

Ciência Atual

Revista Científica
Multidisciplinar das
Faculdades São José

2016

Volume 7 | Nº1



FACULDADES
SÃO JOSÉ

ISSN 2317-1499

Palombo, M.

Acadêmico do curso de medicina

Jessica, B.

Acadêmico do curso de medicina

Bernadete, S.N.

Mestre em Farmacologia Molecular pela UFRJ, Bióloga pela UGF, Rio de Janeiro.

Mônica, M.

Doutora em Fisiologia pela UFRJ, Mestre em Fisiologia pela UFPE, Farmacêutica pela UFRGS. Docente das Faculdades São José.

RESUMO

EA doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência no mundo todo, afetando milhões de pessoas e interferindo em seus dia-a-dias. Até recentemente o único tratamento farmacológico para DA se limitava ao uso de inibidores anticolinesterasicos (IChEs) apenas para os estágios leves a moderados da mesma. A partir de estudos demonstrou-se que o uso da memantina, um antagonista não-competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), tanto em monoterapia quanto em associação com IChEs é custo-efetiva quando comparada com nenhum tratamento em pacientes com a doença de moderada a grave ou apenas o uso isolado de IChEs. O objetivo desta revisão de literatura é avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da memantina, uma nova droga para o tratamento da doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave.

Palavras-Chave: Memantina, Doença de Alzheimer e Tratamento.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the world, affecting millions of people and interfering in their lives. Until recently, the pharmacotherapy of AD was limited to the use of cholinesterase inhibitors (ChEIs) that are approved only for the mild to moderate stages of the illness. Studies demonstrated that the use of Memantine, a noncompetitive antagonist of the N-methyl-D-aspartate (NMDA), either alone or in association with ChEIs is cost-effective compared with no treatment in patients with the disease of moderate to severe or just the isolated use of ChEIs. The purpose of this review is to evaluate the efficacy, safety and tolerability of memantine, a new drug for the treatment of Alzheimer's disease in moderate to severe.

Keywords: Memantine, Alzheimer's Disease and Treatment

INTRODUÇÃO

Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que leva à perda gradual das capacidades cognitivas e habilidades funcionais, bem como o desenvolvimento de distúrbios comportamentais¹. Essa doença afeta aproximadamente 44 milhões de pessoas no mundo², porém o número de pessoas acometidas aumenta substancialmente com o envelhecimento da população³. Estima-se chegar a 115 milhões de pessoas no mundo vivendo com demência em 2050.

Sintomas comportamentais assim como psicológicos podem vir à tona, incluindo agressões físicas, inquietação, agitação, e comportamentos sociais inadequados, conforme a doença progride. Ao avançar da mesma, os pacientes acabam perdendo a condição de serem membros autônomos na sociedade, tornando-se completamente dependentes de outros tanto física como mentalmente, colocando uma carga considerável sobre seus cuidadores. Conseqüentemente, DA tem um impacto substancial sobre o cotidiano dos pacientes e daqueles que os apoiam.

As principais hipóteses para o surgimento da DA se baseiam na agregação de proteínas aos neurônios formando complexos potencialmente tóxicos. São duas as principais proteínas que formam agregados: a proteína ou peptídeo beta-amiloide, que se situa nas placas senis, e a proteína tau que se localiza principalmente nos emaranhados neurofibrilares.

As placas senis resultam do metabolismo anormal da proteína precursora do amilóide (APP), conduzindo à formação de agregados do peptídeo β -amilóide⁷, no qual exibe efeitos tóxicos nas células promovendo potencialização de aminoácidos excitatórios, aumento do cálcio intracelular, geração de radicais livres e ativação da microglia e de fatores do complemento, além de ter efeito tóxico sobre sinapses.

