo ao período de janeiro a abril de 2019.

O custo da hospitalização foi incluído no modelo pelo fato de pacientes com DA comumente internarem por intercorrências variadas como pneumonia, fraturas e distúrbios gastrointestinais mais graves. Como não se tem informações na literatura nacional ou nos bancos de dados do sistema de saúde sobre a prevalência dessas intercorrências específicas que levam a internação nos pacientes com DA, optou-se pelo levantamento dos custos da “hospitalização pela DA”, realizado no Datasus, utilizando filtro para população com faixa etária de 70 anos (ambos os sexos), e estimando-se a média dos valores médios das AIH (correspondente ao Valor Total

pago dividido pela quantidade de AIH aprovadas) para pacientes que tinham Código Internacional de Doença (CID) de DA (CID F001, F002, G300, G301, G308) no momento da internação de últimos 4 anos (2015-2018).

Por fim, o custo da morte também foi considerado, a partir da premissa que alguns pacientes internam e morrem ao longo da hospitalização. Dada as lacunas informacionais presentes nos dados do DATASUS, fez-se o pressuposto de que os custos seriam inferiores ao da hospitalização por intercorrências da DA, utilizando o menor valor médio de internação presente no levantamento acima.

As fontes de dados utilizadas para levantamento dos custos foram o SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), o SIASG (Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais) e o Datasus. Todos os custos foram expressos em valores reais, referentes abril de 2019, e encontram-se dispostos no quadro 4.

Custos e benefícios foram descontados em 5%, conforme recomendado pelas diretrizes nacionais para elaboração de estudos econômicos para o SUS (BRASIL, 2014).

## **Análise**

No modelo de Markov, foi aplicada a correção de meio de ciclo para as duas estratégias em comparação, atendendo ao disposto nas diretrizes brasileiras de avaliação econômica (BRASIL, 2014) e com objetivo de minimizar os efeitos das transições ocorrerem apenas ao final do ciclo, o que não corresponde a maioria das situações clínicas (SIEBERT et al., 2012).

Foram calculados os custos e os QALY por ciclo para o braço da memantina e o do sem tratamento específico tanto sem descontos, como descontados.

A eficiência comparativa das estratégias foi medida pela razão incremental de custo-efetividade (RCEI), com a estratégia mais custo-efetiva sendo aquela com menor RCEI por QALY ganho.

Análise de sensibilidade determinística foi conduzida para avaliar a robustez do modelo construído e de seus dados de entrada, considerando alterações para todas as variáveis alimentadas no modelo, incluindo o efeito da memantina na probabilidade de progressão da DA, os custos da DA e o desconto. Gráfico de Tornado foi construído para facilitar a visualização dos impactos nas mudanças.

Adicionalmente, foi feita uma análise de cenários extremos, considerando os efeitos da memantina na progressão da DA e seus custos.

No cenário mais favorável, a eficácia da memantina foi considerada 100% superior ao caso de referência – tomando por base os valores de score no MEEM mais baixos do estudo de Howard e colaboradores (2012) para cálculo do efeito do tratamento – e para o custo do tratamento foram considerados os menores valores por unidade farmacotécnica das compras obtidas no SIASG para o mesmo período.

Em contrapartida, para análise do pior cenário, a eficácia considerada foi de 30% da obtida no caso de referência – tomando por base scores de MEEM mais elevados no *baseline* do estudo de Howard e colaboradores (2012) para cálculo do efeito da memantina – e para os custos, os maiores valores de aquisição por unidade farmacotécnica de memantina no SIASG para o período considerado na análise.

## RESULTADOS

No caso de referência, o tratamento da coorte de 1.000 pacientes com memantina 20 mg/dia correspondeu a um custo total descontado em 5% de R\$ 1.230.920,00 representando um custo adicional de R\$ 351,50 por paciente em relação à ausência de tratamento específico. O ganho total em efetividade da coorte foi de 106,93 QALYs em valores descontados, correspondendo a um acréscimo adicional de 3,080 QALY. O uso da memantina gerou uma RCEI já descontada de R\$ 114.205,75 por ano de vida ajustado por qualidade e a um valor não descontado de R\$ 91.663,06. Os custos e efetividades de cada estratégia descontados em 5% e não descontados são apresentados nas tabelas 1 e 2.

A análise de sensibilidade determinística, com resultados expressos no Diagrama de Tornado, apresenta os principais parâmetros com impactos sobre a RCEI e está ilustrado na Figura 2. As barras horizontais maiores representam as variáveis com maior impacto individual na RCEI.

O custo mensal da memantina foi a variável com maior repercussão na razão de custo-efetividade incremental em relação ao tratamento convencional (sem tratamento específico para DA grave). Seu aumento para o limite superior da faixa (R\$69,60) determina uma mudança significativa nos resultados, tornando a memantina uma estratégia com RCEI de R\$ 232.116,27, isto é, dobrando o valor de RCEI obtido no caso de referência.

Em contrapartida, ao reduzir os valores do custo da memantina para o limite inferior (R\$31,80), o valor da RCEI decaiu para R\$ 106.211,78. O valor de RCEI diminuiu em relação ao caso base, mas ele se mantém ainda consideravelmente elevado. A Figura 3 indica as alterações na RCEI em função de mudanças nos custos mensais com o tratamento da memantina.

Adicionalmente, o efeito da memantina na progressão da doença (probabilidade de pacientes com DA grave se manterem graves com o uso da memantina), foi a segunda variável com maior impacto no resultado da RCEI. Quando o efeito da memantina na progressão da DA é minimizado, isto é, quando a probabilidade dos pacientes com DA grave se manterem graves, tomando memantina 20 mg/dia, é aumentada, a RCEI se eleva para R\$ 202.579,57. A Figura 4 ilustra o impacto desta variável na RCEI.

O efeito da memantina observado na probabilidade de progressão da doença grave para leve com memantina também possui consequências importantes na RCEI. Quando esta probabilidade atinge o limite inferior da faixa ( $p=0,00$ ), qual seja, quando não existe mais a possibilidade dessa regressão, a RCEI se eleva para R\$ 142.448,31.

As demais variáveis com impacto nos custos e QALY incrementais são apresentadas na tabela 3. Destaca-se que, exceto para o aumento da utilidade atribuído aos quadros graves de DA, as outras medidas de utilidade não tiveram impacto significativo na RCEI.

Como o custo e o efeito da memantina mostraram-se as variáveis com impacto importante na RCEI, optou-se por fazer uma análise de cenários extremos, considerando estas duas variáveis.

Essa análise mostrou que, no pior cenário para incorporação da memantina — em que o custo da memantina é elevado ao limite superior da faixa, porém o efeito na progressão da DA é reduzido em 70%, os custos da coorte elevaram-se para R\$ 1.594.180,00 com 105,52 QALY ganhos e uma RCEI de R\$ 429.025,89.

Por outro lado, na análise de melhor cenário possível, o custo da memantina foi reduzido para R\$ 31,80 mensais e a eficácia da memantina na redução da progressão foi elevado de 18,47% para 37%. Essas mudanças resultaram em valores descontados de RCEI de R\$ 63.700,58, com custo total de R\$ 1.205.800,00 e 108,98QALYs ganhos.

## DISCUSSÃO

A custo-efetividade dos tratamentos para a Doença de Alzheimer é um tópico importante, mas frequentemente controverso (GELDMACHER, 2008). Trata-se de um quadro crônico, relacionado a uma doença incapacitante e progressiva, que frequentemente se associa a custos significativos. Wilmo e colaboradores (2017) estimavam que os custos com a condição, em 2015, somavam a mais de 818 bilhões de dólares em todo mundo. Os impactos econômicos da doença atingem não apenas os sistemas de saúde, mas, também, os indivíduos e famílias, em termos de custos diretos médicos, diretos não médicos e de produtividade perdida. No estudo do custo de doença acima mencionado, os custos do cuidado informal foram aqueles que tiveram maior impacto nos custos totais da DA. E esses custos tendem a ser tão maiores quanto mais avançado é o estágio da doença (WANG et al., 2008).

Na perspectiva do SUS adotada neste trabalho, a avaliação do uso de memantina em pacientes com DA grave, comparada a nenhum tratamento farmacológico específico, mostrou que a memantina está associada a um aumento nos custos do cuidado e, também, a um ganho em termos de anos de vida ajustados por qualidade. Entretanto, a razão de custo-efetividade apresenta-se elevada, da ordem de mais de 110 mil reais por QALY ganho no casode referência. Isto decorre principalmente do fato do medicamento não alterar a evolução natural da doença, com efeitos na sua progressão bastante pequenos, e, também, circunscritos no tempo.

A esse respeito, destaca-se que a literatura não é unânime em afirmar sobre ganhos com o uso da memantina. Meta-análise recente envolvendo 18 estudos e 5.004 pacientes relacionada ao uso da memantina comparada ao placebo, apontou que, em relação à eficácia, o medicamento mostrou uma pequena melhoria na função cognitiva (16 estudos, com 4.336 pacientes, diferença de média padronizada (SMD) de 0,15 com IC 95% de 0,08-0,22), na sintomatologia global (10 comparações, 4.169 pacientes, SMD de 0,16, IC 95% 0,08-0,24) e nos sintomas neuropsiquiátricos (14 comparações, 5011 pacientes, SMD de 0,16, com IC 95% 0,09-0,24), sem que tenham sido encontradas diferenças em relação à capacidade funcional (10 comparações entre memantina e placebo; 4.067 pacientes; SMD = 0,07, IC 95% - 0,02, 0,15) (BLANCO-SILVENTE et al., 2018).

Verificou-se que os custos do tratamento da memantina impactam significativamente na razão de custo-efetividade encontrada neste trabalho. Além do custo gerar incerteza significativa no modelo, é importante ressaltar que, apesar de incorporada ao SUS em novembro de 2017 e de já constar do PCDT mais recente da doença (BRASIL, 2017b), a memantina não possui código na tabela de pagamento de procedimentos do SUS até o presente momento, quase 18 meses após aprovação. O fármaco é adquirido pelos órgãos federais, porém não há decisão no que tange ao ente que será responsável pelo seu financiamento (BRASIL, 2019). Isso impede atividades de programação e compra, dificulta negociações que poderiam determinar melhores condições de preço e, no concreto, termina por impedir o acesso ao medicamento daqueles que dele necessitam.

Dada a ausência de valor de tabela para memantina, foram envidados esforços para se obter um preço a ser utilizado na modelagem que fosse minimamente razoável. Este correspondeu ao preço médio unitário ponderado resultante de nove processos regulares de compra, de mais de 185 mil unidades, realizadas pelos órgãos federais nos primeiros quatro meses de 2019, e correspondeu a um valor (R\$ 0,58) que é bastante inferior a média e mediana dos preços máximos de venda ao governo com ICMS de 0% disponíveis na tabela da Câmara de Medicamentos da Anvisa de abril de 2019, estimados em respectivamente R\$ 2,27 e R\$ 1,80 (ANVISA, 2019). Além disso, a redução do custo mensal memantina para o limite inferior da faixa (R\$ 31,80, correspondente a um valor unitário por comprimido de R\$ 0,53) ainda representa um valor de custo-efetividade incremental bastante elevado e da ordem de R\$ 106.211,78.

O Brasil não possui limiar de custo-efetividade estabelecido e essa ausência tem sido objeto de uma discussão bastante intensa em tempos recentes (PINTO et al, 2016; SOAREZ e NOVAES, 2017; SANTOS et al, 2017; SAAD et al., 2017). O limiar poderia servir como um parâmetro para definir o valor a partir do qual uma tecnologia nova devesse ser incorporada ao sistema, correspondendo a razão entre um custo monetário expresso em moeda e uma medida de ganho em saúde (por exemplo, QALY) no denominador, que permite sua comparação ao valor da RCEI obtida na avaliação econômica (SOAREZ; NOVAES, 2017). Durante muitos anos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) sugeriu que tecnologias que apresentassem um limiar entre 1 a 3 PIB *per capita* por DALY (*Disability-Adjusted Life Years*) evitado seriam consideradas custo-efetivas (OECD, 2001). Muitos países utilizam como



denominador o QALY, ao invés do DALY, apesar do documento original não recomendar sua utilização para outros desfechos (SOAREZ; NOVAIS, 2017). Entretanto, mais recentemente, a recomendação do uso de um a três PIB como regra de decisão tem sido considerada inapropriada, pois não leva em consideração especificidades dos países e incertezas ao redor dos valores das RCEI geradas por modelos, frequentemente conduzidos considerando diversos pressupostos e utilizando muitas vezes parâmetros de base não nacional (BERTRAM et al., 2016; ROBISON et al., 2017).

Apenas a título de comparação, caso o limiar brasileiro estivesse pautado nesta informação, o limiar seria de R\$ 97.805,52 em valores de 2018<sup>28</sup>. Nessa situação, a intervenção memantina 20 mg/dia não seria considerada custo-efetiva, a partir dos resultados obtidos no caso de referência, de mais de 114 mil reais.

A análise de cenários extremos mostrou que a efetividade da memantina na progressão da DA e seus custos alteram significativamente a RCEI. A análise de pior cenário evidenciou que a RCEI pode aumentar em mais de três vezes (R\$ 429.025,89) se comparada ao caso de referência, quando o efeito do fármaco é reduzido em 70% e seu custo aumentado em 100% e, neste caso, a memantina se manteria como tecnologia não custo-efetiva no contexto brasileiro. Contudo, na análise de melhor cenário, isto é, com a eficácia da memantina aumentada em 100% e os custos reduzidos em 7%, a RCEI reduz para R\$ 63.700,58, representando queda de cerca de 45% em relação a RCEI do caso de referência.

Os resultados deste estudo são de comparabilidade difícil com avaliações econômicas conduzidas no exterior, mesmo com aquelas que, como neste trabalho, comparavam a memantina em uso isolado a nenhum tratamento específico. Diferenças nas estruturas de custo entre os países frequentemente limitam *a priori* a possibilidade dessas comparações. Além disso, os principais custos associados a doença e, portanto, passíveis de serem impactados pelos eventuais benefícios do uso da memantina, são os custos sociais globais, associados com a gravidade da DA e com o local em que o paciente reside (CASTRO et al., 2010). A perspectiva frequentemente utilizada nas avaliações econômicas publicadas na literatura é a da

---

<sup>28</sup> Utilizando os valores de US\$ 16.068,00 segundo dado para 2018 de PIB *per capita* PPP para o Brasil do Banco Mundial, convertido para a moeda brasileira a partir da taxa de conversão do dólar paridade do poder de compra (PPP), para o ano de 2018 (R\$ 2,029/US\$), como divulgada pela OCDE em 01 de julho de 2019 (WORLD BANK, 2019; OECD, 2019).

sociedade (KNAPP et al., 2016; THIBAUT et al., 2015; HYDE et al., 2013; BOND et al., 2012; LACHAINE et al., 2011), que agrega todos os custos do cuidado, incluindo aqueles associados a institucionalização dos pacientes, aos custos informais dos cuidadores e perdas de produtividades dos doentes e, sobretudo, de seus familiares e cuidadores, não contemplados nesse trabalho, dado as dificuldades de se realizar estimativas confiáveis a esse respeito para o país. Ademais, outro aspecto relevante nessas avaliações econômicas é a inclusão da situação de dependência desses pacientes, particularmente relevante na DA grave, sendo frequente a presença de estados de saúde relacionados ao grau de dependência dos pacientes em desempenhar as atividades de vida diária (dependente ou independente) e a sua institucionalização, nos casos mais avançados (BOND et al., 2012; RIVE et al., 2012; ANTONANZAS et al., 2006; JONSSON et al., 2005; JONES et al., 2004; FRANÇOIS et al., 2004;). No Brasil, a institucionalização dos pacientes custeado pelo sistema de saúde não é usual, sendo os idosos cuidados principalmente pela própria família (VERAS et al., 2007), com custos que não se incluem entre os médicos diretos cobertos pela perspectiva do SUS como financiador da assistência. Como os custos indiretos são elevados à medida em que a DA se agrava e a sobrecarga do cuidador interfere física e psicologicamente de forma importante sobre sua qualidade de vida, se a memantina pudesse melhorar outros domínios que não somente o da função cognitiva, poderia gerar mais QALY ganhos e minimizar custos indiretos. Entretanto, a análise realizada, dada a perspectiva escolhida, não permite afirmar nesse sentido.

Uma das limitações do estudo repousa na grande escassez de dados nacionais sobre a população de referência. Na ausência de dados de distribuição da população com DA no Brasil, bem como de estudos de base populacional que avaliassem a progressão da DA em nosso meio, todos os dados clínicos e epidemiológicos adotados são de origem internacional (SPACKMAN et al., 2012; LOPEZ-BATISTA et al., 2006). Além disso, as medidas de utilidade empregadas na alimentação do modelo também são advindas de outras populações (provenientes de literatura internacional) e podem não ser inteiramente adequadas à realidade nacional (EKMAN et al., 2006; JONSSON et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2006; ANDERSEN et al., 2004; NEWMAN et al., 1999), ainda mais que se sabe que QALY é um conceito multidimensional e onde os contextos cultural e social tem bastante

relevância. Sua utilização se fez necessária dada a mesma situação de lacuna informacional de base nacional já mencionada.

