

SUMÁRIO

6

A risperidona melhora a qualidade do sono e a evolução dos pacientes com doença de Alzheimer

8

A venlafaxina é eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior, com tolerabilidade superior à duloxetina.

12

A memantina se associa com menor incidência de deterioração clínica em pacientes com doença de Alzheimer

Os textos que estão nesta publicação expressam a opinião dos autores que escreveram os artigos na íntegra e não reflete necessariamente a opinião da Eurofarma Laboratórios S/A.

EDITORIAL

Doenças neurológicas e psiquiátricas representam um importante problema de saúde, com impacto negativo sobre a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Entre essas doenças, destaca-se a doença de Alzheimer, cuja prevalência aumenta com a idade e que acarreta forte sobrecarga aos familiares e cuidadores, e o transtorno depressivo maior, uma doença com alta predominância e incapacitante.

A presente edição apresenta o resumo de três artigos importantes que envolvem o uso da venlafaxina no tratamento do transtorno depressivo maior, e o uso da memantina e da risperidona no tratamento de diferentes aspectos da doença de Alzheimer.

O primeiro resumo é de um artigo que também estudou a doença de Alzheimer, porém sob outro aspecto. Tal estudo teve longa duração (cinco anos) e avaliou o uso da risperidona em doses baixas, da donepezila e do zolpidem em pacientes com doença de Alzheimer e distúrbios do sono, avaliando, também, o impacto sobre a evolução da doença e as consequências sobre os cuidadores. O estudo mostrou que a risperidona se associa com a melhora do sono e da evolução da doença de Alzheimer, além de propiciar um menor número de institucionalizações e de sintomas psicóticos. Ainda, a risperidona teve efeitos benéficos sobre os cuidadores dos pacientes com doença de Alzheimer, melhorando o humor e o sono.

O segundo é o resumo do artigo de Schueler e cols. que realizaram uma revisão sistemática da venlafaxina e da duloxetina no tratamento do transtorno depressivo maior, incluindo dados não publicados. Sabe-se que a venlafaxina tem eficácia superior à dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), porém não havia dados comparando a venlafaxina com a duloxetina nesses pacientes. Os autores realizaram uma metanálise que incluiu 70 estudos que confirmaram que a venlafaxina é superior aos ISRS em termos de resposta, enquanto a duloxetina foi semelhante aos ISRS. Nas pesquisas que realizaram comparação direta, houve uma tendência de maiores taxas de resposta com a venlafaxina do que com a duloxetina.

O último resumo também é de uma metanálise, de Wilkinson e cols., que teve como objetivo avaliar o uso da memantina em pacientes com doença de Alzheimer moderada a importante. Nessa metanálise, foram incluídos nove estudos (2340 pacientes) randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo que avaliaram a ausência de piora clínica em três domínios: cognição, funcionalidade e estado global. O uso da memantina se associou à menor incidência de piora cognitiva, de piora funcional e de piora do estado global, assim como à menor incidência de piora “tripla”, considerando os três domínios em conjunto.

Com esta edição, esperamos ajudar na melhora do tratamento dos pacientes com transtorno depressivo maior e doença de Alzheimer, abrangendo, também, os cuidadores destes últimos.

Boa leitura!

A risperidona melhora a qualidade do sono e a evolução dos pacientes com doença de Alzheimer

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Low-dose atypical antipsychotic risperidone improves the 5-year outcome in Alzheimer's disease patients with sleep disturbances

Autores:

Yin Y, Liu Y, Zhuang J, Pan X, Li P, Yang Y, Li YP, Zhao ZQ, Huang LQ, Zhao ZX.

Fonte:

Pharmacology. 2015;96:155–62.

INTRODUÇÃO

Distúrbios do sono (DS), incluindo menor tempo de sono noturno, fragmentação do sono, deambulação noturna e sonolência diurna, são frequentes na doença de Alzheimer (DA) e estão associados aos declínios funcional e cognitivo^{1,2}. Os DS também são incômodos para os cuidadores³, associando-se à depressão e ao aumento da sobrecarga⁴.

Até o momento, poucos estudos avaliaram a influência dos DS e de seu tratamento sobre os pacientes com DA, sobre a evolução da doença e sobre as consequências para os cuidadores, incluindo padrão de sono, humor e atitude deles em relação ao paciente. Com isso, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da risperidona (antipsicótico atípico), do zolpidem (hipnótico), da melatonina e do placebo sobre os desfechos em cinco anos de pacientes com DA e DS, assim como avaliar os desfechos para o sono e o humor dos cônjuges cuidadores⁵.

MÉTODOS

Foram incluídos 156 pacientes com diagnóstico recente de DA leve-moderada, sem tratamento prévio. Foram selecionados apenas pacientes cujo cuidador principal era o cônjuge. Se este relatasse duas ou mais despertares noturnos por noite, os pacientes eram alocados no grupo DA + DS (n = 93); se registrassem menos de duas despertares, eles entravam no grupo DA sem DS (n = 63). Foram excluídos pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono⁵.