Já os emaranhados neurofibrilares formam-se a partir do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente da hiperfosforilação da proteína tau⁷, pela ação das enzimas GSK-3 α e cdk5/p25⁶. Essa hiperfosforilação causa a perda da integridade do sistema dos microtúbulos que fazem o transporte de fatores tróficos, neurotransmissores e proteínas, entre o corpo celular e dendritos e axônios e vice-versa, comprometendo assim o neurônio que perde progressivamente suas conexões e caminha para a morte celular.

Até hoje, não há nenhuma cura disponível para DA, sendo assim, a prevenção do agravamento dos sintomas se torna o objetivo mais realista no tratamento da doença⁴. Essa medida tem como ponto de partida o conhecimento do glutamato que é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro e sua hiperestimulação pode causar danos neuronais, pelo fenômeno denominado como excitotoxicidade.

A memantina é a primeira de uma nova classe de drogas para os estágios moderado a grave da DA. É uma droga antagonista, não-competitiva, voltagem-dependente do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que impede os efeitos patológicos dos níveis elevados de glutamato⁸, no qual resultariam de entrada maciça de cálcio intracelular levando a morte neuronal. A mesma atua bloqueando os receptores NMDA no estado de repouso e, assim como o magnésio, é deslocada de seu sítio de ligação em condições de ativação fisiológica; em contrapartida, não se desprende do receptor na vigência de ativação patológica. Essas propriedades conferem à memantina uma ação neuroprotetora contra a ativação excitotóxica de receptores de glutamato.

As suas doses diárias são reguladas entre 20 e 30 mg no qual proporcionam benefícios sobre as funções cognitivas, motoras e comportamentais. Estudos também apontam que seu uso mais prolongado não causa uma maior incidência de reações adversas em comparação com o placebo, sendo que os efeitos colaterais mais comumente relatados são diarreia, vertigens, cefaléia, insônia, inquietação, excitação e cansaço.

Já sua absorção se dá pelo trato gastrointestinal no qual o pico de disponibilidade sérica leva de três a oito horas. A eliminação é fundamentalmente renal, não interferindo com enzimas do citocromo P450. Portanto, não são esperadas interações farmacocinéticas nesse nível, e a co-administração da memantina e inibidores de colinesterases (I-ChE) é possível, com baixíssimos riscos de interações medicamentosas.

METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica de caráter descritivo-exploratório seguindo alguns parâmetros para a coleta de dados. Os dados serão coletados através da consulta às bases de dados MEDLINE por meio do EBESCO HOST e Google Scholar, privilegiando artigos de revisão de literatura, excluindo relatos de casos ou estudos abertos, periódicos nacionais de autores de medicina e áreas afins, buscando com as seguintes palavras chave: Memantine, Alzheimer's Disease and Treatment; será estabelecido um período limite de pesquisa para os últimos (10, 15, 20...) anos de corte para a pesquisa inicial. O período de busca ocorreu do dia 10 de março de 2015 à 27 de abril do ano de 2015, levando em conta artigos contidos nessa revisão de literatura do ano de 2002 a 2014, considerando somente a utilização da Memantina na doença de Alzheimer nos casos da apresentação da doença nos estágios de moderado à grave. O uso do medicamento Memantina tem agora uma base de dados considerável de estudos publicados e está associado a benefícios em aspectos de tratamento, cognição e comunicação e evolução clínica.

Após a seleção do material, será feita a leitura de seleção, ou seja, sem a preocupação com a análise dos referenciais usados. Posteriormente será organizada uma leitura com olhar analítico, procurando realizar uma análise criteriosa do material, levando em consideração estudo randomizado; se a randomização foi feita adequadamente; se o estudo é duplo-cego; se o método duplo-cego foi descrito e é apropriado e se são descritos os dropouts.

De acordo com o objetivo proposto será feita a apresentação dos achados. Com a intenção de analisar o material, selecionamos os artigos obtidos, tanto os das bases de dados eletrônicas, quanto os dos periódicos e teses, dispondo-os por autor, nome da pesquisa, objetivo, discussão fonte, tipo de estudo e, por fim, seu nível de evidência.