Os valores utilizados para estimar os custos da memantina representam tão somente a melhor e mais atualizada informação hoje disponível no SIASG, mas não necessariamente representará aos valores a serem pagos pelo sistema de saúde quando as compras pelo Ministério da Saúde efetivamente ocorrerem. O recurso a essa fonte de informação, contudo, se fez necessária, em virtude da indisponibilidade presente até o momento dos medicamentos nas tabelas de pagamento do SUS. Por fim, o modelo não incluiu os custos de tratamento de eventos adversos relacionados aos medicamentos (memantina e medicamentos adicionais associados ao tratamento dos distúrbios neuropsiquiátricos). No caso da memantina, estes eventos são reconhecidamente de pequena monta e o medicamento considerado com bom perfil de segurança (MATSUNAGA et al., 2018; JIANG et al., 2015). No que se refere aos demais, houve dificuldades em estimar a frequência desses eventos a partir da literatura, e como seu uso se aplica aos dois braços, com redução de utilização pequena e se limitando apenas ao ano 1, onde se expressam os efeitos de eficácia da memantina, partiu-se da premissa que os eventuais impactos seriam reduzidos.

Finalmente, lamenta-se que a avaliação realizada quando da incorporação do medicamento ao SUS em fins de 2017 não tenha incluído qualquer estudo de custo-efetividade, contrariando inclusive o que está disposto no regimento legal que orienta o processo de avaliação e incorporação de tecnologias no sistema público de saúde brasileiro. Em que pese as limitações apontadas, dados como o obtido nesse estudo poderiam ser outro elemento importante a ser agregado às discussões então realizadas.

## **CONCLUSÕES**

Os resultados desta avaliação econômica indicam que a memantina para a DA grave quando comparada a nenhum tratamento específico, sob a perspectiva do SUS como financiador da assistência, apresenta uma razão e custo-efetividade incremental consideravelmente elevada, decorrente sobretudo dos ganhos adicionais em QALY relativamente pequenos. Apenas se os benefícios da

memantina fossem significativamente maiores e os custos do tratamento mensal bastante reduzidos, a RCEI decairia para valores inferiores a R\$ 100.000,00 por QALY. Acredita-se que a informação obtida neste estudo, considerando as limitações apresentadas poderia ter sido um elemento contribuidor no processo de decisão relativo à incorporação da memantina no SUS.

### Referências bibliográficas

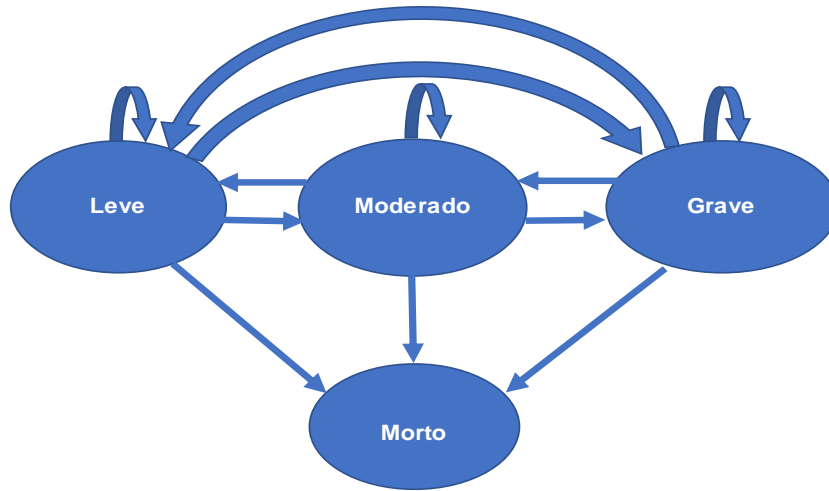
1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. Evolução da doença. Disponível em: <http://www.abraz.org.br/sobrealzheimer/evolucao-da-doenca>. Acesso em: 09 julho 2017.
2. BOFF, M.S; SEKYIA, F.S; BOTTINO, C. M. de C. Prevalence of dementia among brazilian population: systematic review. *Rev Med (São Paulo)*, v.94, n.3, p.154-61, 2015.
3. CASTRO, D.M.; DILLON, C.; MACHNICKI, G.; ALLEGRI, R.F. The economic cost of Alzheimer's Disease. *Dement Neuropsychol*,v.4, n.4, p.262-267, 2010.
4. LEBRÃO, M.C. O envelhecimento no Brasil: aspectos da transição demográfica e epidemiológica. *Saúde Coletiva*, v.4, n.17, p.135-140, 2007.
5. LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 2017. Disponível em [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6). Acesso em: 22 de janeiro de 2019.
6. NITRINI, R. et al. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*, v.63 (3-A), p.720-727, 2005.
7. ALVES, J.E.D. Transição demográfica, transição da estrutura etária e envelhecimento. *Revista portal de divulgação*, n.40, 2014.
8. HOWARD, R. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, v.366, p. 893-903, 2012.
9. BLANCO-SILVENTE, L. Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer 's Disease: a Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v.20, n.7, p. 519–528, 2018.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. *Relatório de recomendação: Memantina para doença de Alzheimer*. (BRASIL, 2017a).
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. (BRASIL, 2017b).
12. Prescrire Rédaction. Médicaments de lamaladie d'Alzheimer: enfin non remboursables en France. *Rev Prescrire* 2018; 38 (416)
13. KNAPP, M; KING, D; ROMEO, R; ADAMS, J; BALDWIN, A; BALLARD, C . Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderateto severe

- Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016; 32(12):1205-1216.
14. Thibault CSL, Stillman IO, Chen S, Getsios D, Proskorovsky I, Hernandez L et al. Cost-utility analysis of memantine extended release added to cholinesterase inhibitors compared to cholinesterase inhibitor monotherapy for the treatment of moderate-to-severe dementia of the Alzheimer's type in the US. *J Med Econ*. 2015;18(11):930-43
  15. Lachaine J, Beauchemin C, Legault M, Bineau S. Economic Evaluation of the Impact of Memantine on Time to Nursing Home Admission in the Treatment of Alzheimer Disease. *Can J Psychiatry*. 2011; 56(10):596-604.
  16. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine to moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348 (14): 1333-1341.
  17. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123289
  18. Jonsson L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(2):77-86.
  19. Jones RW, McCrone P, Guilhaume C. Cost Effectiveness of Memantine in Alzheimer's Disease An Analysis Based on a Probabilistic Markov Model from a UK Perspective *Drugs Aging*. 2004;21(9):607-20.
  20. François C, Sintonen H, Sulkava R, Rive B. Cost Effectiveness of Memantine in Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease A Markov Model in Finland. *Clin Drug Investig*. 2004;24(7):373-84.
  21. Antonanzas F, Rive B, Badenas JM, Gomez-Lus S, Guilhaume C. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: an adaptation in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006;7(2):137-144.
  22. Hartz S, Getsios D, Tao S, Blume S, Maclaine G. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation. *BMC Neurol*. 2012; 8;12:22.
  23. Rive B, Aarsland D, Grishchenko M, Cochran J, Lamure M, Toumi, M. Cost-effectiveness of memantine in moderate and severe Alzheimer's disease in Norway. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(6):573-82.
  24. Rive B, Grishchenko M, Guilhaume-Goulant C, Katona C, Livingston G, Lamure M et al. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease in the UK. *J Med Econ*. 2010;13(2):371-80.
  25. Gagnon M, Rive B, Hux M, Guilhaume C. Cost-Effectiveness of Memantine Compared With Standard Care in Moderate-to-Severe Alzheimer Disease in Canada. *Can J Psychiatry*. 2007;52(8):519-526.
  26. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2012;16(21):1-47.
  27. Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C. Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2002 Nov;59(11):1764-7.
  28. Zanetti O, Solerte SB, Cantoni F. Life expectancy in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49 Suppl 1:237-43. doi: 10.1016/j.archger.2009.09.035.

29. LARSON, E. B. et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 Years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, v.144, n.2, p. 73-82, 2004.
30. SUTHERS, K.; KIM, J. K.; CRIMMINS, E. Life Expectancy With Cognitive Impairment in the Older Population of the United States. *Journal of Gerontology*, v.58B, n.3, S179–S186, 2003.
31. AGÜERO-TORRES, H. et al. Dementing Disorders in the Elderly: Evolution of Disease Severity Over 7 Years. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. v.16, n.4, p.221–227, 2002.
32. Spackman DE<sup>1</sup>, Kadiyala S, Neumann PJ, Veenstra DL, Sullivan SD. Measuring Alzheimer disease progression with transition probabilities: estimates from NACC-UDS. *Curr Alzheimer Res*. 2012 Nov;9(9):1050-8.
33. Findling RL<sup>1</sup>, McNamara NK, Stansbrey RJ, Maxhimer R, Periclou A, Mann A, Graham SM. A pilot evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and effectiveness of memantine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder combined type. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 Feb;17(1):19-33.
34. Srikanth S, Nagaraja AV, Ratnavalli E. Neuropsychiatric symptoms in dementia-frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and frontotemporal dementia. *J Neurol Sci*. 2005 Sep 15;236(1-2):43-8.
35. Selbæk G<sup>1</sup>, Engedal K, Bergh S. The prevalence and course of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients with dementia: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Mar;14(3):161-9. doi: 10.1016/j.jamda.2012.09.027. Epub 2012 Nov 16.
36. BREMENKAMP, Mariana Gegenheimer et al. Sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: frequência, correlação e ansiedade do cuidador. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* [online]. 2014, vol.17, n.4, pp.763-773. ISSN 1809-9823. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2014.13192>.
37. Heidi Taipale, Marjaana Koponen, Antti Tanskanen, Anna-Maija Tolppanen, Jari Tiihonen, Sirpa Hartikainen Drug use in persons with and without Alzheimer's disease aged 90 years or more *Age and Ageing*, Volume 45, Issue 6, 2 November 2016, Pages 900–904, <https://doi.org/10.1093/ageing/afw141>
38. Motzek T<sup>1</sup>, Werblow A<sup>2</sup>, Tesch F<sup>3</sup>, Marquardt G<sup>4</sup>, Schmitt J<sup>5</sup>. Determinants of hospitalization and length of stay among people with dementia - An analysis of statutory health insurance claims data. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 May - Jun;76:227-233. doi: 10.1016/j.archger.2018.02.015. Epub 2018 Mar 6.
39. Gilligan, A, Malone D, Warholak T, Armstrong E. Predictors of hospitalization and institutionalization in Medicaid patient populations with Alzheimer's Disease. *Advances in Alzheimer's Disease*. Vol.2, No.3, 74-82 (2013)
40. Laitinen ML<sup>1</sup>, Lönnroos E<sup>2</sup>, Bell JS<sup>1</sup>, Lavikainen P<sup>1</sup>, Sulkava R<sup>2</sup>, Hartikainen S<sup>1</sup>. Use of antidepressants among community-dwelling persons with Alzheimer's disease: a nationwide register-based study. *Int Psychogeriatr*. 2015 Apr;27(4):669-72. doi: 10.1017/S1041610214002427. Epub 2014 Nov 21.
41. Laitinen ML<sup>1</sup>, Bell JS, Lavikainen P, Lönnroos E, Sulkava R, Hartikainen S. Nationwide study of antipsychotic use among community-dwelling persons with Alzheimer's disease in Finland. *Int Psychogeriatr*. 2011 Dec;23(10):1623-31. doi: 10.1017/S1041610211001621. Epub 2011 Aug 26.

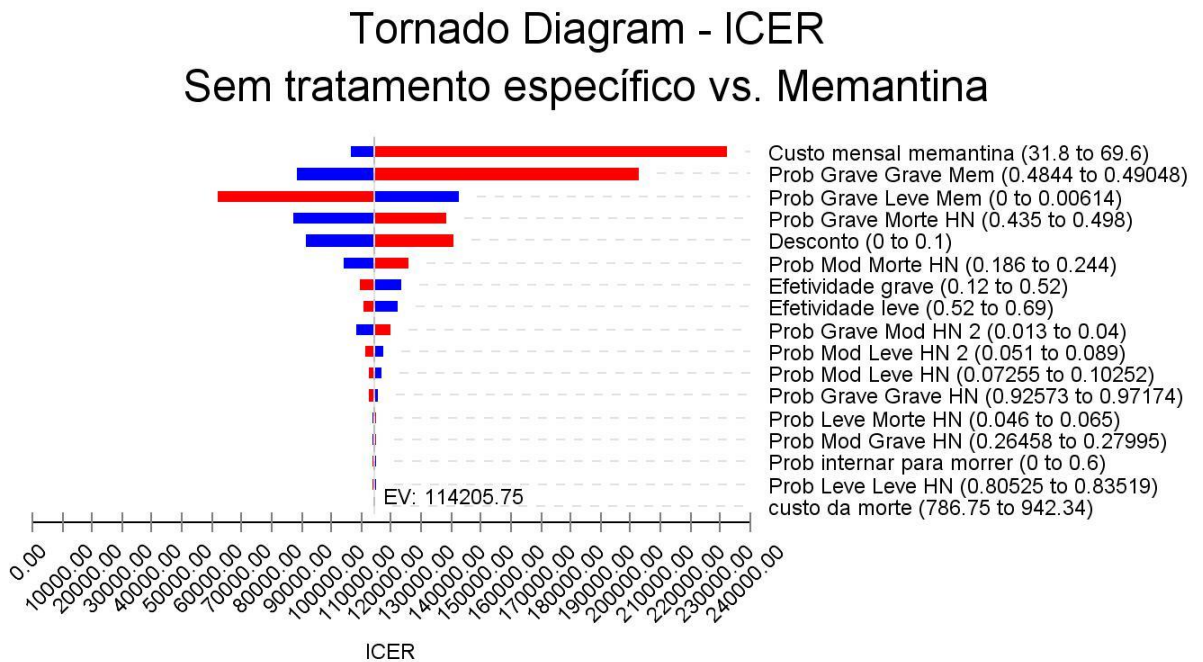
42. Taipale H<sup>1</sup>, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S. Long-term use of benzodiazepines and related drugs among community-dwelling individuals with and without Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015 Jul;30(4):202-8. doi: 10.1097/YIC.0000000000000080.
43. Ekman M, Berg J, Wimo A, Jonsson L, McBurney C. Health utilities in mild cognitive impairment and dementia: a population study in Sweden. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;**22**:649–55.
44. Jonsson L, Andreasen N, Kilander L, Soininen H, Waldemar G, Nygaard H, *et al.* Patient and proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;**20**:49–55
45. Wlodarczyk JH, Brodaty H, Hawthorne G, Wlodarczyk JH, Brodaty H, Hawthorne G. The relationship between quality of life, Mini-Mental State Examination, and the Instrumental Activities of Daily Living in patients with Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2004;**39**:25–33.
46. Andersen CK, Wittrup-Jensen KU, Lolk A, Andersen K, Kragh S, Andersen CK, *et al.* Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. *Health Qual Life Outcomes* 2004;**2**:52.
47. Neumann PJ, Kuntz KM, Leon J, Araki SS, Hermann RC, Hsu MA, *et al.* Health utilities in Alzheimer's disease: a cross-sectional study of patients and caregivers. *Med Care* 1999; **37**:27–32.
48. Bertram M, Jeremy A Lauer,<sup>a</sup> Kees De Joncheere,<sup>a</sup> Tessa Edejer,<sup>a</sup> Raymond Hutubessy,<sup>a</sup> Marie-Paule Kieny,<sup>a</sup> and Suzanne R Hill. Cost effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.* 2016 Dec 1; 94(12): 925–930. Published online 2016 Sep 19. doi: 10.2471/BLT.15.164418
49. Robinson LA<sup>1,2</sup>, Hammitt JK<sup>3,2,4</sup>, Chang AY<sup>3,5</sup>, Resch S<sup>3</sup>. Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds. *Health Policy Plan.* 2017 Feb;32(1):141-145. doi: 10.1093/heapol/czw096. Epub 2016 Jul 24.
50. Wang G<sup>1</sup>, Cheng Q, Zhang S, Bai L, Zeng J, Cui PJ, Zhang T, Sun ZK, Ren RJ, Deng YL, Xu W, Wang Y, Chen SD. Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of Alzheimer-type dementia in Shanghai, China. *J Alzheimers Dis.* 2008 Sep;15(1):109-15.
51. Jiang J<sup>1</sup>, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurol Sci.* 2015 Sep;36(9):1633-41. doi: 10.1007/s10072-015-2221-2. Epub 2015 Apr 22.

**Figura 1** – Representação esquemática do modelo de Markov desenvolvido



Fonte: A autora, 2019<sup>29</sup>.

