

Nota Técnica 466045

Data de conclusão: 10/02/2026 11:39:06

Paciente

Idade: 82 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Hulha Negra/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2º Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 466045

CID: G30.0 - Doença de Alzheimer de início precoce

Diagnóstico: Doença de Alzheimer (G30.0)

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE DONEPEZILA + CLORIDRATO DE MEMANTINA

Via de administração: VO

Posologia: Donepezila e Memantina (Donila Duo) 10mg - 2 comprimidos ao dia, 04 caixas, a cada 30 dias, uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE DONEPEZILA + CLORIDRATO DE MEMANTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estão disponíveis memantina, donepezila, rivastigmina e galantamina [\(6\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DONEPEZILA + CLORIDRATO DE MEMANTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE DONEPEZILA + CLORIDRATO DE MEMANTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE DONEPEZILA + CLORIDRATO DE MEMANTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A memantina age inibindo o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Também bloqueia o receptor 5-hidroxitriptamina-3 e os receptores nicotínicos de acetilcolina. Acredita-se que, ao agir no receptor de NMDA, a memantina protege os neurônios de uma variedade de injúrias. Por esse motivo, possui indicação no tratamento da doença de Alzheimer e, em terapia combinada com outros medicamentos, da esquizofrenia [\(8\)](#).

Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 252 pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave foram avaliados para o uso de memantina (20 mg/dia por 28 semanas). Os principais desfechos de eficácia foram a escala CIBIC-Plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input) e o inventário funcional ADCS-ADLsev (Activities of Daily Living for Severe Dementia). A memantina apresentou resultados superiores ao placebo em ambas as escalas: no CIBIC-Plus, a diferença foi significativa para a análise de casos observados ($P = 0,03$) e limítrofe na análise com imputação por última observação ($P = 0,06$); no ADCS-ADLsev, a diferença foi significativa tanto na análise com última observação ($P = 0,02$) quanto na análise de casos observados ($P = 0,003$). Também houve melhora significativa no desempenho cognitivo pela Severe Impairment Battery ($P < 0,001$ com imputação e $P = 0,002$ em casos observados). Memantina foi bem tolerada e não houve aumento significativo de eventos adversos em comparação ao placebo. Esses achados sugerem que a memantina pode retardar a deterioração clínica em estágios moderados a graves da doença de Alzheimer [\(9\)](#).

Em uma extensa revisão sistemática com meta-análise, foram analisados 44 ensaios clínicos randomizados envolvendo aproximadamente 10.000 participantes, dos quais 29 estudos com 7.885 indivíduos foram realizados em pacientes com doença de Alzheimer (DA). Em pacientes com DA moderada a grave, a memantina (20 mg/dia) mostrou benefício clínico modesto em comparação ao placebo: melhora na avaliação clínica global (CIBIC+ 0,21 pontos; IC 95%: 0,14 a 0,30), na cognição (Severe Impairment Battery – SIB: 3,11 pontos; IC 95%: 2,42 a 3,92), nas atividades da vida diária (ADL19: 1,09 pontos; IC 95%: 0,62 a 1,64) e nos sintomas comportamentais (Neuropsychiatric Inventory – NPI: 1,84 pontos; IC 95%: 1,05 a 2,76). A taxa de descontinuação do tratamento não diferiu do placebo (RR 0,93; IC 95%: 0,83 a 1,04), e houve uma leve redução na incidência de agitação (RR 0,81; IC 95%: 0,66 a 0,99). Por outro lado, em pacientes com DA leve (MMSE 20–23), a memantina não demonstrou benefício clínico significativo em nenhuma das dimensões avaliadas: cognição (ADAS-Cog: 0,21 pontos; IC 95%: -0,95 a 1,38), atividades da vida diária (ADL23: -0,07 pontos; IC 95%: -1,80 a 1,66), comportamento (NPI: -0,29 pontos; IC 95%: -2,16 a 1,58) e avaliação global (CIBIC+: 0,09 pontos; IC 95%: -0,12 a 0,30). Nessa população, o risco de descontinuação por eventos adversos foi maior com memantina (RR 2,12; IC 95%: 1,03 a 4,39). Assim, conclui-se que há benefício modesto da memantina em DA moderada a grave, mas não há evidências de eficácia em DA leve. A segurança é semelhante ao placebo na maioria dos desfechos, embora haja maior risco de tontura (6,1% vs. 3,9%; RR 1,6) e cefaleia (5,5% vs. 4,3%; RR 1,3). A evidência atual não apoia o uso rotineiro da memantina em casos leves de Alzheimer [\(10\)](#).