RESULTADOS

A memantina é indicada para o tratamento de pacientes com DA, nas formas moderada a severa (Mini mental state examination [MMSE] <20). Segundo Reisberg, Tariot, Perskind e Winblad⁹ há evidências clínicas que apoiam a eficácia da memantina sobre os resultados cognitivos, funcionais, comportamentais e globais gerais. A memantina provou ser bem tolerada nos ensaios clínicos e na observação naturalista. Além disso, a mesma mostrou benefícios específicos no comportamento (por exemplo, agitação e agressividade), nas atividades da vida diária (por exemplo, ir ao banheiro, encontrar pertences, sair de casa), que afetam a capacidade do paciente em realizar tarefas cotidianas e, assim, diminuir a necessidade de cuidador.

Segundo estudos a droga demonstra uma melhor eficácia na evolução da DA quando combinada a um inibidor da colinesterase (ICHÉ), produzindo melhores resultados do que quando administrado apenas o ICHÉ sozinho.

O uso da memantina como monoterapia ou em combinação com um ICHÉ para o tratamento da DA nas formas leve a moderada (MMSE 10-23) também está sendo investigada.

Estudos Analisados

<i>Autor/Ano</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Tempo de estudo</i>	<i>Dose/Dia mg/dia</i>	<i>Escala de avaliação</i>
<i>Reisberg et al., 2003</i>	<i>252</i>	<i>28 semanas</i>	<i>20 mg</i>	<i>CIBIC-Plus*</i>
<i>Rog et al., 2004</i>	<i>252</i>	<i>28 semanas</i>	<i>20 mg</i>	<i>CIBIC-Plus</i>
<i>Tariot et al. 2004</i>	<i>404</i>	<i>24 semanas</i>	<i>20 mg</i>	<i>CIBIC-Plus</i>
<i>Winblad et al., 1999</i>	<i>166</i>	<i>12 semanas</i>	<i>10 mg</i>	<i>CGI-C**</i>

CIBIC-Plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input). *CGI-C (Clinical Global Impression of Change);

ESTUDOS DE MONOTERAPIA

Estudo de Reisberg et al, 2003

Foi o primeiro ensaio clínico com memantina durante um período de 28 semanas. Era um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, no qual os pacientes receberam 10 mg de memantina duas vezes por dia. Fizeram parte desse estudo, indivíduos com 50 anos ou mais, portadores de DA moderada a grave, residentes na comunidade com diagnóstico baseado no US National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's9. Todos eles também tinham uma pontuação de MMSE10 entre 3 e 14 no início do estudo. As avaliações da eficácia foram realizadas no início da quarta, décima-segunda e, vigésima-oitava semanas (ou rescisão antecipada) 9. Os métodos de avaliação dos pacientes durante o estudo foram: Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus), Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADLsev), Severe Impairment Battery (SIB), FAST, MMSE e GDS.

O método CIBIC-Plus avalia sistematicamente o domínio da cognição, função e comportamento do paciente. Quanto mais elevada for a pontuação, pior é o quadro global do mesmo (TABELA 2). Os pacientes que receberam placebo tiveram uma piora acentuada do quadro, ao final de 28 semanas, quando comparados com os que receberam memantina. Todos os pacientes tinham escore igual a 4 no CIBIC-Plus, contudo os que receberam placebo, o escore se elevou para aproximadamente 4,7 e os 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 significante ($p < 0,06$).