**Figura 2** – Diagrama de Tornado apresentando análise de sensibilidade determinística sobre a razão de custo-efetividade com o uso da memantina para DA grave em relação à estratégia convencional (sem tratamento específico)

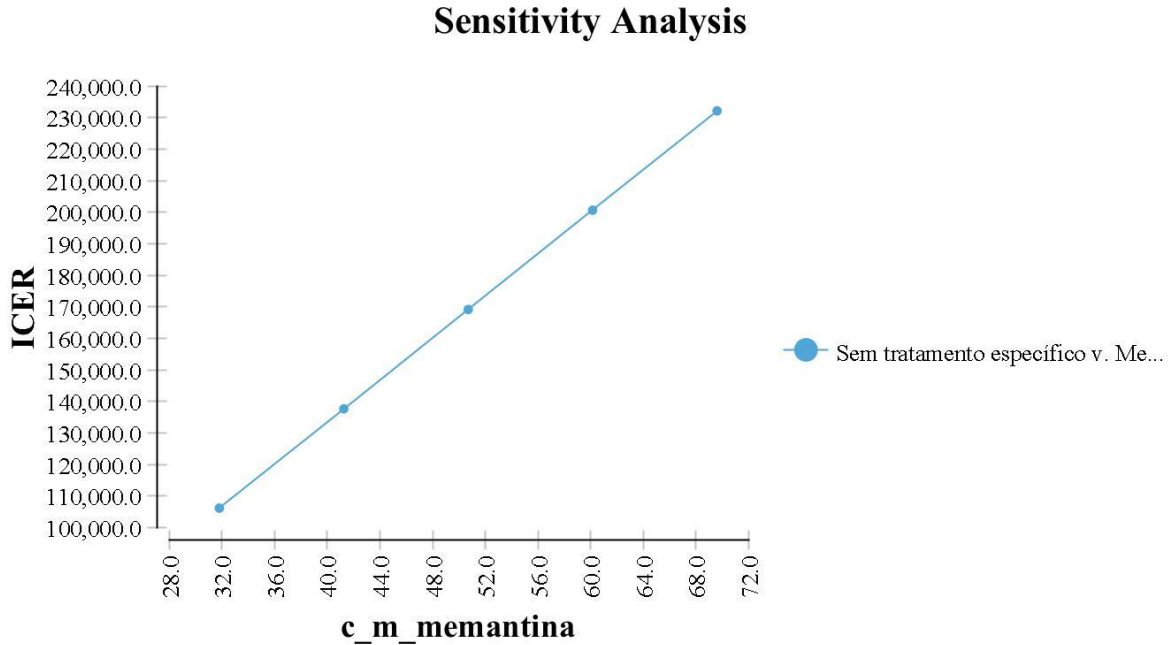


<sup>29</sup> Elaboração própria a partir da adaptação de Jones et al., 2004.



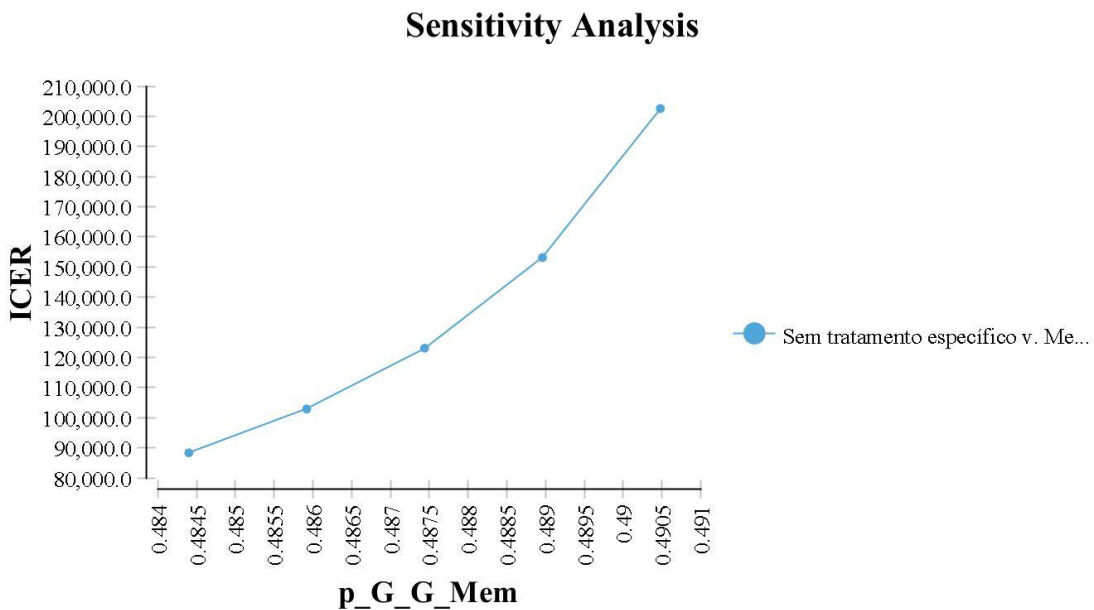
Fonte: A autora, 2019.

**Figura 3 –** Análise de sensibilidade univariada apresentando a variação da RCEI em função do custo mensal da memantina



Fonte: Elaboração própria, 2019.

**Figura 4–** Análise de sensibilidade univariada apresentando a variação da RCEI em função da probabilidade de pacientes com DA grave manterem-se grave com o uso da memantina



Fonte: Elaboração própria, 2019.

**Tabela 1** - Custos totais, incrementais, QALYs e razão de custo-efetividade (valores em R\$ 2019, descontados em 5%) da estratégia memantina em comparação a nenhum tratamento específico para a DA grave no caso de referência, considerando uma coorte hipotética de 1.000 pacientes

Estratégias	QALY	Custos (R\$)	QALY incrementais	Custos incrementais (R\$)	RCEI (R\$/ ano de vida adicional)
Sem tratamento Específico	103,85	879.420	–	–	–
Memantina 20 mg/dia	106,93	1.230.920	3,08	351.500,00	114.205,75

Legenda: QALY – *Qualityadjustedlife-years*, RCEI — razão de custo-efetividade incremental.  
Fonte: A autora, 2019.

**Tabela 2** - Custos totais, incrementais, QALYs e razão de custo-efetividade (valores em R\$ 2019, não descontados) da estratégia memantina em comparação a nenhum tratamento específico para a DA grave no caso de referência, considerando uma coorte hipotética de 1.000 pacientes

Estratégias	QALY	Custos (R\$)	QALY incrementais	Custos incrementais (R\$)	RCEI (R\$/ ano de vida adicional)
Sem tratamento Específico	132,54	1.030.250	–	–	–
Memantina 20 mg/dia	136,47	1.390.310	3,93	360.060,00	91.663,06

Legenda: QALY – *Quality adjusted life-years*, RCEI — razão de custo-efetividade incremental.  
Fonte: A autora, 2019.

**Tabela 3** - Análise de Sensibilidade Determinística Univariada — Impacto das principais variáveis nas efetividades, custos incrementais e razão de custo-efetividade incremental

<b>Estratégia</b>	<b>Custo Incremental (em R\$)</b>	<b>Efetividade Incremental (QALY)</b>	<b>RCEI (em R\$/QALY)</b>
<b>Caso de referência</b>			
Sem tratamento	—	—	—
Memantina	351,50	0,00308	<b>114.205,75</b>
<b>Custo mensal da memantina (aumentado de 31,80 para 69,60)</b>			
Sem tratamento	—	—	—
Memantina	714,92	0,00308	<b>232.116,77</b>
<b>Probabilidade grave se manter grave com memantina (aumentada de 0,4844 para 0,49048)</b>			
Sem tratamento	—	—	—
Memantina	351,50	0,00173	<b>202.579,57</b>
<b>Probabilidade do paciente com DA grave morrer na história natural (reduzida de 0,480 para 0,435)</b>			
Sem tratamento	—	—	—
Memantina	383,15	0,00439	<b>87.374,14</b>
<b>Desconto (aumentado o desconto de 5% para 10%)</b>			
Sem tratamento	—	—	—
Memantina	343,76	0,00244	<b>140.938,10</b>
<b>Probabilidade do paciente com DA moderado morrer na história natural (aumentada de 0,215 para 0,244)</b>			
Sem tratamento	—	—	—
Memantina	351,46	0,00279	<b>125.915,86</b>
<b>Utilidade da DA grave (elevada 0,38 para 0,52)</b>			
Sem tratamento	—	—	—
Memantina	351,50	0,00320	<b>125.915,86</b>

Legenda: DA: Doença de Alzheimer; RCEI: Razão de Custo-efetividade Incremental

Fonte: A autora, 2019

**Quadro 1** – Parâmetros clínico-epidemiológicos utilizados no modelo para a progressão da DA

Parâmetros	Caso de referência	Faixa utilizada na Análise de sensibilidade	Referência
<b>Probabilidade de Progressão da doença de Alzheimer na história natural</b>			
Grave para leve	0,00100	(0,00000-0,00300)	SPACKMAN et al, 2012
Grave para moderado	0,02700	(0,01300 -0,04000)	SPACKMAN et al, 2012
Grave para grave	0,49200	(0,44700-0,53600)	SPACKMAN et al, 2012
Grave para morte	0,48000	(0,48000-0,52500)	SPACKMAN et al, 2012
Moderado para leve	0,07000	(0,05100-0,08900)	SPACKMAN et al, 2012
Moderado para moderado	0,50100	(0,46600-0,53600)	SPACKMAN et al, 2012
Moderado para grave	0,21400	(0,18600-0,24300)	SPACKMAN et al, 2012
Moderado para morte	0,21500	(0,18600-0,24400)	SPACKMAN et al, 2012
Leve para leve	0,77400	(0,75000-0,79800)	SPACKMAN et al, 2012
Leve para moderado	0,15800	(0,13900-0,17600)	SPACKMAN et al, 2012
Leve para grave	0,01300	(0,00900-0,01700)	SPACKMAN et al, 2012
Leve para morte	0,05500	(0,04600-0,06400)	SPACKMAN e tal, 2012
<b>Probabilidade de Progressão da doença de Alzheimer com uso da memantina</b>			
Grave para leve	0,00118	(0,00105-0,00137)	SPACKMAN et al, 2012; HOWARD et al., 2012; BUDD et al., 2011
Grave para moderado	0,03198	(0,02846-0,03707)	SPACKMAN et al, 2012; HOWARD et al., 2012; BUDD et al., 2011
Grave para grave	0,48684	(0,49049-0,48155)	SPACKMAN et al, 2012; HOWARD et al., 2012; BUDD et al., 2011
Grave para morte	0,48000	(0,48000-0,52500)	SPACKMAN et al, 2012; HOWARD et al., 2012; BUDD et al., 2011
<b>Probabilidade de hospitalizar segundo estágio de gravidade na história natural</b>			
Leve	0,07350	(0,04685-0,14500)	RUSS <i>et al.</i> , 2014; FENG <i>et al.</i> , 2013; RUDOUPH <i>et al.</i> , 2010; FRYTAK <i>et al.</i> , 2008; ANDRIEU <i>et al.</i> , 2002; ALBERT <i>et al.</i> , 1999
Moderado	0,14700	(0,09370-0,26900)	
Grave	0,16400	(0,15000-0,38600)	
<b>Probabilidade de hospitalizar segundo estágio de gravidade com o uso de memantina 20mg/dia</b>			
Leve	0,07350	(0,04685-0,14500)	GILLIGAN <i>et al.</i> , 2013; RUSS <i>et al.</i> , 2014; FENG <i>et al.</i> , 2013;

Moderado	0,14700	(0,09370-0,26900)	RUDOUPH <i>et al.</i> , 2010; FRYTAK <i>et al.</i> , 2008; ANDRIEU <i>et al.</i> , 2002;
Grave	0,14432	(0,13200-0,33968)	ALBERT <i>et al.</i> , 1999
<b>Probabilidade de uso de fármacos antidepressivos segundo gravidade na história natural</b>			
Leve	0,18500	(0,20000-0,31410)	
Moderado	0,20000	(0,18900-0,37000)	SPACKMAN, 2012; RHEE, 2011, LAITINEN, 2015; TAIPALE, 2014;
Grave	0,34100	(0,07400-0,37100)	MENDEZ, 1990
<b>Probabilidade de uso de fármacos antipsicóticos segundo gravidade na história natural</b>			
Leve	0,03620	(0,03000-0,12000)	
Moderado	0,13680	(0,09000-0,21400)	MARTINEZ, 2013; SPACKMAN, 2012; TAIPALE, 2014; RHEE, 2011,
Grave	0,26200	(0,19100-0,34600)	TIFRATENE, 2017
<b>Probabilidade de uso de fármacos ansiolíticos segundo gravidade na história natural</b>			
Leve	0,03865	(0,00300-0,05500)	
Moderado	0,07730	(0,00600-0,11000)	MARTINEZ, 2013; SPACKMAN, 2012; TAIPALE, 2014; ARBUS,
Grave	0,13200	(0,09200-0,30000)	2009, MENDEZ, 1990
<b>Probabilidade de uso de fármacos antidepressivos segundo gravidade com memantina 20 mg/dia</b>			
Leve	0,18500	(0,20000-0,31410)	
Moderado	0,20000	(0,18900-0,37000)	RHEE, 2011, LAITINEN, 2015; TAIPALE, 2014; MENDEZ, 1991
Grave	0,30100	(0,06700-0,32700)	
<b>Probabilidade de uso de fármacos antipsicóticos segundo gravidade com memantina 20mg/dia</b>			
Leve	0,03620	(0,03000-0,12000)	
Moderado	0,13680	(0,09000-0,21400)	MARTINEZ, 2013; SPACKMAN, 2012; TAIPALE, 2014; RHEE, 2011,
Grave	0,19100	(0,14000-0,25300)	TIFRATENE, 2017
<b>Probabilidade de uso de ansiolíticos segundo gravidade com memantina 20 mg/dia</b>			
Leve	0,03865	(0,00300-0,05500)	
Moderado	0,07730	(0,00600-0,11000)	MARTINEZ, 2013; SPACKMAN, 2012; TAIPALE, 2014; ARBUS,
Grave	0,13000	(0,09100-0,29700)	2009, MENDEZ, 1990
<b>Utilidades</b>			
<b>Estágio da DA</b>	<b>Caso de referência</b>	<b>Faixa utilizada na análise de sensibilidade</b>	<b>Referência</b>

Leve	0,63600	(0,52000-0,68000)	EKMAN et al., 2006; JONSSON et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2006; ANDERSEN et al., 2004; NEWMAN et al., 1999
Moderado	0,47500	(0,30000-0,61000)	EKMAN et al., 2006; JONSSON et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2006; ANDERSEN et al., 2004; NEWMAN et al., 1999
Grave	0,38000	(0,12000-0,52000)	EKMAN et al., 2006; JONSSON et al., 2006; WLODARCZYK et al., 2006; ANDERSEN et al., 2004; NEWMAN et al., 1999

Fonte: A autora, 2019

**Quadro 2** - Parâmetros de custos a serem utilizados no estudo de custo-efetividade (em R\$ de abril de 2019)

Variável	Unidade de Fornecimento	Valor de Base (R\$)	Custo Mensal (R\$)	Custo Anual (R\$)	Referência
<b>Tratamento específico</b>					
Memantina 10mg	comprimido	0,57	34,20	410,40	SIASG <sup>30</sup>
<b>Exames de imagem</b>					
TC encéfalo	exame	97,44	NA	97,44	SIGTAP/DATASUS
Ressonância		268,75	NA	268,75	SIGTAP/DATASUS
<b>Exames laboratoriais</b>					
Creatinina	exame	1,85	NA	1,85	SIGTAP/DATASUS
Sódio sérico	exame	1,85	NA	1,85	SIGTAP/DATASUS
Potássio sérico	exame	1,85	NA	1,85	SIGTAP/DATASUS
TSH	exame	8,96	NA	8,96	SIGTAP/DATASUS
Glicose	exame	1,85	NA	1,85	SIGTAP/DATASUS
Hemograma	exame	4,11	NA	4,11	SIGTAP/DATASUS
VDRL	exame	2,83	NA	2,83	SIGTAP/DATASUS
Vitamina B12	exame	15,24	NA	15,24	SIGTAP/DATASUS
Ácido fólico	exame	15,65	NA	15,65	SIGTAP/DATASUS
ALT	exame	2,01	NA	2,01	SIGTAP/DATASUS
AST	exame	2,01	NA	2,01	SIGTAP/DATASUS
<b>Avaliação clínica</b>					
Consulta médica com especialista	consulta	10,00	NA	40,00	SIGTAP/DATASUS
<b>Tratamento acessório</b>					
Sertralina 50mg	comprimido	0,32	9,60	115,20	Painel de Preços
Risperidona 2mg	comprimido	0,11	3,30	39,60	SIGTAP/DATASUS
Lorazepam 2mg	comprimido	0,28	8,40	100,80	Painel de Preços
<b>Hospitalização</b>					
Hospitalização pela DA	evento	1156,18	NA	1156,18	DATASUS
Morte	evento	867,14	NA	867,17	DATASUS

Legenda: ALT: Alanina Amino Transferase; AST: Aspartato Amino-Transferase; DA: Doença de Alzheimer; DATASUS: Departamento de Informática do SUS; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; TC: Tomografia Computadorizada; TSH: Hormônio Tireoestimulante; VDRL: Venerea IDisease Research Laboratory.

