

SUMÁRIO

6

A tolerabilidade ao uso da risperidona e da olanzapina no tratamento da esquizofrenia é semelhante quando em doses baixas.

9

A venlafaxina ER é eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior

12

Doença de Alzheimer: terapias farmacológica e não farmacológica para os sintomas cognitivos e funcionais

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

EDITORIAL

Os transtornos psiquiátricos e neurodegenerativos se associam a incapacidade funcional dos pacientes e representam uma sobrecarga importante ao sistema de saúde. Neste volume apresentaremos estudos importantes relacionados ao tratamento da esquizofrenia, do transtorno depressivo maior e da doença de Alzheimer.

Inicialmente, apresentamos um grande estudo multicêntrico de Yoshimura e cols., com dois anos de seguimento, foi demonstrado que a risperidona, quando utilizada em doses baixas durante o tratamento de manutenção em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizofreniforme, apresenta a mesma tolerabilidade que a olanzapina.

A seguir, mostraremos um metanálise de estudos de curto prazo com a venlafaxina de liberação prolongada, que incluiu mais de mil pacientes, e confirmou a eficácia deste antidepressivo no tratamento em curto prazo do transtorno depressivo maior

Por último, trazemos uma breve revisão sobre tratamento farmacológico da doença de Alzheimer, destacando o uso da memantina no tratamento da doença moderada e grave, inclusive podendo ser utilizada em associação a inibidores da colinesterase. A memantina se associa a melhora da função cognitiva, estado global e do estado funcional.

Boa leitura!

A tolerabilidade ao uso da risperidona e da olanzapina no tratamento da esquizofrenia é semelhante quando em doses baixas

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:
Optimal Dosing of Risperidone and Olanzapine in the Maintenance Treatment for Patients with Schizophrenia and Related Psychotic Disorders. A Retrospective Multicenter Study

Autores:

Yoshimura Y, Takeda T, Kishi Y, Harada T, Nomura A, Washida K, Yoshimura B, Sato K, Yada Y, Aoki S.

Fonte:

Journal of Clinical Psychopharmacology 2017;37(3):296-301.

INTRODUÇÃO

O tratamento da esquizofrenia geralmente implica o uso prolongado de fármacos antipsicóticos, porém a terapia a longo prazo pode ser abandonada por falta de eficácia, baixa tolerabilidade ou decisão do paciente¹. O abandono do tratamento pode levar a desfechos negativos²⁻⁴, e a recidiva na esquizofrenia está relacionada à redução progressiva do volume cerebral, além de responder pelo déficit e pela disfunção da regulação neuronal^{5,6}.

Atualmente existem poucos dados sobre o emprego de doses terapêuticas de antipsicóticos durante o tratamento de manutenção e os resultados de sua aplicabilidade são limitados^{1,7-9}. Os desfechos de estudos de eficácia naturalísticos no tratamento de rotina da esquizofrenia são importantes para decisão sobre o melhor tratamento na prática clínica¹⁰⁻¹², e a taxa de abandono pelo paciente pode ser um indicador da eficácia da estratégia traçada para a esquizofrenia¹³.

O presente estudo é multicêntrico, observacional e retrospectivo e teve como objetivo avaliar o índice de continuidade no uso da risperidona e da olanzapina durante dois anos de tratamento de manutenção após a alta hospitalar. Os números foram utilizados como indicadores da eficácia global¹.

MÉTODOS

Estudo multicêntrico (quatro centros no Japão) com coorte histórica e seguimento de 24 meses durante o tratamento de manutenção ou estabilização de pacientes com esquizofrenia após o tratamento hospitalar. Os dados foram obtidos retrospectivamente a partir dos prontuários médicos¹.

Participaram 648 pacientes com idade entre 16 e 60 anos e diagnóstico de esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme e transtorno esquizoafetivo, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição. Os pacientes deveriam estar recebendo tratamento com risperidona ou olanzapina em monoterapia no momento da alta hospitalar¹.

Foram excluídos pacientes com diagnóstico de doenças orgânicas que pudessem causar transtornos psiquiátricos, aqueles sob uso de antipsicóticos injetáveis de longa duração ou que

utilizassem múltiplos antipsicóticos (foi permitido o uso de um antipsicótico adicional para auxiliar no sono em dose máxima equivalente a até 25 mg de clorpromazina)¹.

O desfecho primário foi o tempo até o abandono do tratamento, incluindo mudança do antipsicótico utilizado inicialmente, associação de um segundo antipsicótico em doses equivalentes a mais de 25 mg de clorpromazina, necessidade de internação hospitalar por exacerbação da psicose e outros motivos, como perda de seguimento ou óbito¹.