Escalas de avaliação comuns utilizados em estudos de demência

Escala	Referencia	Avalia	Pontuação		Pontuação alta indica	Entrevistado
			Mínimo	Máximo		
ADCS-ADL	<i>Galaska et al 2005</i>	Atividades diárias	0	78	Melhor performance nas atividades diárias	Cuidador
BGP	<i>Van der Kam e Hoeksma 1989</i>	Cognição, função e comportamento	0	70	Pior cognição	Paciente
CGI-C	<i>Schneider et al 1997</i>	Mudanças globais	1	7	Piora global	Paciente, Cuidador*
CIBIC-Plus	<i>Schneider et al 1997</i>	Mudanças globais	1	7	Piora global	Paciente, Cuidador
FAST	<i>Sclan and Reisberg 1992</i>	Função global	1	7	Pior funcionamento	Paciente, Cuidador
GDS	<i>Reisberg et al 1982</i>	Função global	1	7	Pior funcionamento	Paciente, Cuidador
MMSE	<i>Folstein et al 1975</i>	Cognição	0	30	Melhor cognição	Paciente
NPI	<i>Cummings et al 1994</i>	Sintomas neuropsiquiátricos	0	144	Maior perturbação	Cuidador
SIB	<i>Schmitt et al 1997</i>	Cognição	0	100	Melhor cognição	Paciente

*A entrevista com o cuidador não é necessária no exame CGI-C

Adaptado de Memantine: efficacy and safety in mild-to-severe Alzheimer's disease, (Tampi et al, 2007).

Segundo o teste de ADCS-ADLsev (TABELA 2), no início do estudo, os dois grupos tinham uma pontuação parecida, 27,4 no grupo placebo e 26,8 no grupo memantina. Porém, ao final das 28 semanas, observou-se que houve menor involução na performance das atividades diárias no grupo que recebeu memantina, de aproximadamente 3, em comparação ao grupo placebo, com aproximadamente -6, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,003$). Com a contínua observação essa diferença se reduziu, porém permaneceu estatisticamente significativa ($p < 0,02$).

A avaliação com o teste SIB, mostrou resultado semelhante. Pacientes tratados com memantina apresentaram menor deterioração da performance cognitiva da DA, incluindo interação social, memória, linguagem, habilidade visual, atenção, praxia e construção. Ao final de 28 semanas do estudo, esse grupo apresentou uma perda de 5 pontos na escala da avaliação, enquanto aquele tratado com placebo teve uma perda de 10 pontos ($p < 0,002$). A diferença permaneceu significativa com a contínua observação ($p < 0,001$). Pacientes tratados com memantina mostraram-se significativamente menos deteriorados, quando comparados ao grupo placebo ($p < 0,007$), no final do estudo.

Ao final dos estudos, os resultados de todas as escalas demonstraram a validação do uso de memantina sobre o placebo, exceto o CIBIC-Plus⁸. Entretanto, nas análises da população estudada ao final de 28 semanas, não houve diferenças significativas entre os grupos nas avaliações MMSE, GDS ou Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Houveram 71 exclusões, sendo 42 no grupo placebo e 29 no grupo da memantina. A agitação foi a causa mais frequente da descontinuidade do estudo, representando 7% dos que receberam placebo e 5% dos que usaram memantina. Os efeitos colaterais mais frequentes além da agitação, foram: incontinência urinária, insônia e diarreia, sendo os dois últimos mais vinculados ao grupo da memantina. Os efeitos adversos sérios foram reportados em 23 pacientes (18%) que receberam placebo e 16 doentes (13%) que receberam memantina. Ocorreram sete mortes durante o estudo, duas no grupo memantina. Entretanto, não houve relação dos efeitos adversos sérios nem das mortes ao uso dos medicamentos.

Estudo de Winblad e Poritis, 1999

Esse ensaio de 12 semanas, controlado por placebo, duplo-cego e randomizado com utilização de memantina 10 mg/dia, foi realizado em pacientes geriátricos acompanhados por equipe de enfermagem e, em doentes internados de um hospital psiquiátrico. Homens e mulheres (n = 166) com idade entre 60 e 80 anos foram incluídos nesse estudo, se preenchessem os critérios do DSM-III-R para demência⁹. Outros quesitos de inclusão foram os estágios 5-7 do GDS e MMSE < 10 pontos, com duração da demência superior a 12 meses. Dos 166 pacientes, 151 completaram o protocolo. O estudo reunia pacientes portadores de DA, demência vascular e mista. Na classificação demência, 49% dos pacientes eram do tipo Alzheimer e 51% do tipo vascular, com base na tomografia computadorizada do crânio e pontuação de isquemia de Hachinski⁸.