Fonte: A autora, 2019.

<sup>30</sup> O acesso às tabelas do SIASG é obtido através do endereço <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/PainelMateriais.html>, acessado em 09 de janeiro de 2019. Os valores dispostos na tabela referem-se a valores médios por unidade de fornecimento para o ano de 2018, exceto para a memantina (abril de 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer (DA) representa a causa mais comum de demência, sendo uma doença neurodegenerativa progressiva e incurável, expressa por uma diversidade de sintomas neuropsiquiátricos, sendo importante responsável pela dependência funcional entre os idosos.

Dados oficiais estimam que, em 2030, a população idosa no Brasil deverá ser de aproximadamente 41,6 milhões, o que representa um impacto significativamente alarmante no que se refere ao aumento da prevalência da DA e dos custos relacionados à sua assistência, sejam custeados pelo Estado, seja pelas famílias.

Considerando o impacto econômico da DA para os serviços de saúde e a recente incorporação da memantina pelo SUS, na ausência de um estudo de avaliação econômica completo que justificasse tal inclusão, a análise aqui realizada pretendeu —ao elaborar uma avaliação de custo-utilidade da memantina na DA grave— agregar informações sobre custos e benefícios que poderiam justificar ou não tal inclusão e os impactos orçamentários daí decorrentes.

Na tentativa de conhecer qual a relação entre custos e benefícios apresentados pelos estudos econômicos que abordavam o uso da memantina na DA grave ou moderadamente grave e os modelos de decisão desenvolvidos, subsidiando a análise proposta nessa tese, uma revisão sistemática foi conduzida.

As avaliações econômicas completas incluídas nessa revisão sistemática apontaram que a memantina foi predominantemente custo-efetiva nas análises, mas a principal perspectiva adotada nos estudos foi a da sociedade, dado os impactos que a doença possui para os pacientes e seus familiares, sobretudo à medida que o estado clínico e a dependência funcional se agravam com a progressão da doença. Modelos de Markov foram mais comumente adotados, dada a característica de doença crônica que a DA possui. Os estados de saúde considerados ora abordavam uma combinação de diferentes domínios (gravidade, dependência e local do cuidado), ora eram definidos com base na institucionalização dos acometidos. Em boa parte dos modelos, os parâmetros de eficácia do medicamento provinham dos ensaios clínicos originais, de tempo de seguimento curto e financiamento pela indústria. Ademais, os modelos de progressão da doença empregados para



alimentação das avaliações frequentemente consideravam estudos e informações de base populacional, a partir de registros de pacientes com DA de âmbito local, que no caso do Braisl não se encontram disponíveis.

Os resultados da revisão conduzida, além de fornecer um mapeamento da produção existente em relação a avaliação da eficiência do fármaco, ajudaram no desenvolvimento da modelagem do estudo de custo-efetividade empreendido. Como a institucionalização dos pacientes não é usualmente custeada pelo Estado em nosso país, o modelo de decisão elaborado nesta tese foi um modelo de Markov com estados de saúde definidos pela gravidade da DA. Estudos de progressão da DA que considerassem estados de gravidade associados à função de independência na execução das atividades de vida diária eram escassos na literatura e inexistentes em nosso meio. Além disso, havia incertezas importantes sobre como aplicar a efetividade da memantina em estados de saúde combinados segundo diferentes domínios.

Na ausência de trabalhos nacionais acerca da progressão da DA, das utilidades dos diferentes estágios de gravidade e de estudos de frequência da utilização de medicamentos acessórios na DA, dados da literatura internacional foram usados. Além disso, o trabalho realizado procurou considerar aqueles custos mais relevantes no processo de cuidado de pacientes com DA e utilizou, para tal, embasamento nos estudos levantados na revisão e as melhores fontes nacionais obtidas.

O estudo de custo-efetividade conduzido nesta tese mostrou que a memantina está associada a um aumento nos custos do tratamento e, também, aos QALY ganhos. No entanto, a RCEI observada é consideravelmente alta (R\$ 114.205,75), porque os ganhos em termos de efetividade do medicamento expressos em QALY são de pequena monta.

A análise de sensibilidade determinística univariada conduzida demonstrou que os custos associados ao fármaco memantina e seu efeito na progressão da doença interferem significativamente nos resultados da RCEI.

A análise de cenários realizada em função dos parâmetros acima serem considerados relativamente impactantes nos resultados do caso de referência, mostrou que quando os custos da memantina são elevados para a maior faixa da análise de sensibilidade e seus efeitos em termos da progressão da doença diminuídos, a RCEI pode chegar a mais de três vezes do obtido no caso de

referência (R\$ 429.025,89). A análise de melhor cenário (em que os custos mensais foram considerados o limite inferior da faixa da análise de sensibilidade e o efeito na progressão aumentado) gerou uma RCEI de 63.700,58, quase metade do valor obtido no caso de referência.

Destaca-se que esses dois parâmetros — custo e eficácia do medicamento no que tange à progressão da DA — são *per sifonte* de incertezas significativas. Por um lado, não existe unanimidade de opinião quanto à eficácia da memantina, cujos ensaios clínicos são em sua grande maioria de curto tempo de seguimento. Pelo contrário, as evidências parecem apontar que seus benefícios são mínimos e transitórios, o que tem levado a alguns países, como a França, a não mais recomendarem seu uso, o qual contudo persiste coberto e presente nas diretrizes de outras nações. Dada essa incerteza, os valores utilizados foram objeto de busca bastante cuidadosa, procurando-se empregar valores oriundos de um ensaio clínico com maior tempo de seguimento e qualidade metodológica avaliada como boa.

Por outro lado, apesar da memantina ter sido incorporada em novembro de 2017, o medicamento ainda não se encontra presente nas tabelas de pagamento do SUS, o que impede sua oferta de modo mais regular, ferindo inclusive o proposto na Lei 12.401/2011, que prevê que a partir da incorporação da tecnologia, o sistema de saúde possui até 180 dias para ofertar o medicamento. Até hoje, contudo, o financiamento da memantina é ainda zona de incerteza, persistindo discussões acerca do ente que será responsável pelo seu custeio, o que pode gerar impactos importantes para a gestão, determinando que o acesso ao medicamento continue a ser objeto de judicialização. Com vistas a tentar minimizar esse problema, foi feita a opção de não se utilizar valores de PMVG presentes nas tabelas CMED, que ditam apenas o teto do valor máximo a ser pago pelos entes públicos, e sim tentar buscar valores efetivamente praticados nas compras governamentais, que se mostram inferiores a tal. Levantamento dos últimos valores pagos nas compras federais do medicamento foi empreendido, empregando o preço médio ponderado praticado nas compras federais de janeiro a abril de 2019, com ampla variação nas análises de sensibilidade.

Ressalta-se que, na busca para a revisão mencionada, um único estudo brasileiro foi identificado, mas este dizia respeito a uma análise de custo-efetividade do tratamento com donepezil e rivastigmina para a DA leve e moderada, ou seja, com escopo da doença sem relação aos quadros graves tratados nessa tese. Tal

como aqui, um modelo de Markov foi utilizado, e grande parte dos parâmetros necessários procederam da literatura, sobretudo internacional, apenas reforçando a escassez de dados nacionais e a necessidade de estudos para sua urgente produção.

Comparar o estudo aqui realizado com os internacionais obtidos na RS tendo por foco a DA avançada não se mostra recomendado, dado que existem diferenças intrínsecas nas avaliações econômicas internacionais e na descrita nesta tese (diferentes modelos de decisão, diferentes perspectivas adotadas, estrutura de custo entre os sistemas muito diversas e realidades completamente diferentes).

A maioria dos estudos de AE levantados na RS adotaram a perspectiva da sociedade em seus trabalhos. Logo, custos indiretos do cuidador informal, a perda de produtividade dos pacientes e o local do cuidado (incluindo a institucionalização do paciente em ambientes próprios para esse fim) são considerados nas análises executadas nestes trabalhos. Além disso, os custos indiretos são elevados à medida em que a DA se agrava e a sobrecarga do cuidador interfere física e psicologicamente de forma importante sobre sua qualidade de vida. Adicionalmente, estes estudos também consideraram outros domínios para além do cognitivo em suas análises (dependência nas atividades de vida diária e situação de residência).

A perspectiva adotada aqui foi a do SUS como financiador da assistência e, neste caso, os custos indiretos não foram contabilizados. Além disso, o asilamento não é usualmente custeado pelo Estado no país, ficando sob responsabilidade e ônus das famílias.

Outro aspecto importante que limita a comparação com outros estudos é que, neste trabalho, apenas a função cognitiva foi adotada para modelar a progressão da DA, diferentemente do adotado nas avaliações econômicas levantadas da literatura). Esta opção se deu em função da dificuldade em encontrar estudos de base populacional que modelassem a DA a partir de outros domínios que não a gravidade medida pelo MEEM. Adicionalmente, houve dificuldade em combinar a aplicação dos efeitos da memantina obtidos em diferentes domínios em um modelo de decisão.

Apesar da literatura não ser unânime a respeito, existem estudos que apontam que a memantina possui efeitos não somente na função cognitiva, mas também na melhoria da dependência na execução de atividades de vida diária. Se isso for verdadeiro, a memantina poderia melhorar este domínio e gerar mais QALY ganhos, e os custos indiretos poderiam ser também minimizados.

Ressalta-se ainda que o Brasil não adota explicitamente um limiar de custo-efetividade para a incorporação de tecnologias, o que dificulta dizer se o ICER atingido por um tecnologia nos estudos de custo-efetividade pode representar valores que justifiquem a inclusão de uma tecnologia nas tabelas de pagamento do SUS, considerando-se ademais todos os outros critérios que devem ser levados em conta em tais decisões. O uso desses limiares tomando por base a recomendação anteriormente existente da OMS de um a três PIB por DALY tem sido objeto de bastante questionamento e não é mais aceito, uma vez que não considera nem as especificidades de cada país, nem as incertezas ao redor dos valores das RCEI geradas por modelos, frequentemente conduzidos considerando diversos pressupostos e utilizando muitas vezes parâmetros de base não nacional. Sua aplicação direta, acrítica e sem considerar os outros critérios relevantes aos processos decisórios sobre incorporação pode, dessa forma, levar a conclusões inadequadas sobre quais intervenções devem ser adotadas, bem como a má alocação de recursos à saúde. Se, contudo e apenas a título de comparação, o limiar adotado no Brasil fosse de fato o anteriormente aconselhado pela OMS, de um a três PIB *per capita*, a memantina não seria uma tecnologia custo-efetiva a partir dos resultados do caso de referência, pois ela representaria um aumento importante nos custos perante a benefícios muito pequenos obtidos em QALY.

Reitera-se, ademais, a importância da adequada execução e apreciação de estudos econômicos, quando da avaliação de incorporação de novas tecnologias no SUS. Mesmo estando prevista no arcabouço legal como um dos requisitos de conformidade documental e de avaliação obrigatória nesses processos de exame, essa orientação nem sempre vem sendo cumprida nas recomendações da CONITEC, como na tecnologia objeto dessa tese. Se uma tecnologia não é custo-efetiva frente às suas alternativas de manuseio, o impacto orçamentário associado à sua disponibilização sempre poderá significar desperdício de recursos, não importa a magnitude dos volumes financeiros envolvidos. Seu uso poderia talvez ser mais bem dedicado, nesse caso, a outros empregos que focassem em estratégias mais eficientes de cuidado ou na reorganização da vida diária dos pacientes, mantendo-o ativo e fornecendo apoio e ajuda aos cuidadores e familiares.

Por fim, considerando que o modelo desenvolvido na tese foi fortemente embasado em dados epidemiológicos e clínicos internacionais, dadas às lacunas informacionais existentes no âmbito brasileiro, mais estudos relacionados ao tema

são sugeridos, de forma que estudos nacionais sobre progressão da DA, a frequência de utilização de medicamentos acessórios, bem como de trabalhos epidemiológicos para conhecer os números exatos da DA no país segundo gravidade. A disponibilidade dessas e de outras informações poderia contribuir com dados a serem alimentados adequadamente nos modelos, de forma a gerar resultados que poderiam ser mais bem ajustados à realidade nacional.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/18/2.d-Financiamento-medicamentos-CIT-dez18.pdf>. Acesso em: 09 de julho 2019

AGÜERO-TORRES, H. et al. Dementing Disorders in the Elderly: Evolution of Disease Severity Over 7 Years. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. v.16, n.4, p.221–227, 2002.

ALBERT, S.M. et al. Hospitalization and Alzheimer's disease: results from a community-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. v.54, n.5, p. 267-71, 1999.

ALLEGRI, R. F. et al. Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of costs of Alzheimer-type dementia in Argentina. *Int Psychogeriatr.*, v.19, p.705-718, 2007.

ALMEIDA-BRASIL, C. C. Acesso aos medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v.32, n.7, p.1-14, 2016.

ALMEIDA, O. P. Tratamento da Doença de Alzheimer: avaliação crítica sobre o uso de anticolinesterásicos. *Arq Neuropsiquiatr.*, v. 56, n.3B, p.688-696, 1998.

ALVES, J.E.D. Transição demográfica, transição da estrutura etária e envelhecimento. *Revista portal de divulgação*, n.40, 2014.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2017 Alzheimer's Disease. Facts and Figures. *Alzheimers Dement.* v.13, p. 325-373, 2017.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Stages of Alzheimer's Disease. Fact Sheet, 1- 2, 2004.

ALZHEIMER SOCIETY OF CANADA. Progression, 2016.

ANDERSEN, C.K. et al. Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. *Health Qual Life Outcomes*, v.2, n.52, 2004.

ANDRIEU, S. et al. Predictive factors of acute hospitalization in 134 patients with Alzheimer's disease: a one year prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry.*, V.17, n.5, p.422-6, 2002.

ANTONANZAS, F. et al. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: an adaptation in Spain. *Eur J Health Econ.*, v.7, p.137–144, 2006.

APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Rev.Bras.Clin.Med.*, v.7, p.27-35, 2009.

ARAÚJO, R.S; PONDÉ, M.P. Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave. *J BrasPsiquiatr*, v.55, n.2, p.148-153, 2006.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. Evolução da doença. Disponível em: <http://www.abraz.org.br/sobrealzheimer/evolucao-da-doenca>. Acesso em: 09 julho 2017.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Doença de Alzheimer: diagnóstico, 2011, 24p.

ATRI, A. et al. Cumulative, additive benefits of memantine-donepezil combination over component monotherapies in moderate to severe Alzheimer's dementia: a pooled area under the curve analysis. *Alzheimers Res Ther.*, v.18, n.1, p.28, 2015.

\_\_\_\_\_. et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimer's ResearchTherapy*, v.5, n.6, p.1-11, 2013.

AUGUSTOVSKI, F.; PICHON-RIVIERE, A; RUBINSTEIN, A. *Critérios utilizados pelos sistemas de saúde para incorporação de tecnologias*. In: NITA, M. E. (Org.). *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed, 2010.

BALLARD, C. et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: controversies and possible solutions. *CurrOpin Psychiatry*, v.22, n.6, p.532-540, 2009.

BERTRAM, M. et al. Cost effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.*, v. 94, n.12, p. 925–930, 2016.

BLANCO-SILVENTE, L. Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer 's Disease: a Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v.20, n.7, p. 519–528, 2017.

BLOUDEK, L.M. et al. CDR state transition probabilities in Alzheimer's disease with and without cholinesterase inhibitor intervention in an observational cohort. *J Alzheimers Dis.*, v.24, n.3, p.599-607, 2011.

BOFF, M.S.; SEKYIA, F.S.; BOTTINO, C.M. Prevalence of dementia among brazilian population: systematic review. *Rev Med (São Paulo)*, v.94, n.3, p.154-61, 2015.

BOND, M. et al. The effectiveness and cost effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal n<sup>o</sup>. 111): a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment*. v.16, n.21, 2012.

BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2011 (BRASIL, 2011a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Coleção Progestores /Para entender a gestão do SUS). Brasília, 1. ed, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Pactuação Financiamento da memantina. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/18/2.d-Financiamento-medicamentos-CIT-dez18.pdf>). Acesso em: 09 de julho 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Saúde - PNS 2012-2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. (Série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em [http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/Relatorios/plano\\_nacional\\_saude\\_2012\\_2015.pdf](http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/Relatorios/plano_nacional_saude_2012_2015.pdf). 2011 (a). Acesso em: 09 de julho de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 843, de 31 de outubro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília. *Diário Oficial da União*, 04 nov. 2002. (BRASIL, 2002b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 703, de 12 de abril de 2002. Dispõe sobre a instituição, no âmbito do Sistema Único de Saúde, do Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer. Brasília. *Diário Oficial da União*. 16 abr. 2002. (BRASIL, 2002a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. *Ata da 54ª Reunião da CONITEC*. Abril de 2017. (BRASIL, 2017c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. *Ata da 57ª Reunião da CONITEC*. Julho de 2017. (BRASIL, 2017d).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. *Relatório de recomendação: Memantina para doença de Alzheimer*. (BRASIL, 2017e).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Relatório de Recomendação: Memantina para Doença de Alzheimer*. Brasília. Ministério da Saúde, 2017a. 34p. (BRASIL, 2017a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Relatório de Recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Alzheimer*. Brasília. Ministério da Saúde, 2017. (BRASIL, 2017b).



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. (BRASIL, 2017f).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Relatório final de Recomendação: Rivastigmina via transdérmica (adesivo) para o tratamento de pacientes com demência leve e moderadamente grave do tipo Alzheimer*. Brasília. Ministério da Saúde, 2016. 35p. (BRASIL, 2016).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas. Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília. Ministério da Saúde. 2ª ed. 2014.133p. (BRASIL, 2014).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia – Brasília: Ministério da Saúde. 2009, 150 p: II. (Série A: Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Presidência da República. *Lei nº 12.527 de 18 de novembro de 2011*. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei no 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei no 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei no 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Brasília. 18 nov. 2011. (BRASIL, 2011b).

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença de Alzheimer. Portaria SAS/MS nº 1.298 de 21 de novembro de 2013.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 491, de 23 de setembro de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília. *Diário Oficial da União*, 24 set. 2010. (BRASIL, 2010).

BRASIL. Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão. Disponível em: <<https://esic.cgu.gov.br/sistema/site/index.html>>. Acesso em: 21 maio. 2017e.

BRASIL. Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão (BRASIL, 2017f).

BREMENKAMP, M. G. et al. Sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: frequência, correlação e ansiedade do cuidador. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* [online], vol.17, n.4, p.763-773, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2014.13192>. Acesso em: 09 de julho de 2017.

BRIGGS, A.; SCULPHER, M.; CLAXTON, K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Repr. Oxford: Oxford University Press, 2011.

BROOKMEYER, R. et al. Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol.*, v.59, n.11, p.1764-7, 2002.

BRUNTON, L.L. *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

BUCKIEY, JS; SALPETER, SR. A Risk-Benefit Assessment of Dementia Medications: Systematic Review of the Evidence. *Drugs Aging*, v.32, n.6, p. 453-67, 2015.

BUDD, D. et al. Impact of early intervention and disease modification in patients with predementia Alzheimer's disease: a Markov model simulation. *Clinicoecon Outcomes Res.* v.3, p.189-95, 2011.

BURLA, C. et al. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.18, n.10, p. 2949-2956, 2013.

CARAMELLIA, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *RevBrasPsiquiatr*, v.24, supl I, p.7-10, 2002.

CARVALHO, J. A. M.; GARCIA, R. A. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. *Cad. Saúde Pública*, v.19, n.3, p.725-733, 2003.

CARVALHO, P. D. P.; MAGALHÃES, C. M. C.; PEDROSO, J. S. Tratamentos não farmacológicos que melhoram a qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *J Bras Psiquiatr*, v.65, n.4, p. 334-339, 2016.

CASEY, D. A.; ANTIMISIARIS, D.; O'BRIEN, J. Drugs for Alzheimer's disease: are they effective? *PT*, v.35, n.4, p.208-11, 2010.

\_\_\_\_\_. Drugs for Alzheimer's Disease: Are they effective? *PT*, v.35, n.4, p.208-211, 2010.

CASTRO, D.M.; DILLON, C.; MACHNICKI, G.; ALLEGRI, R.F. The economic cost of Alzheimer's Disease. *Dement Neuropsychol*, v.4, n.4, p.262-267, 2010.

CHAVES, M. L. F. et al. Doença de Alzheimer: Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dement. Neuropsychol*, v.5, n.1, p.21-33, 2011.

CLEGG, A. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment*, v.5, n,1, 2001.

COSTA, R. D. F. *Doença de Alzheimer: uma estimativa dos gastos federais com o tratamento farmacológico no Brasil, de 2010 a 2014*. 2016. 128f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

- CUMMINGS, J. L. et al. Alzheimer's disease Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, v.51, suppl 1, 1998.
- DEARDORFF, W. J.; GROSSBERG, G. T. Pharmacotherapeutic strategies in the treatment of severe Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2016.1215431> Acesso em: 09 de julho de 2017.
- DRUMMOND, M.F.; SCULPHER, M.J.; TORRANCE, G.W. et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Second Edition. Oxford University Press. 1997.
- \_\_\_\_\_. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third Edition. Oxford University Press, 2005.
- DUTHEY, B. Priority Medicines for Europe and the World: "A Public Health Approach to Innovation". Background Paper 6.11, Alzheimer Disease and other Dementias, 2004.
- DYSKEN, M. W. Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease. *JAMA*, v.311, n.1, p.33-44, 2014.
- EBRAHEM, AS; OREMUS, M. A pharmacoeconomic evaluation of cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*, v. 19, n.11, p. 1245-1259, 2018.
- EKMAN, B.J. et al. Health utilities in mild cognitive impairment and dementia: a population study in Sweden. *Int J Geriatr Psychiatry*, v.22, p.649-55, 2007.
- ENGELHARDT, E. et al. Tratamento da Doença de Alzheimer. Recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq.Neuropsiquiatr.*, v.63, n.4, p.1104-1112, 2005.
- FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quim. Nova*, v.1, n.39, 2016.
- FARRIMOND, L. E.; ROBERTS, E.; MCSHANE, R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open*, v.2, n.3, 2012.
- FENG, Z. et al. Hospital and emergency department use by people with alzheimers disease and related disorders: final report. OFFICE OF THE ASSISTANT SECRETARY FOR PLANNING AND EVALUATION. Disponível em: <https://aspe.hhs.gov/basic-report/hospital-and-emergency-department-use-people-alzheimer's-disease-and-related-disorders-final-report#execsum>. Acesso em: 09 de julho de 2017.
- FERREIRA, S.; MASSANO, J. Terapêutica farmacológica na Doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras. *Arquivos de Medicina*, v.27, n.2, p.65-86, 2013.

FINDLING, R.L. et al. A pilot evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and effectiveness of memantine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder combined type. *J Child Adolesc Psychopharmacol.*, v.17, n.1, p.19-33, 2007.

FOLCH, J. Uma revisão de los avances em la terapêutica de la enfermedad de Alzheimer: estratégia frente ala proteína  $\beta$ -amiloide Neurología, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>. Acesso em: 09 de julho de 2017.

FORLENZA, O.V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev.Psiq. Clin*, v.32, n.3, p. 137-148, 2005.

FRANÇOIS, C. et al. Cost Effectiveness of Memantine in Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease A Markov Model in Finland. *Clin Drug Invest*, v.24, n.7, p. 373-384, 2004.

FROTA, N. A. F. et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol*, v.5, suppl 1, p. 5-10, 2011.

FRYTAC, J.R. et al. Health service utilization among Alzheimer's disease patients: evidence from managed care. *Alzheimers Dement.*, v. 4, n.5, p.361-7, 2008.

GAGNON, M. et al. Cost-Effectiveness of Memantine Compared With Standard Care in Moderate-to-Severe Alzheimer Disease in Canada. *The Canadian Journal of Psychiatry*, v.52, n.8, p. 519- 526, 2007.

GELDMACHER, D.S. Cost-effectiveness of drug therapies for Alzheimer's disease: A brief review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 4, n.3, p.549–555, 2008.

GILLIGAN, A. et al. Predictors of hospitalization and institutionalization in Medicaid patient populations with Alzheimer's Disease. *Advances in Alzheimer's Disease*, v.2, n..3, p. 74-82, 2013.

GONÇALVES, E. G.; CARMO, J. S. Diagnóstico da Doença de Alzheimer na população brasileira: um levantamento bibliográfico. *Revista Psicologia e Saúde*, v.4, n.2, p. 170-176, 2012.

GRAY, A. M.; CLARKE, P.M.; WOLSTENHOLME, J.L.; WORDSWORTH, S. *APPLIED methods of cost-effectiveness analysis in health care*. Oxford: Oxford University Press, 2011.

GREEN, C. et al. Model-based Economic Evaluation in Alzheimer's disease: A review of the methods Available to model Alzheimer's disease Progression. *Value in Health*, v.14, n.5, p. 621-630, 2011.

GUTIERREZ, B.A.O.; SALMAZO-SILVA, H. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir os custos? *Ciência & Saúde Coletiva*, v.19, n.11, p.4479-4486, 2014.

HAN, S. H.; MOOK-JUNG, I. Diverse Molecular Targets for Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease. *J Korean Med Sci.*, v.29, p. 893-902, 2014.

HARTZ, S. et al. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation. *BMC Neurol.*, 8;12:22, 2012.

HERNANDEZ, L. et al. Systematic Review of Model-Based Economic Evaluations of Treatments for Alzheimer's Disease. *Pharmacoeconomics*, v.34, n.7, p. 681-707, 2016.

HERRERA JÚNIOR, E.; CARAMELLI, P.; NITRINI, R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva - Estado de São Paulo - Brasil. *Rev PsiquiatrClín*, v.25, n.2, p.70-3, 1998.

HIPPIUS, H.; NEUNDORFER; G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v.5, n.1, p.101- 108, 2003.

HOOGVEDLT, B. et al. Cost-effectiveness analysis of memantine for moderate-to severe Alzheimer's disease. in the Netherlands. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 7, p.313-317, 2011.

HORT, J. et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimers disease. *European Journal of Neurology*, v.17, p. 1236–1248, 2010.

HOWARD, R. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, v.366, p. 893-903, 2012.

HUMPEL, C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends in Biotechnology*, v.29, n.1, p.26-32, 2011.

HYDE, C. et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and costeffectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age and Ageing*, v.42, p.14-20, 2013.

JOHNSON, J. W.; KOTERMANSKI, S. E. Mechanism of action of memantine. *Current Opinion in Pharmacology*, v.6, p. 61-67, 2006.

JONES, R. W.; MCCRONE, P.; GUILHAUME, C. Cost Effectiveness of Memantine in Alzheimer's Disease An Analysis Based on a Probabilistic Markov Model from a UK Perspective. *Drugs Aging*, v.21, n.9, p.607-620, 2004.

JONSSON, L. et al. Patientand proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, v.20. p. 49–55, 2006.

KIMCHI, E. New Alzheimer's disease guidelines: Implications for clinicians. *Eitan Current Psychiatry*, v.11, n.3, p.15-19, 2012.

KNAPP, M. et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 32, n.12, p.1205-1216, 2016.

KIRBY, J. et al. A Systematic Review of the Clinical and Cost-Effectiveness of Memantine in Patients with Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease. *Drugs Aging*, v.23, n.3, p. 227 -240, 2006.

KRAUSS-SILVA, L. Avaliação Tecnológica e Análise de Custo-efetividade em saúde: a Incorporação de Tecnologias e a Produção de Diretrizes Clínicas para o SUS. *Ciência e Saúde Coletiva*, v.20038, n.2, p. 501-520, 2003.

\_\_\_\_\_. Avaliação Tecnológica em Saúde: Questões Metodológicas e Operacionais. *Cad Saúde Pública*, v.20, supl2, p. S199-S207, 2004.

KUMAR, A.; EKAVALI, A. S. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep* (2014), v.67, n.2, p. 195-203, 2015.

\_\_\_\_\_. Memantine: Pharmacological properties and clinical uses. *Neurology India*, v.52, n.3, p. 307- 309, 2004.

LACHAINE, J. et al. Economic Evaluation of the Impact of Memantine on Time to Nursing Home Admission in the Treatment of Alzheimer Disease. *Can J Psychiatry*, v. 56, n.10, p. 596-604, 2011.

LAITINEN, M.L. et al. Use of antidepressants among community-dwelling persons with Alzheimer's disease: a nationwide register-based study. *Int Psychogeriatr*, v. 27, n.4, p. 669-72, 2015.

\_\_\_\_\_. et al. Nationwide study of antipsychotic use among community-dwelling persons with Alzheimer's disease in Finland. *Int Psychogeriatr*, v.23, n.10, p.1623-31, 2011.

LARSON, E. B. et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 Years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, v.144, n.2, p. 73-82, 2004.

\_\_\_\_\_. et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med*, v.140, n.7, p.501-9, 2004.

LEBRÃO, M. L. O envelhecimento no Brasil: aspectos da transição demográfica e epidemiológica. *Saúde Coletiva*, v.4 n.17, p.135-140, 2007.

LEE, J. et al. Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study. *PLoS One*, v.13, n.9, 2018.

LIMA, D. O tratamento farmacológico para Doença de Alzheimer. *Revista HUPE*, v.7, 79-87, 2008.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 2017. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6). Acesso em: 22 de janeiro de 2019.

LOPEZ-BASTIDA, J. et al. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, *Spain Neurology.*, v.67, n.12, p. 2186-91, 2006.

LONGO, Dan L. et al. *Medicina interna de Harrison*. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.

LOVEMAN, E. et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technology Assessment*, v.10, n.1, p.1-160, 2006.

MAIA, A. L. G. et al. Aplicação da versão brasileira da escala de Avaliação Clínica da Demência (Clinical Dementia Rating - CDR) em amostras de pacientes com demência. *Arq.Neuropsiquiatr*, v.64, n.2B, p. 485-489, 2006.

MARTINEZ, C.; JONES, R.W.; RIETBROK, S. Trends in the prevalence of antipsychotic drug use among patients with Alzheimer's disease and other dementias including those treated with antidementia drugs in the community in the UK: a cohort study. *BMJ Open*. 2013 v.3, n.1, 2013.

MATSUNAGA, S.; KISHI, T.; IWATA, N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, v.18, n.5, 2014.

\_\_\_\_\_. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, v.10, n.4, 2015.

MCGUINNESS, B.; PASSMORE, P. Can Statins Prevent or Help Treat Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, v.20, p. 925-933, 2010.

MCKHANN, G. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, v.34, n.7, p.939-944, 1984.

\_\_\_\_\_. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's Dement.*, v.7, n.3, p.263-9, 2011.

MEEK, P.; MCKEITHAN, K.; SCHUMOCK, G. Economic considerations in Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy*, v.18, n.2, p.60-73, 1998.

MENDEZ, M.F et al. Psychiatric symptoms associated with Alzheimer's disease. *Jornal of Neuropsychiatry*, v.2, n.1, p. 28-33, 1990.

MERAZ-RÍOS, M. A. et al. Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, v.112, n.6, p.1353-67, 2010.

MOLARI, F. *Alzheimer: evidências fisiopatológicas, diagnóstico e terapia*. 2011. 33f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Santa Catarina, 2011.

MOLINO, I. et al. Efficacy of Memantine, Donepezil, or Their Association in Moderate-Severe Alzheimer's Disease: A Review of Clinical Trials. *The Scientific World Journal*, p.1-8, 2013.

MOTZEK, T. et al. Determinants of hospitalization and length of stay among people with dementia - An analysis of statutory health insurance claims data. *Arch Gerontol Geriatr*, v.76, p.227-233, 2018.

NACIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). NICE technology appraisal guidance 217: Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111). Londres. NICE/NHS, 2016.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Disponível em : <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet> Acesso em : 09 de julho de 2017.

NEE, L. E.; LIPPA, C. F. Alzheimer's Disease in 22 Twin Pairs – 13-Year Follow-Up: Hormonal, Infectious and Traumatic Factors. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*, v.10, p.148–151, 1999.

NEWHOUSE, J.P. Medical care costs how much welfare loss? *The Journal of Economic Perspective*, v.6, n.3, p.3-21, 1992.

NEUMANN, P.J. et al. Health utilities in Alzheimer's disease: a cross-sectional study of patients and caregivers. *Med Care*, v.37, p.27-32, 1999.

NITA, M.E. et al. *Avaliação de Tecnologias em Saúde: Evidência Clínica, Análise Econômica e Análise de Decisão*. Porto Alegre: Artmed, 2010.

\_\_\_\_\_. et al. Métodos de Pesquisa em Avaliação de Tecnologia em Saúde. *Arq Gastroenterol*, v.46, n.4, p. 252-255, 2009.

NITRINI, R. et al. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 63 (3-A), p.720-727, 2005.

\_\_\_\_\_ et al. Incidence of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.*, v.18, 241– 246, 2004.

OREMUS, M. Systematic review of economic evaluations of Alzheimer's disease medications. *Expert Rev. Pharmacoeconomics. Outcomes. Res*, v. 8, n.3, p.273-289, 2008.

PANERAI, B. R.; MOHR P. J. *Evaluacion de Tecnologias em Salud: metodologias para países em desarrollo*. Organizacion Panamericana de la Salud, 1990.