Os pacientes do grupo DA + DS foram tratados com donepezila 5-10 mg e designados para um dos quatro subgrupos terapêuticos, conforme o desejo do cuidador, após explicação sobre as diferenças entre eles: risperidona 0,5-1,0 mg (n = 22), zolpidem 10 mg (n = 33), melatonina 2,55 mg (n = 9) ou nenhum fármaco (n = 29). O grupo DA sem DS foi tratado apenas com donepezila⁵.

Todos os pacientes e cônjuges foram avaliados no início do estudo e após cinco anos. Polissonografia (PSG) foi realizada no início do estudo. Os pacientes realizaram avaliação clínica, eletroencefalograma, ressonância magnética do cérebro e exames laboratoriais. Eles também foram submetidos a testes

neuropsicológicos, como o miniexame do estado mental (MMSE), escala de atividades da vida diária (ADCS-ADL), inventário neuropsiquiátrico (NPI), índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI), e escala de sonolência de Epworth (ESS)⁵.

Os cônjuges cuidadores foram avaliados, no início do estudo e após cinco anos, quanto ao sono, pela ESS e pelo PSQI, além de passarem por avaliação psiquiátrica pela escala de depressão de Hamilton (HAMD), escala de ansiedade de Hamilton (HAMA) e um questionário *Self-made Scale* (expectativa do cônjuge quanto ao tempo de vida do paciente e de institucionalização, resgate positivo em extremos), o qual descreve a atitude emocional dos cônjuges⁵.

RESULTADOS

Não houve diferenças entre os grupos com e sem DS quanto às características demográficas ou ao grau de demência no início do estudo. Diversos parâmetros relacionados ao sono foram piores no grupo com DS, como pontuação ESS e parâmetros da PSG, incluindo tempo de sono, eficiência do sono, latência do sono REM, taxa de estágio três, taxa de sono REM⁵.

Não houve diferença na mortalidade entre os grupos com e sem DS (11,8% vs. 4,8%; p = 0,13). Observou-se tendência de maior mortalidade no grupo DS nas unidades especializadas em demência (4,3% no grupo com DS vs. 0% no grupo sem DS p = 0,06) e mortalidade significativamente maior no grupo DS, em comparação ao grupo sem DS, entre os pacientes institucionalizados (15,8% vs. 3,3%; p = 0,02)⁵.

As pontuações do MMSE e do ADCS-ADL foram significativamente menores nos sobreviventes do grupo DS do que no grupo sem DS (p = 0,001). Problemas alimentares (p = 0,04), sintomas psicóticos (p = 0,001) e síndrome do pôr do sol foram mais frequentes no grupo DS do que no grupo sem DS, indicando que os DS parecem acelerar a taxa de piora dos pacientes com DA. Não houve diferenças significativas na incidência de febre, pneumonia, dor ou escaras.

Entre os subgrupos com DS, não houve diferenças entre os tratamentos quanto à mortalidade. Entretanto, a porcentagem de institucionalização e de sintomas psicóticos foi menor nos

pacientes que utilizaram risperidona, em comparação ao subgrupo “nenhum fármaco” ($p < 0,05$).

Foi observada tendência de menor mortalidade com a risperidona, em comparação ao zolpidem, melatonina e nenhum fármaco (8,7% vs. 12,12% vs. 11,1% vs. 13,7%), e menos problemas alimentares (10% vs. 13,79% vs. 25% vs. 20%). Síndrome do pôr do sol ocorreu em 5%, 10,34%, 0% e 16% dos subgrupos “risperidona”, “zolpidem”, “melatonina” e “nenhum fármaco”⁵.

Esses resultados indicam que o tratamento com risperidona em dose baixa melhora os sintomas psicóticos e diminui a porcentagem de pacientes institucionalizados, sem causar efeitos adversos significativos ou aumento da mortalidade⁵.

Não houve diferenças entre os subgrupos dos pacientes com DS na pontuação do MMSE e ADCS-ADL. Por outro lado, a pontuação Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) foi significativamente menor no subgrupo “risperidona” em comparação ao subgrupo “sem fármaco” ($p < 0,05$). A pontuação ESS foi menor no subgrupo “risperidona”, em comparação aos outros três subgrupos ($p < 0,01$). O PSQI também foi menor no subgrupo “risperidona” em comparação aos demais subgrupos ($p < 0,01$)⁵ (**Figura 1**). Esses resultados demonstraram que o tratamento em longo prazo com risperidona não causa progressão da DA e melhora os sintomas neuropsiquiátricos diurnos e os DS noturnos.