Já a donepezila é um fármaco inibidor seletivo e reversível da acetilcolinesterase, enzima

responsável pela hidrólise da acetilcolina. Age facilitando a neurotransmissão colinérgica pela diminuição da degradação da acetilcolina liberada e consequente aumento das concentrações da acetilcolina no sistema nervoso central. Os inibidores de acetilcolinesterase são recomendados para o tratamento da demência, leve, moderada e grave, no contexto da doença de Alzheimer (11). Recentemente a Conitec recomendou a ampliação de uso para pacientes com demência grave, que até então, no SUS, havia recomendação somente para os casos leves e moderados (12).

Uma revisão sistemática da Cochrane publicada em 2021 avaliou a eficácia e segurança dos inibidores da colinesterase em pacientes com demência vascular e outras formas de comprometimento cognitivo de origem vascular. Os resultados mostraram que a donepezila proporcionou uma melhora estatisticamente significativa, embora modesta, na função cognitiva em comparação ao placebo. Na análise comparativa em rede, a donepezila 10 mg apresentou o maior benefício cognitivo entre os fármacos avaliados, porém com maior risco de eventos adversos (13).

Há evidência disponível a partir de revisões sistemáticas e metanálises acerca da eficácia e segurança do tratamento da DA leve a moderada com inibidores da acetilcolinesterase, incluindo a donepezila, que demonstram melhora dos sintomas dos pacientes, na função cognitiva, no comportamento e nas atividades de vida diária. Ressalta-se que não há diferença de eficácia entre os três fármacos disponíveis no SUS (donepezila, galantamina e rivastigmina). Os principais efeitos adversos dos medicamentos são náuseas e vômitos, muitas vezes intoleráveis. Nos casos de intolerância a um medicamento, recomenda-se a troca por outro (13–19).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
CLORIDRATO DE10 MG COM REV13 MEMANTINA CT BL AL PLAS TRANS X 60			R\$ 106,76	R\$ 1.387,88
CLORIDRATO DE10MG COM REV25 DONEPEZILA CT BL AL AL X 30			R\$ 71,65	R\$ 1.791,25
Total:				R\$ 3.179,13

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) do Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Para a presente análise, adotou-se os menores valores disponíveis na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), conforme consulta realizada no site da ANVISA em fevereiro de 2026. A partir desses dados e com base na posologia constante na prescrição médica anexada aos autos, foi elaborada a tabela acima, estimando-se o custo

anual do tratamento.

A CONITEC, em relatório técnico divulgado em 2017, avaliou o uso de memantina no tratamento da Doença de Alzheimer (20). Não foi disponibilizada análise de custo-efetividade. Para estudo de impacto orçamentário, contudo, considerou-se que apenas pacientes com a forma moderada ou grave da doença receberiam tratamento com memantina. O impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, seria de R\$ 73.127.743,07.

Em relação à donepezila, o relatório nº 976 de 2025 da CONITEC (12) recomenda incorporação da donepezila para pacientes com doença de Alzheimer grave, conforme PCDT. A análise de custo-efetividade apontou que considerando o limiar de custo-efetividade adotado no SUS, os tratamentos a base de donepezila são custo-efetivos. Para um horizonte de 14 anos, o tratamento com donepezila + memantina foi associado a um maior benefício quando comparado à memantina isolada, com um QALY ganho de 0,74 e custo total de tratamento de R\$ 9.307 para combinação livre de donepezila + memantina, com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 6.187 para cada QALY ganho.

O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence, NICE), do governo britânico, recomenda o uso da donepezila em monoterapia para tratamento da DA leve e moderada. Para pacientes com diagnóstico estabelecido de DA grave e que já usam donepezila ou outro inibidor de colinesterase, recomenda-se combinação com memantina (21).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Em relação à memantina, há benefício clínico modesto em comparação ao placebo na avaliação clínica global, na cognição, nas atividades da vida diária e nos sintomas comportamentais em pacientes com DA moderada ou grave. Já em relação a donepezila, há melhora na função cognitiva e na função global, em casos de demência leve, moderada e grave. Para ambos os fármacos, não se espera que haja efeito de modificação da história natural da doença.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DONEPEZILA + CLORIDRATO DE MEMANTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A donepezila e a memantina constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais e integram o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, com acesso garantido pelo SUS conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a Doença de Alzheimer.