- PARIENTE, A. et al. Prevalence of cholinesterase inhibitors in subjects with dementia in Europe. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 17, p. 655-660, 2008.
- PEÇANHA, M. A. P.; NERI, V. C. Estudo Neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v.1, n.2, 2007.
- PEREIRA, P. M. C. *Doença de Alzheimer: perspectivas de tratamento*. 2013.63f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior Covilhã, 2013.
- PETRONILHO, E. C.; PINTO, A. C.; VILLARA, J. D. F. Acetilcolinesterase: Alzheimer e guerra química. *Grupo de Química Medicinal*, p. 3 -14, 2013.
- PICON, P. D. et al. Increasing rational use of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease in Brazil: Public health strategy combining guideline with peer-review of prescriptions, *Int J Technol Assess Health Care*, v.26, n.2, p.205-210, 2010.
- PINTO, M.; SANTOS, M.; TRAJMAN, A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? *J Bras Econ Saúde*, v.8, n.1, p. 58-60.
- PORSTEINSSON, A. P. et al. for the Memantine MEM-MD-12 Study Group Memantine Treatment in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease Already Receiving a Cholinesterase Inhibitor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Current Alzheimer Research*, v. 5, p.83-89, 2003.
- POURYAMOUT, L. e al. Economic evaluation of treatment options in patients with Alzheimer's Disease. *Drugs*, v.72, n.6, p.789-802, 2012.
- PRINCE, M. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement*, v.9, n.1, p. 63-75, 2013.
- PUANGTHONG, U.; HSIUNG, G.Y. R. Critical appraisal of the long-term impact of memantine in treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v.5, p. 553–561, 2009.
- RASCATI, K. *Introdução à farmacoeconomia*. Porto Alegre: Artmed Editora, 2010.
- REISBERG, B. et al. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, v. 348, n.14, p.1333-41, 2003.
- RHEE, Y.J. et al. Psychotropic Medication Burden and Factors Associated with Antipsychotic Use: An Analysis of a Population-Based Sample of Community-Dwelling Older Persons with Dementia *J Am Geriatr Soc.*, v.59, n.11, p. 2100–2107, 2011.
- RIVE, B. et al. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease in the UK. *J Med Econ*, v.13, n.2, p.371-80, 2010.
- \_\_\_\_\_.et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate and severe Alzheimer's disease in Norway. *Int J Geriatr Psychiatry*. v.27, n.6, p.573-82, 2012.

\_\_\_\_\_. et al. Synthesis and Comparison of the Meta-Analyses Evaluating the Efficacy of Memantine in Moderate to Severe Stages of Alzheimer's Disease *CNS*, v.27, p.573-582, 2013.

ROBINSON, L. A. et al. Understanding and improving the one and three times GDP per capita cost-effectiveness thresholds. *Health Policy Plan*, V.32, n.1, p.141-145, 2017.

RUDOLPH, J.L. et al. Hospitalization in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: frequency and causes. *J Am Geriatr Soc.* , v.58, n.8, p.1542-8, 2010

RUSS, T.C et al. Prediction of general hospital admission in people with dementia: cohort study. *Br J Psychiatry.*, v. 206, n.2, p.153-9, 2015.

RUTTEN, R. Health technology assessment and policy from the economic perspective. *Int J Technol Assess Health Care*, v. 20, i. 1, p. 67–70, 2004.

SÁ, J. L.; CAVALCANTI; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. *Rev.Bras.Neurol*, v.48, n.4, p.21-29, 2012.

SAAD, R.; LEMMER, T.; CLARK, O. Limiar de eficiência em avaliações de tecnologias em saúde. *J Bras Econ Saúde*, v.9(Supl.1), p.115-122, 2017.

SANTOS, M; PINTO, M.; TRAJMAN, A. Contradições e o limiar de custo-efetividade. *Cad. Saúde Pública*, v.33, n.8, 2017.

SATO, R. C.; ZOUAIN, D. M. Modelos de Markov aplicados a saúde. *Einstein*, v.8, 3 Pt 1, p.376-379, 2010.

SCHMIDT, R.; et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, v.22, n.6, p. 889-98, 2015.

SECOLI, S. R. et al. Avaliação de Tecnologia em Saúde. II. A Análise de Custo-efetividade. *Arq.Gastroenterol.*, v.47, n.4, p.329-333, 2010.

SELBAEK, G.; ENGEDAL, K.; BERGH, S. The prevalence and course of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients with dementia: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.*, v.14, n.3, 2013.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev. psiquiatr.*, v.30, n.1, 2008.

SHEPARDSON, N. E., SHANKAR, G. M.; SELKOE, D. J. Cholesterol and Statins in Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*, v.68, n.11, p.1385–1392, 2011.

SIEBERT, U. ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health.*, v.15, n.6, p. 812-20, 2012.

- SIMPKINS, J. W. et al. The potential for estrogens in preventing Alzheimer's disease and vascular dementia. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, v.2, n.1, p.31-49, 2009.
- SRIKANTH, S.; NAGAJARA, A.V.; RATNAVALLI, E. Neuropsychiatric symptoms in dementia-frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and frontotemporal dementia. *J Neurol Sci.*, 15;236(1-2):43-8, 2005.
- SOARES. N. M. et al. Impacto econômico do tratamento farmacológico de pacientes com doença de alzheimer: 1ª gerência regional de saúde da paraíba.
- SOAREZ, P.C de.; NOVAES, H.M.D. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública*, v.33, n.4, 2017.
- SOÁREZ, P. C. et al. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.19, n.10, p.4209-4222, 2014.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALZHEIMER. Diagnóstico. Disponível em: <http://www.abraz.org.br/sobrealzheimer/evolucao-da-doenca>. Acesso: 09 de julho de 2017.
- SORENSEN, C.; DRUMMOND, M.; BHUIYAN, K. B. Medical technology as a key driver of rising health expenditure: disentangling the relationship. *Clinico econ Outcomes Res*, v.5, p.223-34, 2013.
- SPACKMAN, D.E. et al. Measuring Alzheimer disease progression with transition probabilities: estimates from NACC-UDS. *Curr Alzheimer Res.* v.9, n.9, p.1050-8, 2012.
- SPERLING, R. A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, p. 1–13, 2011.
- STARLING, D. S. V. Investigação de biomarcadores diagnósticos para a doença de Alzheimer no líquido cefalorraquidiano, na saliva e na mucosa oral. 2012. 113f. Tese (Doutorado em Neurociências) - Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.
- SUTHERS, K.; KIM, J. K.; CRIMMINS, E. Life Expectancy With Cognitive Impairment in the Older Population of the United States. *Journal of Gerontology*, v.58B, n.3, S179–S186, 2003.
- TAIPALE, H. et al. Drug use in persons with and without Alzheimer's disease aged 90 years or more. *Age and Ageing*, v. 45, p.900-904, 2016.
- TAN, C. 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.*, v. 41, n.2, 2014.

TARIOT, P.N et al. Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, v.291, n.3, p.317-24, 2004.

TAYLOR, M. What is sensitivity analysis? Disponível em: [www.whatisseries.co.uk](http://www.whatisseries.co.uk) Acesso em 09 de julho de 2017.

TEIXEIRA, J. B. et al Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. *Cad. Saúde Pública*, v.31, n.4, p.1-12, 2015.

TIFRATENE, K. et al. Antipsychotic prescribing for Alzheimer's disease and related disorders in specialized settings from 2010 to 2014 in France: a repeated cross-sectional study. *Alzheimers Res Ther.*, v.9, n.1, 2017.

TORRES, K. C. L. et al. Biomarcadores na doença de Alzheimer *Geriatría & Gerontologia*, 2012.

TRUTER, I. Antipsychotic drug prescribing to patients with dementia in a South African patient population. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 7, n.41, p. 2755-2762, 2013.

TSOI, K. K. F.; et al. Combination Therapy Showed Limited Superiority Over Monotherapy for Alzheimer Disease: A Meta-analysis of 14 Randomized Trials. *J Am Med Dir Assoc*, v. 17, n.9, 1e1-1e8, 2016.

VANNI, T. et al. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. *Cad. Saúde Pública*, v.25, n.12, p. 2543-2552, 2009.

VERAS, R. et al. Family care for demented elderly individuals: cost analysis. *Rev. Psiq. Clín*, v.34, n.1, p.5-12, 2007.

WANG, J. et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatric*, v.86, n.1, p.101-109, 2015.

WANG, G. et al. Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of Alzheimer-type dementia in Shanghai, China. *J Alzheimers Dis.*, v.15, n.1, p.109-15, 2008.

WEINER, M. W.; et al. The alzheimer's disease neuroimaging initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia* v.9, e111-e194, 2013.

WIMO, A. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia*, p.1-7, 2016.

WIMO, A. et al. The worldwide societal costs of dementia: estimates for 2009. *Alzheimer's & Dementia*, v.6, n.2, p. 98-103, 2010.

WILKINSON, D. G. The pharmacology of donepezil: a new treatment for Alzheimer's disease. *Exp Opin.Pharmacother*, v.1, n.1, p. 121-135, 1999.

WINBLAD, B. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials Dement .*Geriatr.Cogn.Disord*, v.24, p. 20–27, 2007.

WLODARCZYK, J.H. et al. The relationship between quality of life, Mini-Mental State Examination, and the Instrumental Activities of Daily Living in patients with Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*, v.39, p.25–33, 2004.

WOLFSON, C. et al. Donepezil and Rivastigmine in the Treatment of Alzheimer's Disease: A Best-Evidence Synthesis of the Published Data on Their Efficacy and Cost-Effectiveness. *Clinical therapeutics*, v.24, n.6, p. 862-886, 2002.

*WORLD POPULATION AGEING*.United Nations New York, 2009, 66p. Disponível em: <https://www.un.org/en/development/desa/publications/world-population-ageing-2009.html>. Acesso em: 09 de julho de 2017.

ZANETTI, O.; SOLERTE, S.B.; CANTONI, F. Life expectancy in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr*. V.49, Suppl 1, p.237-43, 2009.

## **APÊNDICE A-** Protocolo da Revisão Sistemática de estudos econômicos do uso da memantina isolada ou combinada com donepezil para o tratamento da Doença de Alzheimer moderada-grave

### **1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA DE PESQUISA**

A Doença de Alzheimer representa um grave problema de saúde pública, sendo a principal causa de declínio cognitivo em adultos, especialmente em idosos, representando a principal causa de demência (aproximadamente 70% dos casos). É caracterizada por uma enfermidade incurável que apresenta distúrbio progressivo da memória e de outras funções cognitivas, comportamentais e que afetam as habilidades funcionais da vida diária, como lazer, trabalho e vida social (FORLENZA, 2005).

Estima-se que a DA afete cerca de 25 milhões de pessoas em todo o mundo (GUTIERREZ et al.; 2014). Metanálise de Prince e colaboradores (2013) refere que a prevalência das demências, padronizada por idade, varia entre 5% e 7% nos maiores de 60 anos, sendo mais elevada na América Latina. Apenas no Reino Unido, acredita-se que cerca de 5% da população acima de 65 anos sofra com a patologia (BOND et al.; 2012).

A prevalência da doença está intimamente ligada à idade, com estudos apontando que a prevalência passa de 0,7% aos 60-64 anos para cerca de 40% nos grupos etários de 90 a 95 anos (BRASIL, 2013). Dados oficiais estimam que, em 2030, a população idosa no Brasil deverá ser de aproximadamente 41,6 milhões e que, em 2060, 1 em cada 3 brasileiros possua mais de 60 anos (ALVES, 2014). Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas em 2013, a estimativa era de 1,1 milhão com DA nesse ano (BRASIL, 2013a). Estudos no país já apontam para uma prevalência de demência na população maior de 65 anos de 7,1%, sendo a DA responsável por cerca de 55% dos casos (HERRERA, 1998; BURLA, 2013). Quanto à prevalência por gravidade da DA, a qual define as estratégias farmacológicas a serem utilizadas, os estudos são escassos, mas há evidências de que a grande

maioria (entre 60 a 74%) dos casos é de DA leve a moderada (LOVEMAN et al.; 2006). Os dados epidemiológicos tornam a magnitude do problema ainda mais alarmante, visto que haverá uma sobrecarga maior aos pacientes, cuidadores e à saúde pública, com um aumento substancial nos custos diretos e indiretos que envolvem a DA, representados principalmente pelos gastos com serviços médicos e tratamentos ou ainda pela institucionalização dos pacientes acometidos (CASTRO et al.; 2010).

Segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ), a evolução dos sintomas da DA pode ser dividida em três categorias: leve, moderada e grave, enquanto os estágios da patologia dividem-se em inicial, intermediário e avançado. Cada um deles se caracterizando por uma série de sinais e sintomas em níveis diferenciados. Esta desordem evolui progressivamente até a completa dependência de um cuidador. Quando a condição se torna avançada ou grave, a tríade afasia, apraxia e agnosia representada pela perda na fala, na capacidade de executar atividades e nomear pessoas e objetos, é observada (GUTIERREZ et al.; 2014; HAN; MOOK–JUNG, 2014; FORLENZA, 2005). O diagnóstico definitivo só pode ser efetivamente confirmado após exame microscópico do tecido cerebral do paciente acometido, o que raramente é realizado em vida. Assim, o diagnóstico é predominantemente clínico, com a aplicação de critérios padronizados, como os do DSM (*Diagnostic and Statistic Manual*) e NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Disease and Related Disorders Association*). Em ambos, os critérios são preenchidos com base em uma anamnese adequada, exame físico e cognitivo do paciente (ABRAZ, 2014).

Por outro lado, para uma abordagem da gravidade da DA (leve, moderada, grave), existe um conjunto de diferentes métodos, sendo os mais comumente utilizados o CDR (*Clinical Dementia Rating*) e o MMSE (*Mini-Mental State Evaluation*).

Atualmente, não existe terapia curativa ou fármacos que alterem efetivamente a evolução e progressão da doença, apesar de grandes avanços em pesquisas básicas e clínicas. As alternativas para tratamento da DA dividem-se em farmacológicas e não farmacológicas.

As opções não medicamentosas para manuseio da DA restringem-se aos estágios leve e moderado, correspondendo a práticas de treinamento cognitivo de habilidades específicas e estratégias para melhoria dos sintomas comportamentais e

psicológicos, como treinamento dos cuidadores para redução do estresse dos pacientes, música e exercícios brandos (ENGELHARDT et al.; 2005).

As estratégias farmacológicas existentes melhoram o estado funcional e cognitivo dos portadores da DA, atenuando os sintomas e retardando a institucionalização do paciente ou a necessidade de cuidador específico.

Os inibidores acetilcolinesterase representam a primeira linha para o tratamento da DA leve a moderada. Seu uso fundamenta-se em diminuir o déficit colinérgico, através da inibição das enzimas que degradam a acetilcolina aumentando sua disponibilidade sináptica e melhorando os sintomas cognitivos (BRUNTON, 2012; FORLENZA, 2005). Os efeitos mais apreciáveis são observados no início da terapia, embora possam ser sustentados por anos (CASEY et al.; 2010). O donepezil é um inibidor altamente específico e reversível da enzima acetilcolinesterase. Normalmente, é administrado uma vez ao dia e deve ser usado com cautela em pacientes portadores de anormalidades supraventriculares, asma e doenças obstrutivas das vias. O donepezil possui indicação para DA leve, moderada e grave.

Por outro lado, a memantina é um antagonista não competitivo do receptor de glutamato do tipo NMDA (*N-Methyl-D-Aspartate*). O papel do glutamato na DA não está completamente elucidado, mas acredita-se que a atividade excessiva do glutamato nas fases intermediária e tardia da doença possa contribuir com a neurodegeneração. A memantina é o único medicamento da classe utilizada em humanos e aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*), EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para tratamento da DA moderada a grave (BRASIL, 2017; PUANGTHONG, 2009).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Os tratamentos farmacológicos incluídos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a DA (BRASIL, 2013) correspondem apenas aos anticolinesterásicos donepezila (comprimidos de 5mg e 10 mg), galantamina



(cápsulas de liberação prolongada de 8 mg, 16 mg e 24 mg) e a rivastigmina (cápsulas de 1,5 mg; 3 mg, 4,5 mg e 6 mg, além de solução oral de 2mg/ml).

Segundo o protocolo brasileiro, a terapia farmacológica específica está restrita à demência leve e moderada. O protocolo nacional afirma que as revisões sistemáticas, empreendidas em sua elaboração, apontaram que o uso destes inibidores são importantes na melhoria da função global e dos sintomas cognitivos. Sinaliza que não existe diferenças entre suas eficácias e que a substituição de um fármaco por outro não se justifica pela falta de resposta clínica, mas somente por sua intolerância (BRASIL, 2013). A memantina não se encontra incluída nos esquemas terapêuticos presentes no PDCT. As três referências ao fármaco estão associadas a menção de estudos que não mostraram benefícios clínicos ou diferenças clinicamente relevantes. Desse modo, pacientes com DA moderada e grave não apresentam cobertura do SUS para seu tratamento farmacológico.