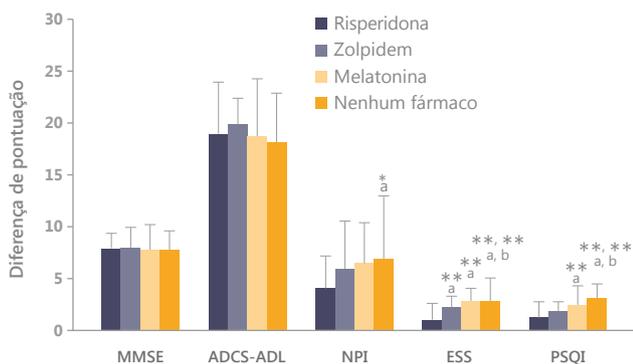


FIGURA 1. (Adaptada) Pontuação nas escalas MMSE, ADCS-ADL, NPI, ESS e PSQI após 5 anos nos pacientes com DA e DS em uso de risperidona, zolpidem, melatonina e nenhum fármaco. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. a comparado com risperidona; b comparado com zolpidem.

Na análise dos cuidadores, o subgrupo “risperidona” foi superior aos outros subgrupos na análise das escalas ESS e PSQI ($p < 0,01$). A piora da escala HAMA foi menor no subgrupo “risperidona” do que nos outros subgrupos ($p < 0,05$), assim como a escala HAMD ($p < 0,05$ em comparação ao subgrupo “zolpidem” e $p < 0,01$ em comparação aos subgrupos “melatonina” e “nenhum fármaco”). Esses resultados indicam que os cuidadores de pacientes em uso de risperidona apresentam melhor qualidade de sono, menor sonolência diurna e humor mais positivo (**Figura 2**).

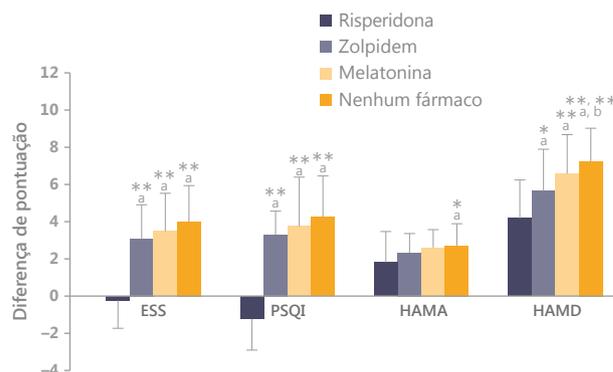


FIGURA 2. (Adaptada) Pontuação ESS, PSQI, HAMA e HAMD entre os cônjuges cuidadores.

A expectativa de vida restante de pacientes pelos cuidadores foi maior no subgrupo “risperidona” (-1,4 ano) do que nos grupos “zolpidem” (-1,79 ano), “melatonina” (-2,38 anos) e “sem fármaco” (-2,64 anos), porém sem diferenças estatísticas entre eles. A expectativa de institucionalização do paciente foi menor no subgrupo “risperidona” do que nos subgrupos “melatonina” ($p < 0,05$) e “nenhum fármaco” ($p < 0,01$), sem diferenças com o “zolpidem”. Esses resultados indicam que os cônjuges cuidadores de pacientes tratados com risperidona apresentam atitude significativamente mais positiva em relação ao sucesso do tratamento.

CONCLUSÃO

O tratamento em longo prazo com risperidona em dose baixa pode se associar a um melhor sono e à evolução dos pacientes, com institucionalização mais tardia, além de redução da ansiedade e depressão, melhora do sono e atitude mais positiva entre os cônjuges cuidadores.

Referências Bibliográficas:

- Chen R, Yin Y, Zhao Z, Huang L, Huang S, Zhuang J, Wu H, Peng H, Li P. Elevation of serum TNF- α levels in mild and moderate Alzheimer patients with daytime sleepiness. *J Neuroimmunol.* 2012;244:97–102.
- Lee JH, Bliwise DL, Ansari FP, Goldstein FC, Cellar JS, Lah JJ, Levey AI. Daytime sleepiness and functional impairment in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15:620–26.
- Ownby RL, Peruyera G, Acevedo A, Loewenstein D, Sevush S. Subtypes of sleep problems in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22:148–56.
- Shub D, Darvishi R, Kunik ME. Non-pharmacologic treatment of insomnia in persons with dementia. *Geriatrics.* 2009;64:22–6.
- Yin Y, Liu Y, Zhuang J, Pan X, Li P, Yang Y, Li YP, Zhao ZQ, Huang LQ, Zhao ZX. Low-dose atypical antipsychotic risperidone improves the 5-year outcome in Alzheimer's disease patients with sleep disturbances. *Pharmacology.* 2015;96:155–62.

A venlafaxina é eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior, com tolerabilidade superior à duloxetina

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:
A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data

Autores:

Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, Kreis J, Kaiser T, Becker T, Weinmann S.