No presente caso, a parte autora iniciou o processo administrativo junto à Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul para obtenção dos medicamentos, contudo a solicitação encontra-se incompleta por ausência de exames atualizados e de escores recentes das escalas CDR (Clinical Dementia Rating) e MEEM (Mini-Exame do Estado Mental), conforme exigido pela Portaria Conjunta nº 13/2017. Os exames cognitivos apresentados nos autos datam de 2019, não refletindo o estado clínico atual da paciente, o que inviabiliza a adequada classificação da gravidade da demência e, consequentemente, a avaliação da indicação terapêutica conforme o PCDT vigente.

Ressalta-se que o MEEM e o CDR são instrumentos clínicos simples, que podem ser aplicados por exame clínico à beira do leito, não demandando estrutura tecnológica complexa. A impossibilidade de deslocamento da paciente, se existente, não impede a realização dessas

avaliações, podendo-se considerar atendimento domiciliar ou outras estratégias assistenciais a critério da equipe de saúde responsável, devendo tal limitação ser devidamente registrada em laudo médico circunstanciado.

Adicionalmente, o exame de perfusão basal cerebral apresentado não substitui os exames de imagem estrutural (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) previstos no PCDT, sendo a avaliação da necessidade, possibilidade ou dispensa desses exames de responsabilidade médica, com a devida justificativa técnica encaminhada à autoridade sanitária competente.

Diante disso, não se caracteriza negativa administrativa nem falha de acesso ao tratamento, mas sim pendência documental passível de regularização pela via administrativa. Assim, manifesta-se parecer desfavorável ao fornecimento judicial dos medicamentos, por tratar-se de fármacos padronizados no SUS, com fluxo assistencial definido, não se configurando situação excepcional que justifique a judicialização.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. David A Wolk, Bradford C Dickerson. Uptodate. 2020. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. Disponível em: https://www.uptodate.com/content/s/clinical-features-and-diagnosis-of-alzheimer-disease/print?search=Alzheimer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

2. C. Dirk Keene, Thomas J Montine, Lewis H Kuller. Uptodate. 2020. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease/print?search=Alzheimer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

3. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(4):241–6.

4. Petersen R. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2024. Mild cognitive impairment: Epidemiology, pathology, and clinical assessment. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/mild-cognitive-impairment-epidemiology-pathology-and-clinical-assessment?search=decl%C3%ADnio+cognitivo+leve&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2

5. Petersen R. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2024. Mild cognitive impairment: Prognosis and treatment. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/mild-cognitive-impairment-prognosis-and-treatment?search=decl%C3%ADnio+cognitivo+leve&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3

6. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Doença de Alzheimer [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/d/doenca-de-alzheimer/view>

7. Daniel Press, Michael Alexander. Uptodate. 2020. Treatment of dementia. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-dementia?search=Alzheimer&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5

8. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):782–92.

9. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 3 de abril de 2003;348(14):1333–41.

10. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 de março de 2019;3(3):CD003154.
11. Donepezil: Drug information - UpToDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/donepezil-drug-information>
12. Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de Recomendação no 976. Donepezila para pacientes com doença de Alzheimer grave [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-976-donepezila-alzheimer>
13. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 de janeiro de 2006;2006(1):CD005593.
14. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. dezembro de 2015;23(12):1234–49.
15. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 de setembro de 2015;9(9):CD001191.
16. Zhang X, Shao J, Wei Y, Zhang H. Efficacy of galantamine in treatment of Alzheimer's disease: an update meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(4):7423–30.
17. Jiang D, Yang X, Li M, Wang Y, Wang Y. Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. agosto de 2015;122(8):1157–66.
18. Kobayashi H, Ohnishi T, Nakagawa R, Yoshizawa K. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. agosto de 2016;31(8):892–904.
19. Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janeiro de 2015;86(1):101–9.
20. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Memantina para doença de Alzheimer. [Internet]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_memantina_Doenca-deAlzheimer_310_FINAL.pdf
21. Overview | Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme documentos apresentados pela parte (Evento 1, ATESTMED7, Página 1; Evento 1, ATESTMED7, Página 2; Evento 11, COMP3, Página 5; Evento 11, COMP3, Página 22), trata-se de paciente de 81 anos, com Doença de Alzheimer, diabetes mellitus tipo II e hipertensão arterial. Segundo laudo médico recente, encontra-se acamada, em uso de sonda nasogástrica, fralda e sonda vesical. Apresenta quadro progressivo de declínio cognitivo, com necessidade de supervisão contínua.