Apesar disso, o medicamento é comprado pelo SUS, seja pelo próprio Ministério da Saúde, motivado por demandas judiciais, ou mesmo por outros Ministérios e pelos estados (COSTA, 2016).

Por outro lado, metanálise de Ballard e colaboradores (2009) aponta que a memantina é eficaz na redução dos sintomas de agitação e agressão apresentados pelo portador de DA moderada a grave.

Adicionalmente, trabalho desenvolvido por Rive (2013) examinou diferentes metanálises comparando a eficácia da memantina versus placebo para DA moderada a grave, apontando benefícios na cognição e nas atividades diárias dos portadores da DA nestes estágios; melhorias comportamentais também foram evidenciadas, porém com resultados heterogêneos.

Alguns estudos sugerem efeitos sinérgicos do donepezil e da memantina na DA moderada a grave, com benefícios na função, na cognição e no estado global do paciente (ATRI et al.; 2013). Revisão sistemática realizada por Molino e colaboradores (2013) demonstrou que existem melhorias na DA moderada a grave quando se utiliza tanto donepezil como memantina de forma isolada e que a escolha por um destes tratamentos deve ser feita com base nas suas contra-indicações e não necessariamente na gravidade da doença. Relata também uma carência de evidências que sustentem a utilização de ambos os fármacos em associação. No Brasil, estudo de custo-efetividade demonstrou que o medicamento donepezil é custo-efetivo na DA moderada (SILVA, 2016).

Embora a memantina seja uma alternativa terapêutica custosa, segundo Araújo e Pondé (2006), ela pode reduzir os custos totais com o cuidador e promover uma melhora global para o paciente, mesmo que existam estudos evidenciando impacto apenas marginal na doença avançada. Revisão sistemática de estudos de custo-efetividade dos tratamentos para DA demonstrou que existe evidência para o tratamento DA moderada a grave com este medicamento, representado por ganhos em termos de anos de vida ajustados por qualidade. Estes resultados possibilitaram uma mudança no sistema de saúde inglês, que passou a incorporar este fármaco para essa indicação no Reino Unido (HYDE *et al.*; 2013), a exemplo do que ocorre em países como EUA e outros 24 países europeus.

No que tange às avaliações econômicas (AE) que corroboram o uso destes dois medicamentos na DA, existem três revisões sistemáticas de estudos econômicos publicadas. O estudo conduzido por Loveman e colaboradores em 2006, atualizado por Bond *et al* em 2012, cuja busca é finalizada em fevereiro de 2010, traça o perfil das avaliações econômicas dos medicamentos utilizados para tratamento da doença de Alzheimer. As evidências são levantadas com foco no medicamento utilizado na DA. e nos modelos de decisão abordados nos artigos. Esta publicação específica inclui 8 AE, publicadas entre 2004 e 2009, que avaliaram o donepezil na DA (2 na DA moderada-grave, 4 na DA leve a moderada, 1 em ambas as populações, 1 em que não está claro o estágio e o último com pacientes que não possuem DA, mas possuem queixas relacionadas). Além disso, esta mesma revisão inclui seis AE (publicadas entre 2005 e 2009) que empregaram a o uso da memantina para a DA moderada a grave.

Por outro lado, a revisão elaborada por Pouryamout *et al*, publicada em 2012, sintetizou avaliações econômicas para tratamento farmacológico da DA, considerando publicações disponíveis até julho de 2010 e com restrição ao idioma inglês. A revisão incluiu 7 estudos, sendo 3 delas na DA moderada a grave (uma AE analisa a memantina versus o placebo, outra considera a memantina versus o cuidado padrão e por último um estudo que avalia donepezil versus placebo).

Ademais, Hernandez e colaboradores publicaram em julho de 2016, revisão sistemática de estudos econômicos para tratamento da DA, porém os estudos se restringem à população com DA no estágio leve.

Portanto, considerando as incertezas e diferenças oriundas da evidência disponível até o presente momento, o presente estudo visa informar o estado da arte

dos estudos de avaliação econômica que envolvem o uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil no tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave, bem como os principais modelos de decisão analíticos utilizados nestas avaliações.

### **3.Objetivo geral**

O objetivo deste trabalho é sintetizar as evidências procedentes de uma revisão sistemática a partir da literatura de estudos de avaliação econômica da utilização do medicamento memantina associado ou não a donepezil no tratamento farmacológico da doença de Alzheimer moderada a grave, com foco nos modelos de decisão analíticos utilizados.

## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 Tipo de estudo**

Revisão sistemática das avaliações econômicas que abordaram o uso do medicamento memantina associado ou não a donepezil no tratamento da DA moderada a grave.

### **3.2 Questão norteadora**

A revisão sistemática conduzida terá como principal pergunta norteadora: qual o estado da arte dos estudos de avaliação econômica sobre a utilização do medicamento memantina isolada ou combinada com donepezil para o tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave?

Nos estudos que realizaram a modelagem para elaborar a avaliação econômica, a seguinte pergunta foi realizada de forma complementar: quais os

principais modelos de decisão analíticos utilizados e os principais parâmetros que influenciaram estas avaliações econômicas?

### **5.2.1 Busca na literatura**

Foram utilizadas as bases de referências bibliográficas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, LILACS (via BVS), *National Health System EconomicEvaluationDatabase*(NHS EED) do *Centre for Reviews andDissemination*(CRD) e *CEA Registry*. Não houve restrição quanto a idiomas e data nesta fase. Revisões sistemáticas já publicadas serão utilizadas para rastreamento de publicações adicionais.

### **5.2.2 Chaves de Busca**

As buscas foram construídas considerando descritores em inglês e termos relativos à doença e às tecnologias de interesse (memantina e donepezil), combinadas com um filtro específico para estudos econômicos. As estratégias de busca utilizadas nas bases MEDLINE e EMBASE estão disponíveis nos quadros abaixo (Quadros 1 e 2). Para as demais bases, foi realizada uma adaptação e adequação dos termos correspondentes aos vários domínios envolvidos, de acordo com a especificidade de cada base.

Os estudos recuperados na literatura através das bases bibliográficas foram enviados para uma ferramenta de gerenciamento de referências (EndNote versão X4) para identificar e eliminar os estudos em duplicata.



Domínio	Estratégia de Busca	Resultados
Tecnologia (1)*	'memantine'/exp OR memantine:ab,ti OR 'donepezil'/exp OR donepezil:ab,ti OR 'donepezil plus memantine'/exp OR 'donepezil plus memantine':ab,ti	16.485
Problema de Saúde (2)	alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease':ab,ti OR alzheimer:ab,ti	181.726
Filtro (3)	'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'economic evaluation'/exp OR 'decision analytic model'/exp OR 'markov model'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'cost benefit analysis':ab,ti OR 'cost effectiveness analysis':ab,ti OR 'cost utility analysis':ab,ti OR 'cost minimization analysis':ab,ti OR 'economic evaluation':ab,ti OR 'decision analytic model':ab,ti	408.964
Estratégia combinada	#1 AND #2 AND #3	825

**Quadro 4: Estratégia de busca dos artigos primários nas bases de dados da EMBASE**

Fonte: A autora, 2019.

\* houve testagem com nomes comerciais e outros termos para doença, descartados na medida em que foram desnecessários (remetiam para o uso de Alzheimer ou nome dos fármacos).

### 5.2.3 Seleção dos artigos

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### a) Critérios de inclusão:

- Idiomas: inglês, espanhol e português;
- Estudos restritos a avaliações econômicas completas (análise de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício ou custo-minimização); conduzidos ao longo de um ensaio clínico ou que utilizaram modelos de decisão ou de Markov;
- Estudos envolvendo pacientes com diagnóstico de DA moderada a grave, independentemente da idade;

- Estudos restritos a avaliações econômicas que contemplaram o uso dos medicamentos memantina ou donepezil isolados ou combinados.

**b) Critérios de exclusão:**

- Estudos em animais;
- Estudos em que não é possível calcular o ICER com os dados disponíveis;
- Estágio da DA diferente de moderado e grave, se não for possível separar os dados para a gravidade da doença desejada;
- Anais de congresso, editoriais, cartas ou revisões;
- Outros estudos econômicos que não sejam avaliações econômicas completas: impacto orçamentário, custo da doença, análise de custos.

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, dois revisores independentes examinaram os títulos e resumos. Nesta fase, foram excluídos todos os estudos que não preencherem adequadamente os critérios de inclusão. Na segunda etapa, dois revisores realizarão a leitura integral e análise dos artigos com base nos critérios de elegibilidade. Dúvidas ou discrepâncias entre os dois revisores, tanto na primeira quanto na segunda fase, foram resolvidas por consenso e em casos onde persistiam dúvidas e discrepâncias, por um terceiro revisor independente.

Os critérios de elegibilidade dos artigos para inclusão, bem como sua descrição, são apresentados no quadro 5 abaixo.

Critérios	Descrição
Tipo de Estudo	AE <i>sensu scritu</i> (comparação de alternativas quanto ao custo e consequência)
População Estudada	Homens ou mulheres com DA moderada a grave, cujo estágio de gravidade seja definido por um score a partir da aplicação de uma escala de avaliação da demência*
Intervenção	Memantina isolada, donepezila isolado, combinação memantina + donepezila, associado ou não a tratamento de suporte
Comparador	Para DA moderada: memantina‡, donepezila‡, placebo, rivastigmina, galantamina, tratamento farmacológico diferente dos acima, tratamento não farmacológico (estimulação elétrica, por exemplo) ou de suporte isolado Para DA grave: memantina‡, donepezila‡, memantina e donepezil combinados‡, placebo, tratamento farmacológico diferente dos acima, tratamento não farmacológico (estimulação elétrica, por exemplo) ou de suporte isolado**
Desfechos	Custo por ano de vida ganho ou custo por ano de vida ganho ajustado por qualidade, custo por tempo de independência ou outros desfechos intermediários***, resultado por custo-benefício ou razão de custo-efetividade incremental

### Quadro 5: Critérios de elegibilidade dos estudos

Fonte: A autora, 2019.

\* Existem muitas escalas para avaliação clínica da demência, sendo a CDR (*ClinicalDementia Rating*) e MMSE (*Mini Mental State*) algumas das mais usadas e citadas nos artigos.

‡ Podem haver estudos que comparem a memantina isolada ao donepezil isolado; donepezil isolado à memantina isolada; memantina isolada à combinação memantina+ donepezila; donepezil isolado à combinação memantina+ donepezila

\*\*Os tratamentos não farmacológicos na DA constituem uma série de terapias de reabilitação que buscam melhorar a autonomia e a independência do paciente, visando sua melhora cognitiva e o retardo na institucionalização precoce do paciente.

\*\*\*Desfecho intermediário<sup>31</sup>: Medidas de desfecho relacionadas à função cognitiva, medida através de escalas para este tipo de avaliação.

### 5.2.5 Extração de dados

A extração de dados dos artigos incluídos nesta revisão será realizada por dois revisores de forma independente e, nos casos de discordâncias, por um terceiro revisor.

A extração dos dados tomará por base o descrito nos manuscritos, sem consulta aos autores, pela escassez de tempo.

<sup>31</sup> Desfechos intermediários são definidos como medidas laboratoriais ou fisiológicas utilizadas nos estudos clínicos como substitutos para os desfechos clinicamente relevantes (morbimortalidade), como intuito de **tentar prever** os efeitos clínicos da terapia (COUTINHO, 2002). São comumente encontrados nos estudos de avaliação econômica da DA.



O formulário eletrônico para extração de dados foi construído no software EPIDATA, com base nas seguintes informações:

- a) Identificação do estudo: autor, ano, nome do periódico, país de correspondência do autor;
- b) Tipo de estudo: análise de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício.
- c) Desenho de estudo: avaliação econômica conduzida ao longo de um ensaio clínico (*piggybackevaluation*) ou através de modelagem.
- d) População estudada: número de pacientes estudados, idade e sexo, estágio da doença e tempo naquele estágio (se disponível); escala utilizada para avaliação da demência e “score” definido na escala para o estágio da doença;
- e) Perspectiva do estudo: sociedade, governo, ministério da saúde, setor privado (plano de saúde), instituição pública (hospital público), instituição privada (hospital privado)
- f) Horizonte temporal adotado
- g) Intervenção: intervenção utilizada (medicamento); forma farmacêutica, dose e intervalo entre as doses, tempo de seguimento com o tratamento farmacológico; associação com tratamento de suporte (se sim, descrever);
- h) Comparadores: forma farmacêutica, dose e tempo de tratamento, e intervalo entre as doses, se tratamento farmacológico; tratamento não farmacológico, tratamento de suporte (descrição das terapias de reabilitação).
- i) Medidas de Efetividade da Intervenção e dos Comparadores:
  - Medida de efetividade: utilidade, ano de vida ganho, tempo de independência, retardo na institucionalização, melhora nos sintomas cognitivos, melhora no tempo de autonomia, demora no declínio cognitivo, outros.
  - Fonte de dados: revisão sistemática/metanálise, ensaio clínico controlado, literatura publicada, dados primários não publicados obtidos pelos autores, opinião de especialista, pressuposto, outro.
- j) Custos:
  - Tipos de custos envolvidos na intervenção e nos comparadores (custos médicos diretos ou indiretos, custos não médicos);

- Itens incluídos nos custos da intervenção e dos comparadores: medicamentos, consultas médicas, exames, hospitalização, atendimento em serviços de cuidados primários, tempo do cuidador, medicamentos de suporte, outras medidas de suporte;
- fonte de dados para levantamento de custos acima assinalados (revisão, ensaio clínico, dados públicos, outros dados primários)
- ano em que os custos foram contabilizados;
- unidade monetária utilizada;
- taxa de inflação (se utilizada);
- custo total da intervenção
- custos das estratégias em comparação;

l) Modelagem:

- Modelo utilizado para progressão da DA e motivos pelos quais foram adotados (autor, ano e justificativa);
- Modelo de decisão utilizado (árvore de decisão, modelo de Markov tradicional, Markov com microssimulação, simulação de eventos discretos);
- Probabilidades utilizadas no modelo para ocorrência dos eventos e fonte (ensaio clínico, revisão sistemática ou metanálise, opinião de especialista, pressuposto) e justificativa para adoção no estudo;
- Estados de Markov
- Duração dos ciclos (no caso de ser utilizado Modelo de Markov e justificativa adotada)
- Software utilizado;
- Pressupostos utilizados na modelagem (com descrição das justificativas)
- Validação do modelo

j) Aplicação de desconto aos custos

k) Taxa de Desconto dos custos

l) Aplicação de desconto aos benefícios

m) Taxa de Desconto dos benefícios

n) Desfechos

- Custo por ano de vida ganho ajustado por qualidade;

- Custo por ano de vida ganho;
  - ICER (Razão de Custo-efetividade incremental)
  - Custo por retardo na institucionalização;
  - Custo por tempo de independência;
  - Outros desfechos intermediários: custo por melhora no tempo de autonomia, custo por demora no declínio cognitivo.
- o) Análise de sensibilidade:
- Tipos de análises de sensibilidade realizadas (determinística, probabilística);
  - Variáveis testadas na análise de sensibilidade determinística e principais parâmetros sob incerteza; pressupostos adotados na análise de sensibilidade
  - Análise de sensibilidade probabilística e apresentação do gráfico de dispersão e curva de aceitabilidade (se disponível)
- p) Limiar de custo-efetividade adotado no país do estudo (se disponível)
- q) Conclusões
- r) Outras características gerais e relevantes apontadas pelos autores.

### 5.2.6 Avaliação de Qualidade

A avaliação de qualidade será realizada de forma independente por dois revisores.

A ferramenta proposta para realizar a avaliação foi desenvolvida pelo *British Medical Journal* (BMJ), é composta por três domínios principais (desenho de estudo, coleta de dados e análise e interpretação dos resultados) para a avaliação de qualidade de estudos econômicos e contém 35 (trinta e cinco) itens a serem julgados (DRUMMOND, 1996). O *checklist* estabelece quatro diferentes graus de classificação de suas categorias em consideração: “sim”, “não”, “não está claro” e “não se aplica” Os critérios propostos pela ferramenta estão disponíveis no Quadro 6.