Fonte:

Acta Psychiatr Scand. 2011;123:247–65.

INTRODUÇÃO

A eficácia limitada e a tolerabilidade ruim dos antidepressivos mais antigos no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) levou ao desenvolvimento de novos fármacos, como os inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (IRSN)¹, grupo do qual fazem parte a venlafaxina e a duloxetina.

Metanálises recentes indicaram a eficácia superior da venlafaxina em comparação aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)^{2,3}, porém há poucos dados com relação à duloxetina. Comparações indiretas indicam que a venlafaxina é superior à duloxetina, sem diferenças quanto à tolerabilidade⁴.

O objetivo da presente revisão sistemática e metanálise foi avaliar os benefícios da venlafaxina e da duloxetina, comparados entre si e com o placebo e controles ativos, no tratamento do TDM⁵.

MÉTODOS

Foram incluídos tanto estudos publicados como dados não publicados, com as seguintes características: estudos randomizados, duplos-cegos e controlados (comparação de venlafaxina e duloxetina com placebo ou ISRS ou tricíclicos) que incluíram pacientes adultos com TDM (pelo DSM⁶, CID⁷ ou RDC⁸) e curto prazo de seguimento, porém com menos de 6 semanas⁵.

Foram realizadas pesquisas em estudos inseridos nas seguintes bases de dados: Medline, Embase, PsycINFO, Psynex plus, Cochrane, PsiTri, Dare. Também foi realizada busca na internet, nos sites da *European Medicines Agency* (EMA) e *US Food and Drug Administration* (FDA). Foi solicitado aos laboratórios da venlafaxina (Wyeth) e duloxetina (Lilly), assim como aos laboratórios de outros antidepressivos utilizados para comparação, que enviassem dados não publicados de estudos⁵.

Os desfechos de eficácia foram remissão e resposta, e o de tolerabilidade foi o abandono do tratamento por eventos adversos. Na maioria dos estudos, a resposta foi definida como redução $\geq 50\%$ da pontuação da escala de depressão de Hamilton (HAM-D) ou da escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), enquanto remissão foi definida como atingir pontuação HAM-D17 ≤ 7 ou pontuação MADRS ≤ 10 ou 12⁵.

RESULTADOS

A análise final incluiu 70 estudos (venlafaxina: 54; duloxetina: 14 e comparação direta: 2). Quanto à publicação, 23 estudos não foram publicados ainda (venlafaxina: 19 duloxetina: 2, comparação direta: 2) e 32 estudos publicados foram complementados com dados não publicados previamente (venlafaxina: 21 e duloxetina: 11)⁵.

No total, foram incluídos 836 pacientes a partir dos quais foi feita uma comparação direta entre venlafaxina e duloxetina; 12.816 pacientes nos estudos com venlafaxina e 4.528 pacientes no estudo com duloxetina. A idade média dos pacientes incluídos no estudo variou de 35 a 54 anos. Seis estudos incluíram apenas idosos (idade média: 71 a 78 anos). Aproximadamente 67% dos pacientes eram do sexo feminino⁵.

De acordo com as pontuações HAM-D e MADRS, a maioria dos estudos com duloxetina incluiu pacientes com TDM moderado, enquanto os estudos com venlafaxina tenderam a apresentar maior gravidade da doença⁵.

Aproximadamente 80% dos estudos foram realizados com pacientes ambulatoriais. Dos estudos com venlafaxina, nove foram controlados com placebo e controle ativo, catorze só com placebo e 31 apenas com controle ativo (29 ISRS, onze tricíclicos). Dos estudos com duloxetina, sete foram controlados com placebo e controle ativo, cinco apenas com placebo e dois apenas com controle ativo (ISRS).

Resposta/remissão

A venlafaxina apresentou taxas de resposta significativamente maiores (OR: 2,04; intervalo de confiança [IC] 95%: 1,74-2,38), assim como maiores taxas de remissão (OR: 1,97; IC 95%: 1,64-2,35) em relação aos pacientes que receberam placebo⁵.

As taxas de resposta foram significativamente maiores com a venlafaxina do que com os ISRS (OR: 1,20; IC 95%: 1,07-1,35), sem diferenças nas taxas de remissão (OR: 1,12; IC 95%: 0,98-1,28). Não houve diferenças estatísticas de resposta e remissão em comparação aos tricíclicos (OR: 0,98; IC 95%: 0,71-1,35 para resposta e OR: 0,99; IC 95%: 0,58-1,71 para remissão)⁵.

Os pacientes tratados com duloxetine apresentaram maiores taxas de resposta (OR: 1,99; IC 95%: 0,65-2,39) e de remissão (OR: 1,91; IC 95%: 1,56-2,34) do que aqueles que receberam o placebo. Não houve diferenças significativas de resposta (OR: 0,98; IC 95%: 0,81-1,20) ou remissão (OR: 1,11; IC 95%: 0,91-1,34) em comparação aos ISRS⁵.