Os motivos para a substituição do antipsicótico inicial ou para a associação de um segundo antipsicótico foram categorizados como falta de eficácia, baixa tolerabilidade ou decisão do paciente¹.

As dosagens utilizadas durante a fase de manutenção foram registradas ao longo de todo o estudo. As doses foram calculadas por equivalência de clorpromazina e estratificadas em quatro categorias (risperidona: 0,5-2,5, 3-5, 5,5-7,5 e 8-10 mg/dia; olanzapina: 2,5-7,5, 10-15, 17,5-22,5 e 25-30 mg/dia). As taxas de continuidade da risperidona em doses baixas (0,5-5 mg/dia) foram comparadas com as de doses altas (5,5-10 mg/dia), assim como as da olanzapina em doses baixas (2,5-15 mg) foram comparadas com as taxas de doses altas (17,5-30 mg/dia)¹.

Também foram registrados a duração da doença, o uso de fármacos anticolinérgicos, a duração da internação hospitalar inicial e as doses dos antipsicóticos no momento da alta hospitalar¹.

RESULTADOS

Entre os pacientes incluídos, 344 foram tratados com risperidona e 304 com olanzapina. Não houve diferença entre os grupos quanto à duração da doença e à porcentagem de muheres. A idade média foi maior no grupo risperidona do que no grupo olanzapina (38 vs. 35 anos; $p = 0,024$). A duração média da internação hospitalar inicial foi menor no grupo risperidona (nove vs. doze semanas; $p < 0,001$)¹.

O uso concomitante de fármacos anticolinérgicos esteve presente em 57,4% dos pacientes do grupo risperidona e em 29,1% do grupo olanzapina ($p < 0,001$). A adoção de outro antipsicótico

em doses baixas para auxiliar no sono foi maior no grupo risperidona do que no grupo olanzapina (23% vs. 8,2%; $p < 0,001$)¹.

As taxas de abandono do tratamento por falta de eficácia, baixa tolerabilidade, decisão do paciente ou internação hospitalar não foram diferentes entre os dois grupos¹.

Houve diferenças nas taxas de continuidade do tratamento entre os grupos conforme as doses utilizadas ($p = 0,016$). As taxas de continuidade em dois anos da risperidona foram de 46% para doses entre 0,5 e 2,5 mg/dia; de 40% para doses de 3,0 a 5 mg/dia; de 30% para 5,5 a 7,5 mg/dia; e de 28% para doses de 8 a 10 mg/dia. As taxas de continuidade em dois anos da risperidona foram maiores com doses mais baixas (0,5-5 mg/dia) do que com doses mais elevadas (5,5-10 mg/dia; $p = 0,0018$). Esse dado se deve à maior ocorrência de internação hospitalar entre os pacientes que utilizaram doses maiores¹.

Houve uma diferença significativa entre os dois grupos quanto às taxas de abandono do tratamento por internação hospitalar em razão da exacerbação da psicose, com vantagem para a risperidona em doses mais baixas ($p = 0,014$). Também houve diferença significativa em relação ao uso concomitante de fármacos anticolinérgicos entre as quatro doses (40,6% para 0,5-2,5 mg/dia; 48,8% para 3,0-5 mg/dia; 69,9% para 5,5-7,5 mg/dia; e 71,7% para 8-10 mg/dia; $p < 0,001$)¹.

Em relação à olanzapina, não houve diferença nas taxas de continuidade do tratamento conforme as doses utilizadas. As taxas de continuidade foram de 49,1% para doses de

2,5 a 7,5 mg/dia; de 42,6% para 10 a 15 mg/dia; de 40,9% para 17,5 a 22,5 mg/dia; e de 39,0% para doses de 25 a 30 mg/dia. Também não foram observadas diferenças nas taxas de continuidade em dois anos entre as doses menores (2,5-15 mg/dia) e as doses maiores (17,5-30 mg/dia) ($p = 0,44$)¹.

Observou-se uma diferença significativa quanto ao uso concomitante de anticolinérgicos conforme a dose de olanzapina utilizada (20% para 2,5-7,5 mg/dia; 24,3% para 10-15 mg/dia; 33,3% para 17,5-22,5 mg/dia; e 48,8% para 25-30 mg/dia; $p = 0,008$)¹.