A avaliação do estudo foi feita em dois tempos. Para os critérios de primeira eficácia foram utilizados o Clinical Global Impression of Change (CGI-C) e o Behavioral Disturbances of Geriatric Patients (BGP). Enquanto o CGI-C avalia a mudança e a performance do paciente com uma impressão clínica global, pela experiência do médico, independente da avaliação feita pelo cuidador, o BGP observa a capacidade funcional e distúrbios comportamentais dos pacientes geriátricos acompanhados pela equipe de enfermagem.

Uma resposta positiva com melhora do quadro clínico foi observada em 73% dos pacientes (n=30) com o uso de memantina, no CGI-C. Apenas 27% dos pacientes (n=11) não responderam ao uso da droga, independentemente da etiologia da demência⁹. O grupo placebo obteve resposta em 16 pacientes (42%), evidenciando fortemente o envolvimento de fatores psicológicos, e 22 pacientes (58%) não obtiveram resposta. A diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,0005$). Na avaliação do BGP, os pacientes que receberam memantina tiveram diminuição mais acentuada da dependência ($-3,5 \pm 12,5$), quando comparados aos pacientes do grupo placebo ($-1,6 \pm 9,2$) ($p = 0,016$). Vinte e um por cento dos pacientes foram classificados como de grande evolução no grupo memantina em comparação com onze por cento no grupo do placebo, de novo independente da etiologia da demência.

Em relação à tolerância a droga, 71% dos pacientes do grupo memantina e 69% do placebo toleraram muito bem o tratamento; 28% do grupo memantina e 31% do placebo mostraram boa tolerabilidade; e um paciente do grupo memantina apresentou moderada tolerabilidade.

Os efeitos adversos no estudo evidenciaram que 18 pacientes (22%) do grupo memantina e 18 pacientes (21%) do grupo placebo tiveram efeitos adversos. Os casos mais preocupantes foram quatro pacientes (5%) do grupo memantina e cinco pacientes (6%) do grupo placebo que tiveram efeitos adversos sérios, apresentando piora da insuficiência cardíaca, apnéia, distúrbio circulatório cerebral, parada cardíaca, coma, hospitalização com dor abdominal, febre e vômitos, entre outros sinais e sintomas.

Desse modo, o estudo demonstrou que o uso da memantina no tratamento de DA moderada a severa em dose de 10 mg/dia, por um período superior a 12 semanas, resulta na melhora da capacidade funcional e dos sintomas comportamentais de demência grave, na diminuição da necessidade dos cuidados de dependência além da droga ser bem tolerada e segura.

Estudo de Rive et al, 2004

Esse estudo é duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, com uma amostra inicial de 252 pacientes, obedecendo aos critérios para definir o estágio da doença de Alzheimer, de acordo com a escala do MMSE (MMSE \geq 10, moderadamente grave, e $<$ 10, grave). O estudo realizou uma triagem clínica para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de 20 mg de memantina por dia, comparada com placebo, por um período de 28 semanas.

A seleção dos pacientes foi realizada pelo ADCS-ADLsev, sendo todos classificados de acordo com as capacidades básicas (basic activities of daily living [BADL], como por exemplo, comer e vestir-se sozinho) e instrumental (instrumental activities of daily living [IADL], como utilizar telefone, fazer comida, lavar roupa). A função cognitiva foi mensurada pelo MMSE e pelo SIB. Para os sintomas comportamentais foi utilizado o NIP e para o grau da severidade, o FAST e o GDS. O CIBIC-Plus foi usado para verificar o resultado primário da eficácia da triagem clínica.