Na comparação direta entre venlafaxina e duloxetine, a duloxetine apresentou tendências de menores taxas de resposta do que a venlafaxina (OR: 0,75; IC 95%: 0,52-1,08). A análise de remissão foi muito heterogênea, não permitindo conclusões⁵.

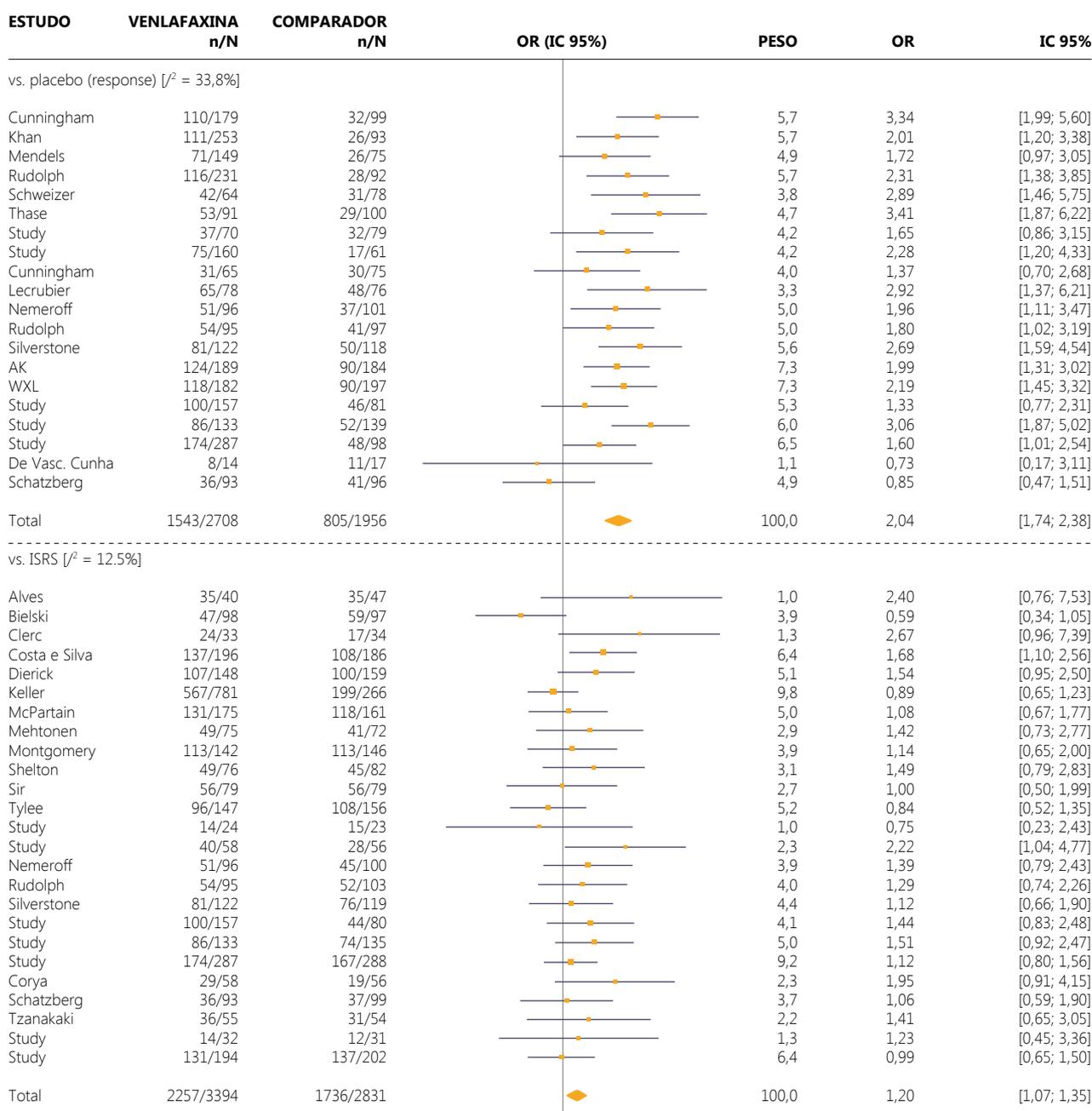
Tolerabilidade

Na avaliação de tolerabilidade, a duloxetine apresentou taxas significativamente maiores de abandono do tratamento por even-

tos adversos do que o placebo (OR: 2,22; IC 95%: 1,55-3,19), assim como maiores do que as dos ISRS (OR: 1,53; IC 95%: 1,10-2,13)⁵.