As doses médias utilizadas durante o tratamento de manutenção foram de $4,3 \pm 2,4$ mg/dia de risperidona e de $15 \pm 7,3$ mg/dia de olanzapina. Em relação ao tempo até o abandono do tratamento por qualquer motivo, houve diferença significativa em favor da olanzapina ($p = 0,03$), porém não houve diferença entre a risperidona e a olanzapina nesse quesito quando os fármacos foram utilizados apenas em doses baixas ($p = 0,27$) (dose baixa média de risperidona: $7,1 \pm 1,4$ mg/dia; de olanzapina: $22,2 \pm 3,6$ mg/dia)¹.

CONCLUSÃO

A risperidona e a olanzapina predisõem o paciente à mesma tolerabilidade quando utilizadas em doses baixas no tratamento de manutenção da esquizofrenia. São sugeridas como doses ótimas para a tolerabilidade na fase de manutenção a prescrição de 0,5-5 mg/dia para a risperidona e a de 2,5-30 mg/dia para a olanzapina.

Referências Bibliográficas:

1. Yoshimura Y, Takeda T, Kishi Y, Harada T, Nomura A, Washida K, et al. Optimal dosing of risperidone and olanzapine in the maintenance treatment for patients with schizophrenia and related psychotic disorders: a retrospective multicenter study. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(3):296-301.
2. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1308-15.
3. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:892-909.
4. Lieberman JA, Korean AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1996;57:5-9.
5. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, et al. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:156-64.
6. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology.* 1997;17:205-29.
7. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck R, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23.
8. Johnsen E, Kroken R, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA. Effectiveness of second-generation antipsychotics: a naturalistic, randomized comparison of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. *BMC Psychiatry.* 2010;10:26.
9. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1050-60.
10. Kilian R, Steinert T, Schepp W, Weiser P, Jaeger S, Pfiffner C, et al. Effectiveness of antipsychotic maintenance therapy with quetiapine in comparison with risperidone and olanzapine in routine schizophrenia treatment: results of a prospective observational trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;262:589-98.
11. Kroken RA, Kjelby E, Wentzel-Larsen T, Mellesdal LS, Jørgensen HA, Johnsen E. Time to discontinuation of antipsychotic drugs in a schizophrenia cohort: influence of current treatment strategies. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014;4:228-39.
12. Zarlin DA, Young JL, West JC. Challenges to evidence-based medicine: a comparison of patients and treatments in randomized controlled trials with patients and treatments in a practice research network. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005;40:27-35.
13. Haro JM, Suarez D, Novick D, Brown J, Usall J, Naber D, et al. Three-year antipsychotic effectiveness in the outpatient care of schizophrenia: observational versus randomized studies results. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17:235-44.

A venlafaxina ER é eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior

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

A Meta-Analysis of the Efficacy of Venlafaxine ER 75 to 225 mg/d for the Treatment of Major Depressive Disorder

Autores:

Thaise M, Asami Y, Wajsbrot D, Dorries K, Boucher M, Pappadopoulos E.

Fonte:

***Curr Med Res Opin.* 2017;33(2):317-326.**

INTRODUÇÃO

O tratamento de primeira linha do transtorno depressivo maior (TDM) prevê o uso de fármacos antidepressivos como a venlafaxina – um inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS) –, que frequentemente é prescrita em sua apresentação de liberação prolongada (ER)^{1,2}.

A venlafaxina ER mostrou-se mais eficaz que a versão do produto com liberação imediata (IR)³ em estudos randomizados e também mais eficaz que o placebo³⁻⁶. O tratamento a longo prazo com venlafaxina ER diminui significativamente a probabilidade de recidiva e mantém o funcionamento psicossocial^{7,8}.

Algumas metanálises compararam a eficácia da venlafaxina com a de outros antidepressivos, mais frequentemente com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs). Nesses estudos, observou-se que a venlafaxina geralmente está associada a uma melhora significativamente mais acentuada da pontuação da Escala de Depressão de Hamilton de 21 itens (HAM-D₂₁)⁹ e a taxas significativamente maiores de resposta e remissão em comparação com os ISRSs¹⁰⁻¹⁵ e com outros antidepressivos¹⁶. A venlafaxina apresenta vantagem significativa, em comparação com os ISRSs, no que se refere às taxas de remissão, tanto no TDM leve/moderado como no grave¹⁷. Até a publicação do presente estudo, não existiam metanálises específicas da venlafaxina ER 75 a 225 mg/dia comparada com placebo.

O objetivo desta metanálise foi avaliar a eficácia da venlafaxina ER 75 a 225 mg/dia, em comparação com o placebo, no tratamento a curto prazo do TDM. Também foram avaliadas a relação entre a gravidade inicial do TDM e a eficácia da venlafaxina ER e a segurança do fármaco¹⁸.