Os 252 pacientes incluídos na triagem foram divididos em dois grupos. O grupo 1 foi composto por 146 pacientes dependentes, pois possuíam as menores pontuações, de acordo com as classificações supracitadas. O grupo 2 foi composto por 106 pacientes com certa autonomia. O critério de autonomia foi definido pela seguinte equação: $IADL + 1,6 \times BADL$. Com resultado $> 32,4$, o paciente é considerado autônomo e, caso contrário, é dependente. Não houve diferença significativa entre autônomos e dependentes com relação a sexo ou idade. A duração da doença foi maior para os pacientes dependentes (média de 5,8 anos \pm 3,4) do que para os autônomos (média de 5,1 anos \pm 3,9) ($p = 0,033$). O início da doença antes dos 65 anos não mostrou diferença significativa entre pacientes autônomos e dependentes.

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre pacientes autônomos e dependentes, observada nas escalas MMSE, SIB, FAST, GDS e NPI, todas a favor dos pacientes autônomos, indicando que esses têm menos distúrbios cognitivos, funcionais e comportamentais ($p < 0,001$). Seguindo esse raciocínio os pacientes dependentes necessitam de mais tempo dos cuidadores sendo os custos maiores ($p < 0,001$).

Os pacientes autônomos tratados com memantina tiveram, em seis meses, uma autonomia maior, quando comparados aos que receberam placebo. Nos pacientes dependentes com doença moderadamente grave e grave, essa diferença foi menor, mas se manteve estatisticamente significativa no mesmo período de tempo (Razão de Risco [OR] = 2,22; IC: 95%, 1,06-4,65).

Os efeitos colaterais mais frequentes foram agitação e insônia, com predomínio no grupo placebo, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo e memantina.

ESTUDOS COMBINADOS

Os estudos in vitro demonstraram que a memantina não diminui a inibição da colinesterase pelos IChEs sugerindo a possibilidade de usá-los em conjunto¹⁰. Recentemente estudos dessa combinação estão sendo realizados.

Estudo de Tariot et al, 2004

Este estudo envolveu 404 pacientes com provável DA que receberam doses estáveis de donepezil por pelo menos 3 meses, e que foram randomizados para receber 10 mg de memantina ou placebo, duas vezes ao dia. Este estudo de 24 semanas incluiu indivíduos com idade superior a 50 anos e com MMSE10 entre 5 e 14 e foi realizado em 37 locais dos EUA. Os indivíduos que foram randomizados para tratamento com memantina foram titulados em incrementos semanais de 5 mg de uma dose inicial de 5 mg por dia para 10 mg duas vezes por dia. As medidas cognitivas, funcionais e de resultados globais foram realizadas no início e no final da semana 4, 8, 12, 18 e 24. A demonstração da eficácia primária foi a alteração da linha de base no SIB e a ADCS-ADL19. Os desfechos secundários incluíram a CIBIC-Plus, o NPI e os BGP.

Os indivíduos tratados com memantina tiveram benefícios estatisticamente significativos no SIB (0,9 vs -2,5, $p < 0,001$) e ADCS-ADL19 (-2,0 vs -3,4, $p = 0,03$) em comparação com placebo, segundo a tabela 3. Posteriormente análises dos pacientes que completaram o protocolo, evidenciaram que o uso da memantina foi significativamente benéfica no SIB (1,0 vs -2,4, $p < 0,001$) e ADCS-ADL19 (-1,7 vs -3,3, $p = 0,02$). Os estudos também evidenciaram benefícios estatisticamente significativos dos pacientes tratados com memantina quando comparados com o placebo, e essa análise posteriormente se confirmou. Nas medidas secundárias, a pontuação CIBIC-Plus foi significativamente melhor no grupo de memantina (4,41 vs 4,66, $p = 0,03$) em comparação com placebo. Em geral, 55% dos pacientes do grupo de memantina se mantiveram inalterados ou apresentaram alguma melhora no CIBIC-Plus em comparação com 45% do grupo placebo.