Na comparação de tolerabilidade entre venlafaxina e placebo, a análise de abandono do tratamento foi muito heterogênea para permitir uma conclusão definitiva. Uma análise excluindo estudos com deficiências maiores mostrou desvantagem para a venlafaxina (OR: 2,47; IC 95%: 1,81-3,37). Em comparação aos ISRS, a taxa de abandono foi maior com a venlafaxina (OR: 1,38; IC 95%: 1,15-1,66). Não houve diferenças de tolerabilidade entre a venlafaxina e os antidepressivos tricíclicos⁵.

Na comparação direta entre duloxetine e venlafaxina, uma maior porcentagem de pacientes que utilizaram a duloxetine abandonaram o tratamento devido a eventos adversos (OR: 1,79; IC 95%: 1,16-2,78)⁵.



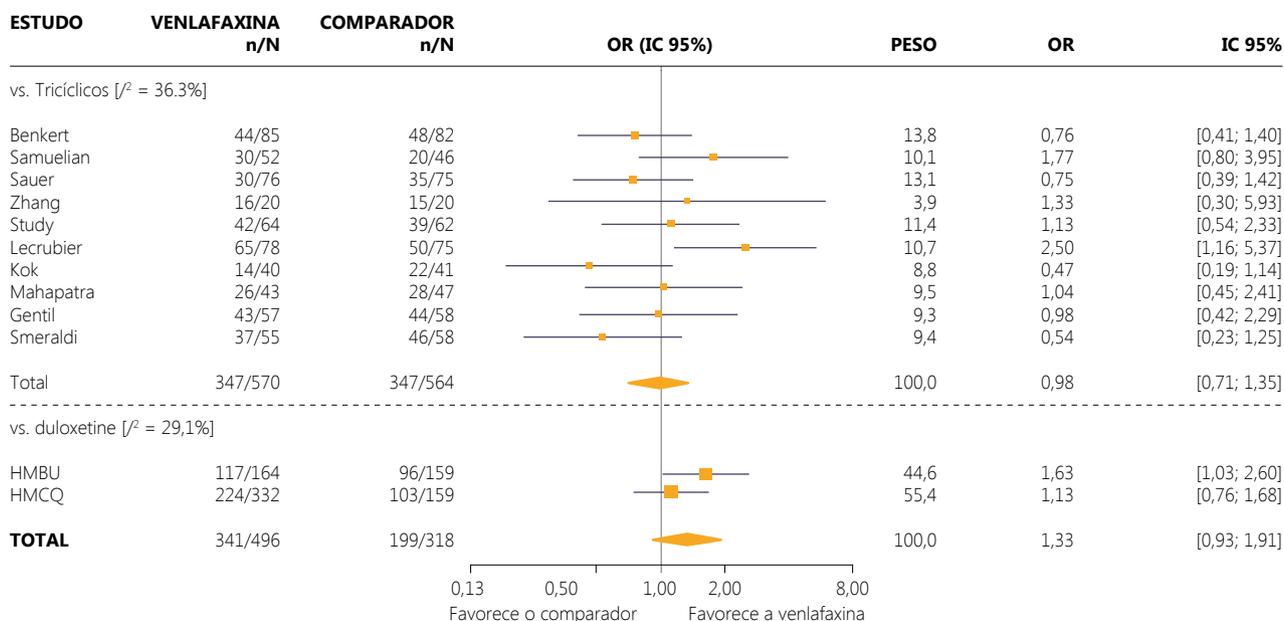


FIGURA 1. (Adaptada) Metanálise da resposta do TDM ao tratamento com venlafaxina.

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou eficácia da venlafaxina no tratamento do TDM, com taxas de resposta e de remissão superiores às dos ISRS. A duloxetine não mostrou taxas de resposta ou remissão

superiores às dos ISRS. Na comparação direta entre venlafaxina e duloxetine, houve uma tendência de maiores taxas de remissão com a venlafaxina. Na comparação direta, a venlafaxina apresentou tolerabilidade melhor do que a da duloxetine⁵.

Referências Bibliográficas:

1. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *Cns Spectrums*. 2005;10:732–47.
2. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry*. 2008;63:424–34.
3. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Moeller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259:172–85.
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPT, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:746–58.
5. Schueler Y-B, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, Kreis J, Kaiser T, Becker T, Weinmann S. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Fonte: Acta Psychiatr Scand*. 2011;123:247–65.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. Washington, DC: APA; 1994.
7. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Genf: WHO; 1992.
8. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. *Research Diagnostic Criteria (RDC) for a selected group of functional disorders*. 3rd. New York: New York State Psychiatric Institute; 1978.

A memantina se associa com menor incidência de deterioração clínica em pacientes com doença de Alzheimer

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:
Memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analyses using realistic definitions of response

Autores:

Wilkinson D, Wirth Y, Goebel C.

Fonte:

***Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;37:71–85.**

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por perda cognitiva e funcional. A *European Medicines Agency* (EMA) estabelece três domínios na DA: cognição, funcionalidade (capacidade de realizar as atividades da vida diária [AVD]) e estado global¹.