Quadro 6. Avaliação de Qualidade Metodológica dos Estudos de AE

Item	Sim	Não	Não está claro	está	Não se aplica
<b>Desenho do Estudo</b>					
(1) A questão de pesquisa é declarada					
(2) A importância econômica da questão de pesquisa é declarada					
(3) A perspectiva da análise é claramente declarada e justificada					
(4) O fundamento para a escolha dos programas ou intervenções comparadas é declarado					
(5) As alternativas em comparação são claramente descritas					
(6) O tipo de avaliação econômica usada é declarado					
(7) A escolha do tipo de avaliação econômica justifica-se em relação às questões abordadas					
<b>Coleta de Dados</b>					
(8) As fontes das estimativas de efetividade usadas são declaradas					
(9) Detalhes do desenho e resultados do estudo de efetividade são dados (se baseado em um único estudo)					
(10) Detalhes do método de síntese ou meta-análise de estimativas são dados (se baseado em uma revisão geral de um número de estudos de efetividade)					
(11) A medida de desfecho primário para a avaliação econômica é claramente definida					
(12) Métodos para os estados de valor em saúde e outros benefícios são declarados					
(13) Detalhes dos sujeitos a partir dos quais valorações foram obtidas são dados					
(14) Mudanças de produtividade (se incluídas) são relatadas separadamente					
(15) A relevância de mudanças na produtividade para a questão do estudo é discutida					
(16) Quantidades de recursos são relatadas separadamente a partir de suas unidades de custos					
(17) Métodos para as estimativas de quantidades e unidades de custos são descritas					
(18) Dados de moeda e preço são registrados					
(19) São fornecidos detalhes da moeda e dos ajustes de preço para inflação ou conversão da moeda					
(20) Detalhes de algum modelo usado é dado					
(21) A escolha do modelo usado e os parâmetros chave nos quais ele está embasado são justificados					
<b>Análise e Interpretação dos resultados</b>					
(22) Horizonte temporal de custos e benefícios é declarado					
(23) Taxa de desconto é declarada					
(24) A escolha da taxa é justificada					
(25) Uma explicação é dada se os benefícios ou custos não foi					

descontada				
(26) Detalhes dos testes estatísticos e intervalos de confiança são dados para dados estocásticos				
(27) A abordagem da análise de sensibilidade é justificada				
(28) A escolha para as variáveis para a análise de sensibilidade é justificada				
(29) As faixas nas quais as variáveis são variadas estão declaradas				
(30) Alternativas relevantes são comparadas				
(31) Análise incremental é relatada				
(32) Principais desfechos são apresentados de forma agregada e desagregada				
(33) A resposta à questão do estudo é dada				
(34) Conclusões a partir dos dados relatados				
(35) Conclusões estão acompanhadas de advertências apropriadas				

Fonte: A autora, 2019<sup>32</sup>.

Adicionalmente, e como parte da avaliação da qualidade metodológica, foram introduzidos itens adicionais para contemplar alguns aspectos não abordados pela ferramenta acima citada, a saber:

#### Quadro 7. Itens adicionais para avaliação de qualidade dos estudos econômicos

Item	Sim	Não	Não está claro	Não se aplica
Análise de subgrupos				
Limitações do estudo				
Potencial de generalização dos resultados				
Aspectos éticos				
Declaração de conflito de interesse				
Financiamento				

<sup>32</sup> Adaptado de Drummond, 1996.

## APÊNDICE B- Solicitação submetida através do Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão

Prezados senhores,

Aproveitando-me da Lei de Acesso à Informação, dirijo-me aos senhores com a solicitação expressa na sequência.

Desenvolvo uma tese de doutorado na área de saúde coletiva, no Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) acerca da análise de custo-efetividade do uso da memantina isolada ou combinada com donepezil para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA) moderada-grave sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde como financiador. Este medicamento — memantina — está em estudos para sua incorporação ao SUS e a tese pode auxiliar nas decisões a serem tomadas. A tese é orientada pela Prof<sup>a</sup>Dra Rosângela Caetano.

Para o trabalho acadêmico em questão, especificamente para estabelecermos parâmetros adequados ao estudo econômico a ser realizado, é necessário conhecer os dados da população com Doença de Alzheimer atendida em 2016 pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), considerando os seguintes aspectos: população atendida segundo faixa etária, estágio da Doença de Alzheimer (leve, moderado ou grave) e medicamento utilizado.

Os medicamentos donepezil, rivastigmina e galantamina são utilizados no SUS para a DA leve a moderada (CID-10 G300, G301 e G308). Os medicamentos e sua apresentação, bem como o código de procedimento no SIGTAP é apresentado no quadro abaixo.

<b>Medicamento/Apresentação</b>	<b>Código do Procedimento</b>
Donepezil 5 mg comprimido	06.04.13.001-5
Donepezil 10 mg comprimido	06.04.13.002-3
Galantamina 8mg cápsula liberação prolongada	06.04.13.003-1
Galantamina 16mg cápsula liberação prolongada	06.04.13.004-0
Galantamina 24mg cápsula liberação prolongada	06.04.13.004-0
Rivastigmina 1,5 mg cápsula	06.04.13.006-6
Rivastigmina 2mg/mL solução oral por frasco de 120 mL	06.04.13.007-4
Rivastigmina 3 mg por cápsula	06.04.13.008-2
Rivastigmina 4,5 mg por cápsula	06.04.13.009-0
Rivastigmina 6 mg por cápsula	06.04.13.010-4

O medicamento rivastigminatransdérmica já está disponível no SUS, porém sem código de procedimento no SIGTAP.

O conhecimento do total de pacientes que receberam estes medicamentos pelo CEAF em 2016, para estas indicações específicas, é fundamental para estabelecer os parâmetros clínico-epidemiológicos dos pacientes a serem eventualmente candidatos ao novo medicamento para a Doença de Alzheimer e estabelecer os dados para melhor adequar o modelo de decisão analítico a ser utilizado no estudo de custo-efetividade que visa auxiliar as decisões do SUS na incorporação do novo medicamento proposto.

Desse modo, necessito, para a consecução do referido trabalho acadêmico, das seguintes informações:

- Número de pacientes registrados pelo CEAF como em uso dos medicamentos donepezil, galantamina e rivastigmina para tratamento da Doença de Alzheimer em 2016.
- Quantidade de pacientes com idade menor e igual 65 anos e número de pacientes com idade maior que 65 anos com Doença de Alzheimer atendidos pelo CEAF em 2016.
- Número de pacientes segundo estágio da Doença de Alzheimer (leve, moderado e grave) atendidos pelo CEAF em 2016 por cada medicamento (donepezil, galantamina e rivastigmina).

De antemão, agradeço muito as informações a ser fornecida, fundamental para a pesquisa e para que o estudo possa efetivamente trazer subsídios às decisões do SUS.

Atenciosamente,

Ione Ayala Gualandi de Oliveira.

## ANEXO A - Protocolo de Revisão Sistemática submetido ao PROSPERO

### PROSPERO International prospective register of systematic reviews

#### Review title and timescale

- 1 **Review title**  
Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.  
**Economic evaluation of the use of memantine alone or combined with donepezil for moderate to severe Alzheimer's disease: a systematic review**
- 2 **Original language title**  
For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.  
**Avaliações econômicas do uso da memantina isolada ou combinada com donepezil para a Doença de Alzheimer moderada a grave: uma revisão sistemática**
- 3 **Anticipated or actual start date**  
Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.  
**22/05/2017**
- 4 **Anticipated completion date**  
Give the date by which the review is expected to be completed.  
**30/11/2017**
- 5 **Stage of review at time of this submission**  
Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	Yes
Piloting of the study selection process	No	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

#### Review team details

- 6 **Named contact**  
The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.  
**Ione Ayala Gualandi de Oliveira**
- 7 **Named contact email**  
Enter the electronic mail address of the named contact.  
**ionegualandi@yahoo.com.br**
- 8 **Named contact address**  
Enter the full postal address for the named contact.
- 9 **Named contact phone number**  
Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.  
**5521998864129**
- 10 **Organisational affiliation of the review**  
Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed



as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Rio de Janeiro State University

Website address:

www.lms.uerj.br

11 Review team members and their organisational affiliations

Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Ms	Ione Aysia	Gualandi de Oliveira	UERJ
Dr	Rosângela	Caetano	UERJ
Ms	Aline	Biz	UERJ

12 Funding sources/sponsors

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

Rio de Janeiro State University. This review is a part of an academic study.

13 Conflicts of interest

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

Are there any actual or potential conflicts of interest?

None known

14 Collaborators

Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
-------	------------	-----------	----------------------

Review methods

15 Review question(s)

State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.

To systematically identify and summarise the key features of economic evaluations using memantine combined or not with donepezil in moderate to severe alzheimer's disease

To assess the quality of the identified decision-analytic models and describe their main strengths and weaknesses

16 Searches

Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

We will search the following electronic bibliographic databases: MEDLINE, EMBASE, LILACS, National Health System Economic Evaluation Database (NHS EED) do Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e CEA Registry. The search strategy for MEDLINE and EMBASE are available in the published protocol. The search terms will be adapted for use with other bibliographic databases in combination with database-specific filters for economic evaluation, where these are available. There will be no language and date restrictions. The searches will be re-run just before the final analyses and further studies retrieved for inclusion

17 URL to search strategy

If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.

I give permission for this file to be made publicly available

No

- 18 Condition or domain being studied  
Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.  
**Moderate to severe Alzheimer's disease**
- 19 Participants/population  
Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.  
**We include all economic evaluations using memantine with or without donepezil to moderate to severe alzheimer's disease.**
- 20 Intervention(s), exposure(s)  
Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed  
**Memantine isolated or memantine plus donepezil associated or not to the best standard care**
- 21 Comparator(s)/control  
Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).  
**For moderate alzheimer's disease: donepezil, placebo, rivastigmine, galantamine, pharmacological treatment different from these and non-pharmacological treatment For severe alzheimer's disease: donepezil, placebo, pharmacological treatment different from these and non-pharmacological treatment**
- 22 Types of study to be included  
Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.  
**Inclusion criteria . Articles, titles and abstracts that can be accessed in the English, Spanish and portuguese language .Studies of complete economic evaluations . Studies in patients with moderate to severe Alzheimer's disease . Studies using memantine combined or not with donepezil Exclusion criteria: . Studies with animals .Studies where is not possible to calculate the ICER; . Stage of Alzheimer's disease different from moderate to severe; .Anals of congress, letters, editorials and reviews and studies of economic incomplete evaluations**
- 23 Context  
Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.
- 24 Primary outcome(s)  
Give the most important outcomes.  
**Cost per quality-adjusted life-year; Cost per life-years gained; ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) Cost by delay in institutionalization; Cost per independence time;**  
  
Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 25 Secondary outcomes  
List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.  
**Other intermediate outcomes: cost per improvement in autonomy time, cost per delay in cognitive decline**  
  
Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 26 Data extraction (selection and coding)  
Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.  
**The following information will be extracted: Study details: title, author, publication details, aim of the study, countries of the study. Study design: pigg-back or modelling. Objective of the study, purpose of the modelling, type of model, model input data, model outputs, sources of data incorporated in the model, model perspective, model time horizon, comparator. Participant information: type of participant, number of participants, demographic information. Disease specific information: level of severity, disease progression measurement. Outcomes: Outcomes modelled and costs (and costs types). Approach to model validation and evidence of validation performance. Parameters uncertainty. Author's comments on strengths and weaknesses of the model.**
- 27 Risk of bias (quality) assessment

State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

The quality of the economic evaluation is central to our review. Thus, the quality of identified studies will be assessed using the 'BMJ checklist' (Drummond, 1996) Two researchers (Biz and Oliveira) will independently review and assess the economic evaluations.

- 28 Strategy for data synthesis  
Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.  
A narrative synthesis will be used for the present study.
- 29 Analysis of subgroups or subsets  
Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.  
None planned

### Review general information

- 30 Type and method of review  
Select the type of review and the review method from the drop down list.  
Systematic review  
  
Public health (including social determinants of health)
- 31 Language  
Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.  
Portuguese-Brazil  
  
Will a summary/abstract be made available in English?  
Yes
- 32 Country  
Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.  
Brazil
- 33 Other registration details  
Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.
- 34 Reference and/or URL for published protocol  
Give the citation for the published protocol, if there is one.  
Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.  
  
I give permission for this file to be made publicly available  
No
- 35 Dissemination plans  
Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.  
The results will be published in the form of a publication in a scientific journal  
  
Do you intend to publish the review on completion?  
Yes
- 36 Keywords



Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)

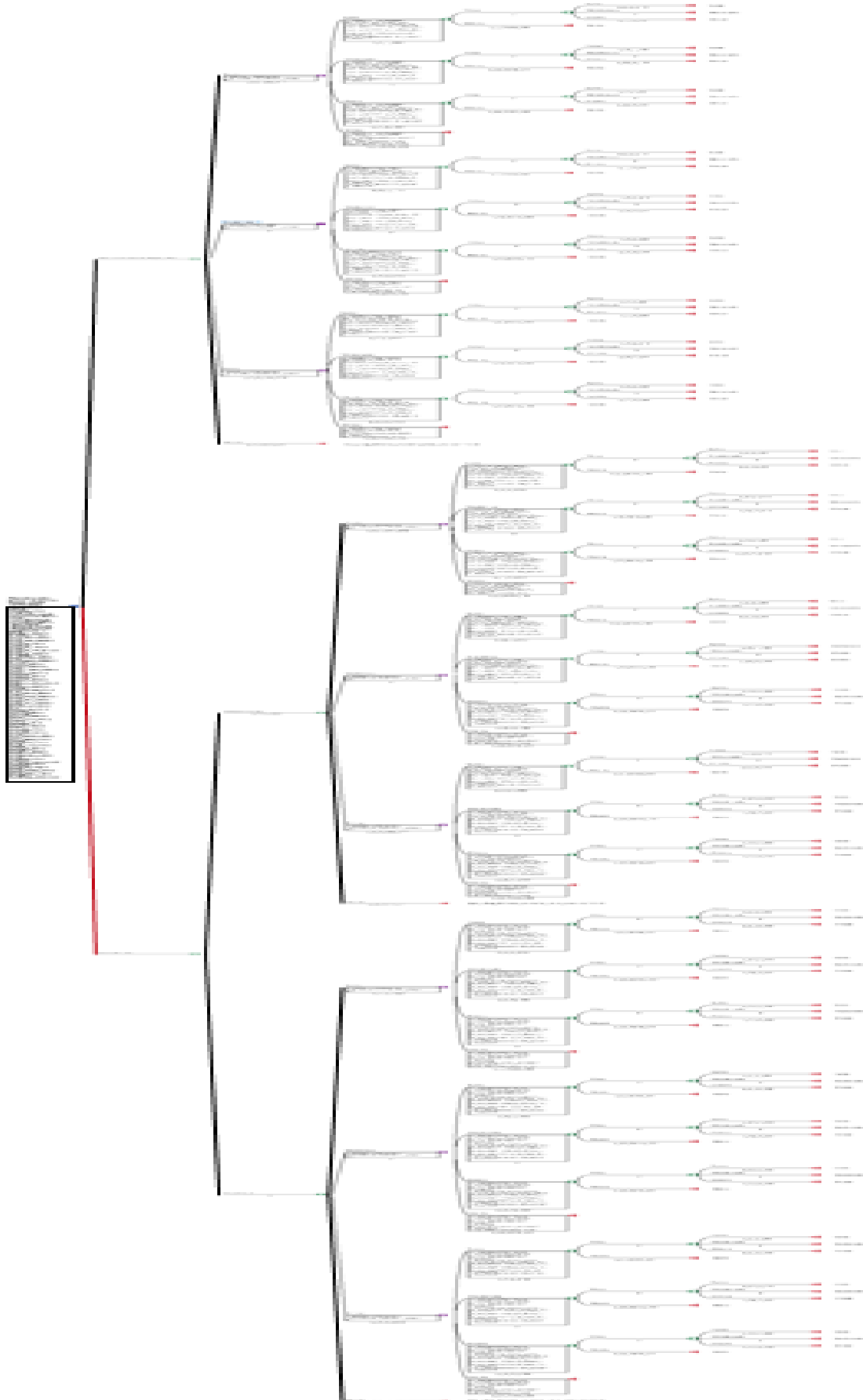
alzheimer disease

economic evaluation

systematic review

- 37: Details of any existing review of the same topic by the same authors  
Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.
- 38: Current review status  
Review status should be updated when the review is completed and when it is published.  
Ongoing
- 39: Any additional information  
Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.
- 40: Details of final report/publication(s)  
This field should be left empty until details of the completed review are available.  
Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.  
Give the URL where available.

**ANEXO B –Modelo de Markov construído no TreeAge Pro Healthcare 2017**



**ANEXO C – Autorização para inclusão de artigo em tese****AUTORIZAÇÃO PARA INCLUSÃO DE ARTIGO EM TESE**

Autorizamos a Dra. IONE AYALA GUALANDI DE OLIVEIRA, incluir o material disposto no manuscrito intitulado **“Revisão sistemática de avaliações econômicas acerca do uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil para a doença de Alzheimer moderada a grave”**, publicado na Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia = *Brazilian Journal of Geriatrics and Gerontology*, [online], vol.22, n.4, e190002. Epub 25-Nov-2019. ISSN 1809-9823. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-22562019022.190002>, acesso aberto, em sua tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, nos termos do artigo 29 da Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, para fins de leitura, impressão e/ou download, visando à democratização da produção científica brasileira.

Rio de Janeiro, 08 de janeiro de 2020.

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Renato Veras'.

Renato Peixoto Veras  
Editor-chefe