Uma análise recente dos efeitos da memantina sobre os dados NPI nos estudos realizados por Reisberg et al (2003) e Tariot et al (2004) mostraram que a mudança na pontuação total NPI ao final da pesquisa clínica, foi consistentemente favorável a memantina, atingindo significância estatística no estudo de combinação de Tariot et al. Memantina mostrou um efeito benéfico significativo em comparação com o placebo no NPI agitação / agressão subescala em ambos os estudos ($p = 0,008$; $p = 0,001$).

Table 3 Treatment-emergent adverse events in outpatient trials of memantine

Adverse event	Moderate to severe AD					
	Reisberg et al 2003		van Dyck et al 2007		Tariot et al 2004	
	Memantine (n=124)	Placebo (n=126)	Memantine (n=176)	Placebo (n=172)	Memantine (n=202)	Placebo (n=201)
Agitation	23 (18.5%)	40 (31.7%)	14 (9.0%)	24 (14.0%)	19 (9.4%)	24 (11.9%)
Accidental injury			10 (5.6%)	13 (7.6%)	10 (5.0%)	16 (8.0%)
Fall			10 (5.6%)	17 (9.9%)	15 (7.4%)	14 (7.0%)
Dizziness			12 (9.7%)	11 (6.4%)	14 (6.9%)	16 (8.0%)
Influenza-like symptoms			10 (5.6%)	8 (4.7%)	15 (7.4%)	13 (6.5%)
Urinary tract infection	7 (5.6%)	17 (13.5%)	9 (5.1%)	9 (5.2%)	12 (5.9%)	10 (5.0%)
Headache			3 (1.7%)	11 (6.4%)	13 (6.4%)	5 (2.5%)
Diarrhea			10 (5.6%)	8 (4.7%)	16 (7.9%)	4 (2.0%)
Confusion			9 (5.1%)	8 (4.7%)	11 (5.4%)	6 (3.0%)
Insomnia			4 (2.2%)	9 (5.2%)	11 (5.4%)	6 (3.0%)
Urinary incontinence			9 (5.1%)	5 (2.9%)	10 (5.0%)	13 (6.5%)
Depression			12 (9.7%)	8 (4.7%)	9 (4.5%)	17 (8.5%)
Upper respiratory infection			14 (11.3%)	14 (8.2%)	10 (5.0%)	17 (8.5%)
Peripheral edema					9 (4.5%)	
Hypertension						
Constipation						
Abnormal gait						
Anxiety						
Rhinitis						
Somnolence						
Fecal incontinence					4 (2.0%)	10 (5.0%)
Back pain						

Note: Adverse events were reported, if they occurred in ≥10% (Reisberg et al), ≥5% (van Dyck et al, Tariot et al), ≥10% (Mem-12), or ≥4% (Doxicline et al) of either treatment group.



DISCUSSÃO

Os achados sugerem que os pacientes com DA de estágios moderado a grave podem experimentar benefícios com o tratamento da memantina, diminuindo a progressão da deterioração característica da doença, principalmente no que diz respeito à atividade da vida diária. O estudo demonstrou que o uso da memantina no tratamento de DA de moderada a severa em dose de 10mg/dia, por um período superior a 12 semanas, resulta na melhora a capacidade funcional, a necessidade dos cuidados de dependência e os sintomas comportamentais de demência grave, além de a droga ser bem tolerada e segura⁸. Todos os artigos analisados evidenciaram benefícios do uso da memantina nas doses de 10 ou 20 mg/dia, quando comparada com o placebo, apresentando melhora da capacidade funcional, das atividades da vida diária e dos distúrbios comportamentais, com diferenças estatisticamente significativas. A análise dos estudos não demonstrou relevância quanto aos efeitos colaterais; ao contrário, os efeitos adversos foram até maiores no grupo placebo do que no da memantina, sugerindo que os prováveis efeitos colaterais não eram decorrentes da droga, mas sim da própria gravidade da doença.