A memantina é um antagonista não competitivo dos receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), que mostrou, em diversos estudos clínicos, ser seguro e eficaz nos três domínios da DA, sendo indicado no tratamento da DA moderada e grave (miniexame do estado mental [MMSE] < 20)²⁻⁴.

Nos estudos clínicos com DA, geralmente a avaliação foi realizada pela melhora na pontuação de escalas. Embora essas escalas sejam importantes, um quadro mais completo é obtido com a análise de resposta complementar⁵. A EMA recomenda que esta seja realizada usando uma definição de resposta baseada na história natural da doença estudada¹. Na DA, essa análise deve incluir a mudança de sintomas dos três domínios e deve considerar a relevância clínica do desfecho e o estágio da doença¹.

Na DA, atingir a estabilização do quadro clínico é um objetivo desejável e realista do tratamento^{6,7}. Dessa forma, nos estágios avançados da DA, a análise de resposta deve focar na redução da incidência de piora clínica.

Wilkinson desenvolveu uma análise em que os pacientes são classificados de acordo com critérios de piora clínica, em vez dos de melhora⁵. "Piora clínica importante" foi definida como piora nos domínios cognitivo, funcional e global em seis meses (declínio ≥ 4 pontos na escala ADAS-Cog ou ≥ 5 pontos na SIB, mais qualquer declínio na escala ADL. E CIBIC-Plus⁸). Em análise conjunta de seis estudos clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo, a memantina diminuiu a incidência de piora clínica⁹, assim como em análise posterior incluindo mais três estudos⁹.

A presente metanálise teve como objetivo analisar a eficácia da memantina em reduzir qualquer piora clínica em pacientes com DA moderada a grave, assim como a eficácia em cada um dos domínios da DA⁵.

MÉTODOS

Foram incluídos estudos clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo de memantina no tratamento de pacientes com DA, com período de seguimento de, pelo menos, dezesseis semanas. Foram incluídos nove estudos: oito com duração de 24 semanas e um com duração de 16 semanas. Seis estudos foram multicêntricos em centros dos EUA, um multicêntrico na Europa, um estudo no Japão e um na China. Os estudos foram realizados com pacientes ambulatoriais, com exceção de um que incluiu idosos institucionalizados. A análise utilizou apenas pacientes com DA moderada a grave (MMSE < 20) que utilizaram memantina 20 mg/dia (10 mg, 2x/dia, ou 20 mg em dose única diária)⁵.

A cognição foi avaliada pela escala SIB¹⁰ ou pela ADAS-Cog¹¹; um estudo utilizou a BGP-Cog¹². A funcionalidade foi avaliada pela escala ACDS-ADL (dezenove ou 23 itens)^{13,14} ou BGP-Dep¹². O estado global foi avaliado pela CIBIC-Plus¹⁵⁻¹⁷.

As definições de piora clínica foram baseadas na diferença mínima importante (DIM). A piora clínica foi avaliada nos domínios separadamente e também em combinação ("piora tripla"). A DIM identificou a piora clínica realista e foi utilizada como o desfecho do estudo⁵.

Com isso, foram definidas as DIMs para os domínios⁵:

- Cognição: redução ≥ 4 pontos na ADAS-Cog, ≥ 5 na SIB ou ≥ 1 na BGP-Cog;
- Funcionalidade: redução ≥ 5 pontos na ADAS-ADL 23, ≥ 3 na ADAS-ADL 19 ou ≥ 3 na BGP-Dep;
- Estado global: redução ≥ 1 ponto na CIBIC-Plus;
- Piora tripla: DIM em todos os domínios.

RESULTADOS

A metanálise incluiu 2340 pacientes com DA moderada a grave (MMSE: 3-19; 1200 receberam memantina e 1140 placebo). Não houve diferenças demográficas clinicamente relevantes entre os grupos⁵.

Cognição: os pacientes tratados com memantina apresentaram menor incidência de piora cognitiva em comparação

ao placebo (24,4% vs. 35,0%; *odds ratio* [OR]: 0,60; $p < 0,001$) (**Figura 1**). Os benefícios foram semelhantes nos pacientes com DA moderada (20,9% vs. 29,8%; OR: 0,62; $p < 0,001$) e grave (35,8% vs. 51,9%; OR: 0,48; $p < 0,001$)⁵.

Funcionalidade: os pacientes tratados com memantina tiveram menor incidência de piora funcional em comparação aos que receberam o placebo (38,1% vs. 43,4%; OR: 0,81; $p = 0,01$) (**Figura 1**). Os benefícios foram semelhantes nos pacientes com DA moderada (37,3% vs. 42,8%; OR: 0,03). Nos pacientes com DA grave, também foram observados benefícios com a memantina, embora não tenha sido atingido significado estatístico (40,7% vs. 45,2%; OR: 0,80; $p = 0,23$)⁵.