O exame de perfusão basal cerebral (Evento 1, ATESTMED7, página 2), realizado em 21/01/2019, evidenciou indicativos de disfunção córtico-subcortical multifocal, a qual pode estar associada a dificuldades visuais, auditivas e de memória de localização visoespacial, necessitando correlação clínica para maior especificidade diagnóstica, incluindo a hipótese de

Demência do Tipo Alzheimer (DTA). A avaliação neuropsicológica realizada em 25/07/2019 relata nível de funcionamento global das funções cognitivas abaixo do esperado para sua faixa etária e nível de escolaridade. O escore no MEEM (Mini Exame do Estado Mental) foi de 14, resultado abaixo da média, porém com bom desempenho no teste do desenho do relógio. Em observação, a avaliação destaca que, ainda que a paciente tenha apresentado rebaixamentos significativos nas áreas cognitivas mencionadas, é importante ressaltar que a paciente apresentava déficit auditivo acentuado e que sua língua materna não é o português, fatores que podem ter contribuído para os rebaixamentos de memória.

Consta documento informando que a solicitação administrativa de donepezila e memantina junto ao AME-RS está incompleta (Evento 11, COMP3, Página 52), conforme segue: “Necessário encaminhar laudo de exame de imagem cranioencefálico por Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética (preferencialmente do último ano), bem como enviar escores atualizados das escalas CDR e MEEM, conforme a Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017.”

Esta nota técnica versará sobre os medicamentos donepezila 10 mg e memantina 10 mg para o tratamento da Doença de Alzheimer.

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado por déficits cognitivo, motor e comportamental (tríade neuropsicomotora) que prejudicam as atividades de vida diária, com piora gradual (1,2). A prevalência da DA aumenta com a idade (raramente ocorre antes dos 60 anos de idade). Estima-se que acometa 5 a cada 1.000 indivíduos com idade entre 65 e 70 anos e 60 a 80 a cada 1.000 pessoas com 85 anos ou mais (3). Os fatores de risco estabelecidos para DA são idade e história familiar (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados). A etiologia de DA permanece indefinida, embora seja reconhecido que o acúmulo da proteína β -amiloide no tecido neuronal tenha alta relevância na patogênese; a superprodução desta proteína é associada ao comprometimento do tecido nervoso, o que leva ao desenvolvimento progressivo dos sintomas (4,5).

Para o diagnóstico, parte-se da avaliação clínica de quadro de demência, realizado a partir de anamnese com o paciente e também com algum informante que tenha conhecimento da história do paciente. Adicionalmente, são realizadas avaliações cognitivas objetivas, mediante aplicação do MMEEM (Mini-Exame do Estado Mental), que classifica o paciente conforme gravidade e grau de comprometimento cognitivo. De forma sumária, o quadro de demência é diagnosticado quando há presença de sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que limitam a execução das atividades do cotidiano, associado à identificação de declínio cognitivo em relação aos níveis prévios de funcionamento e desempenho, desde que estes não sejam explicáveis por estado confusional agudo (delirium) ou doença psiquiátrica maior (diagnóstico diferencial) (6).

Segundo diretrizes internacionais, a base do tratamento da doença de Alzheimer é sintomática: maneja-se distúrbios comportamentais, bem como se orienta mudanças ambientais e medidas de segurança (7). Nessa mesma linha, o tratamento conforme o PCDT da doença deve ser multidisciplinar, podendo incluir atividade física, terapia cognitivo comportamental e mudanças nutricionais. Há, também, alternativas farmacológicas que podem ser utilizadas com objetivo de estabilizar o comprometimento cognitivo e o comportamento, permitindo a realização das atividades da vida diária. Dentre as alternativas citam-se os inibidores da colinesterase (como donepezila, rivastigmina e galantamina) e a memantina, um antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) (6).