Segundo os estudos a droga demonstra uma melhor eficácia na evolução da DA quando combinada a um inibidor da colinesterase (IChE), produzindo melhores resultados do que quando administrado apenas o IChE sozinho⁹. E o uso da memantina como monoterapia ou em combinação com um IChE para o tratamento da DA nas formas leve a moderada (MMSE 10-23) também está sendo investigada.

Todos os estudos avaliaram memantina versus placebo num período superior a 12 semanas. Pacientes tratados com memantina apresentaram menor deterioração da performance cognitiva da DA, incluindo interação social, memória, linguagem, habilidade visual, atenção, praxia e construção. Ao final de 28 semanas do estudo, esse grupo apresentou uma perda de 5 pontos na escala da avaliação, enquanto aquele tratado com placebo teve uma perda de 10 pontos ($p < 0,002$). A diferença permaneceu significativa com a contínua observação ($p < 0,001$).

Pacientes tratados com memantina mostraram-se significativamente menos deteriorados, quando comparados ao grupo placebo ($p < 0,007$), no final do estudo.

Na fase de extensão os efeitos adversos dos pacientes tratados com memantina tiveram perfil similar ao dos pacientes do estudo duplo-cego. Desse modo, o estudo demonstrou que o uso da memantina no tratamento de DA moderada a severa em dose de 10 mg/dia, por um período superior a 12 semanas, resulta na melhora da capacidade funcional e dos sintomas comportamentais de demência grave, na diminuição da necessidade dos cuidados de dependência além da droga ser bem tolerada e segura.

Sabe-se que a doença de Alzheimer é progressiva e que as medicações antidemenciais têm uma função apenas paliativa. Até o presente momento a memantina foi testada e se mostrou superior ao placebo por um período de 28 semanas, mas seu uso prolongado carece de evidências científicas em estudos controlados.

CONCLUSÃO

Em conclusão, estudos bem realizados e meta análises que compararam a memantina contra o placebo demonstraram que a droga é segura e eficaz na modificação da progressão dos resultados cognitivos, funcionais e globais em pacientes com DA de moderada a grave, seja como monoterapia ou em combinação com o IChE. Embora ainda haja debate sobre a eficácia deste medicamento no tratamento dos estágios iniciais da doença, dados recentes sugerem potenciais benefícios em pacientes com DA de leve a moderada. Dessa forma, a memantina é considerada um tratamento custo-efetivo para o tratamento da DA de moderada a grave.

BIBLIOGRAFIA

Wilkinson, D. A review of the effects of memantine on clinical progression in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2012, 27, 769–776. Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, et al. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):500-7.

A World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction, Prince, M., et al., 2014

Henderson AS, Jorm AF. Definition and epidemiology of dementia: a review. In: Maj M, Sartorius N, editors. *Dementia*. 2 ed. Chichester, England: John Wiley; 2002, p. 1-33.

Rive B., Gauthier S., Costello S., Marre C., François C. (2013). Synthesis and comparison of the meta-analyses evaluating the efficacy of memantine in moderate to severe stages of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 27, 573–582 10.1007/s40263-013-0074-x

Georges J, Jansen S, Jackson J, et al. Alzheimer's disease in real life-the dementia carer's survey. *Int J of Geriatric Psychiatry*. 2008:546–551.

Nitrini, Ricardo e Takada, Leonel. *Demências Enfoque Multidisciplinar*, Capítulo 20., 2011.

Gallucci Neto J, Tamellini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiq Clín*. 2005;32(3):119-30.

Araújo RS, Pondé MP. Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave. *J. Bras. Psiquiatri.*, Rio de Janeiro, 2006; Vol 55 nº2.

Tampi, R. R., & van Dyck, C. H. (2007). Memantine: Efficacy and safety in mild-to severe Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3, 245-258.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*.2003;348:1333-1341.



www.saojose.br | (21) 3107-8600

Av. Santa Cruz, 580 - Realengo - Rio de Janeiro