Estado global: A memantina se associou à incidência significativamente menor de piora global, em comparação ao placebo (39,8% vs. 48,6%; OR: 0,70; $p < 0,001$) (**Figura 1**). Os benefícios foram semelhantes na DA moderada (38,6% vs. 47,8%; OR: 0,69; $p < 0,001$). Houve menor incidência numérica de piora global nos pacientes com DA grave (43,8% vs. 51,1%; OR: 0,71; $p = 0,20$)⁵.

Piora tripla: Os pacientes tratados com memantina apresentaram menor incidência de piora tripla, em comparação ao placebo (9,4% vs. 16,1%; OR: 0,54; $p < 0,001$) (**Figura 1**). A memantina foi superior tanto nos pacientes com DA moderada (8,0% vs. 13,5%; OR: 0,57; $p = 0,001$), como naqueles com DA grave (14,0% vs. 25,2%; OR: 0,46; $p = 0,002$)⁵.

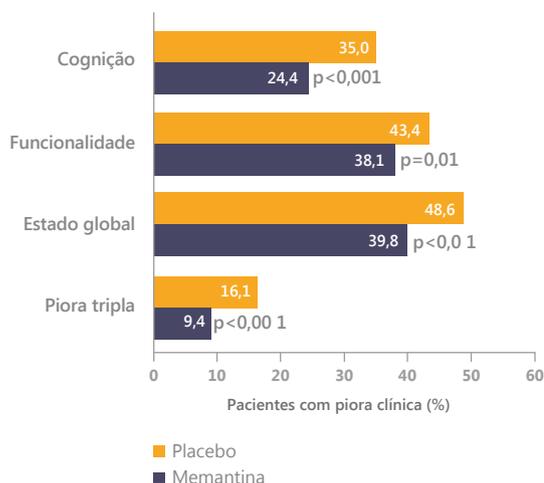


FIGURA 1. (Adaptada) Proporção de pacientes com piora clínica em cada um dos domínios da doença de Alzheimer e com piora nos 3 domínios (Piora tripla).

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo adicionam mais evidências favoráveis ao uso da memantina em pacientes com DA moderada e grave. A memantina se associou à redução da piora clínica nos três domínios da doença (cognitivo, funcionalidade e estado global), permitindo que os pacientes permanecessem independentes por maior tempo. O desfecho de piora clínica utilizado nesse estudo representa uma avaliação mais realista em estágios mais avançados da DA⁵.

Referências Bibliográficas:

1. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. Londres: EMA; 2008 Jul 24;CPMP/EWP/553/95 Rev 1. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003562.pdf. Acesso em: 12 de fevereiro de 2013.
2. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N: Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD003154.
3. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffer A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24:20-7.
4. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM: Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2007;3:7-17.
5. Wilkinson D, Wirth Y, Goebel C. Memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analyses using realistic definitions of response. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;37:71-85.
6. Winblad B, Brodaty H, Gauthier S, Morris JC, Orgogozo JM, Rockwood K, Schneider L, Takeda M, Tariot P, Wilkinson D. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success? Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16:653-66.
7. Geldmacher DS, Frolich L, Doody RS, Erkinjuntti T, Vellas B, Jones RW, Banerjee S, Lin P, Sano M. Realistic expectations for treatment success in Alzheimer's disease. J Nutr Health Aging. 2006;10:417-29.
8. Wilkinson D, Andersen HF: Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24:138-45.
9. Hellweg R, Wirth Y, Janetzky W, Hartmann S. Efficacy of memantine in delaying clinical worsening in Alzheimer's disease (AD): responder analyses of nine clinical trials with patients with moderate to severe AD. Int J Geriatr Psychiatry. 2012;27:651-56.
10. Saxton J, Swihart AA. Neuropsychological assessment of the severely impaired elderly patient. Clin Geriatr Med. 1989;5:531-43.
11. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1984;141:1356-64.
12. van der Kam P, Mol F, Wimmers MFHC. Beoordelingsschaal voor oudere patienten (BOP). The Netherlands: Van Loghnum Slaterus; 1971.
13. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997;11(suppl2):S33-S39.
14. Galasko D, Schmitt F, Thomas R, Jin S, Bennett D. Alzheimer's Disease Cooperative Study: Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. J Int Neuropsychol Soc. 2005;11:446-53.
15. Knopman DS, Knapp MJ, Gracon SI, Davis CS: The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): a clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. Neurology. 1994;44:2315-21.
16. Reisberg B, Ferris SH: Clinician's interview-based impression of change-plus. In: Kelly C, Newton-Howes G (eds): Guide to Assessment Scales in Dementia. Londres: Science Press; 1994.
17. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH: Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study-clinical global impression of change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997;11(suppl2):S22-S32.