MÉTODOS

Foram incluídos cinco estudos duplos-cegos controlados com placebo, de curto prazo (três estudos de oito semanas e dois de doze semanas), e que utilizaram doses fixas ou flexíveis de venlafaxina ER 75 a 225 mg/dia no tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com TDM na Europa ou na América

do Norte^{3-6,19}. Na análise foram observados apenas os grupos venlafaxina ER e placebo¹⁸.

O diagnóstico de TDM foi baseado no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), e os sintomas deveriam estar presentes por pelo menos trinta dias. Os pacientes tinham de apresentar pontuação inicial na escala HAM-D₂₁ ≥ 20. Foram excluídos pacientes com tratamento recente com venlafaxina e aqueles com história de abuso de drogas ou álcool ou tentativa de suicídio recente¹⁸.

A eficácia em cada estudo foi avaliada pela escala HAM-D₂₁. A Escala de Depressão Montgomery-Asberg foi utilizada em quatro dos cinco estudos. A eficácia na presente análise foi feita pela escala HAM-D₁₇ (soma dos itens 1-17 da escala HAM-D), incluindo as escalas HAM-D₆ (sintomas principais: itens 1, 2, 7, 8, 10 e 13), HAM-D ansiedade/somatização (itens 10, 11, 12, 13, 15 e 17) e HAM-D distúrbio do sono (itens 4, 5 e 6)¹⁸.

A resposta foi definida como a redução ≥ 50% da pontuação HAM-D₁₇, enquanto a remissão foi definida como a pontuação HAM-D₁₇ ≤ 7 no final do estudo. A eficácia também foi avaliada pela pontuação total MADRS, sendo que a resposta foi definida como a redução ≥ 50% da pontuação e a remissão, como pontuação MADRS ≤ 10 no final do estudo. Também foi calculado o número necessário a tratar (NNT) para determinar a resposta e/ou remissão. A segurança foi avaliada pelas taxas de abandono e abandono por eventos adversos¹⁸.

RESULTADOS

Foram incluídos 1.087 pacientes provenientes de cinco estudos, com idade média de 41,5 ± 11,5 anos, sendo 64% mulheres. A pontuação HAM-D₁₇ inicial foi de 23,5 ± 3,8. O TDM moderado (pontuação entre 17 e 23) foi observado em 53% dos pacientes, e o grave (pontuação > 23), em 45%. A análise de eficácia foi possível em 1.077 pacientes (577 - venlafaxina ER e 500 - placebo)¹⁸.

As taxas de resposta e remissão pela escala HAM-D₁₇ foram significativamente maiores entre os pacientes tratados com venlafaxina ER do que entre aqueles que usaram placebo (resposta:

60,1% vs. 40,9%; $p < 0,0001$) (remissão: 41% vs. 23%; $p < 0,0001$), com NNT de 6 para resposta e remissão. A venlafaxina ER se mostrou mais eficaz desde a semana 2, e em todas as avaliações subsequentes ($p < 0,01$)¹⁸.

Na avaliação pela escala MADRS, as taxas de resposta e remissão também foram significativamente maiores com a venlafaxina ER do que com o placebo (resposta: 57,2% vs. 38,1%; $p < 0,0001$) (remissão: 47,8% vs. 30,7%; $p < 0,0001$), com NNT de 6 para resposta e remissão. Pela MADRS, a venlafaxina ER também se mostrou mais eficaz desde a semana 2, e em todas as avaliações subsequentes ($p < 0,001$)¹⁸.

A superioridade da venlafaxina ER, em comparação com o placebo, foi observada desde a semana 2, e em todas as avaliações subsequentes, para os itens de ansiedade/somatização ($p \leq 0,0008$); na semana 1, e em todas as subsequentes, para os itens de sintomas principais da depressão ($p \leq 0,0039$). Quanto ao sono, pela escala HAM-D, houve diferença favorável à venlafaxina ER na semana 2 ($p = 0,045$), porém não houve diferença nas avaliações subsequentes¹⁸.

Em relação às características basais dos pacientes, o único fator que se associou à probabilidade de resposta pela escala HAM-D₁₇ foi a designação para receber tratamento com venlafaxina ER (OR: 2,12; IC 95%: 1,65-2,73; $p = 0,001$), enquanto a associação com a remissão pela HAM-D₁₇ esteve vinculada ao tratamento com venlafaxina ER (OR: 2,18; IC 95%: 1,65-2,87; $p < 0,0001$) e à pontuação HAM-D₁₇ basal (OR: 0,94; IC 95%: 0,94-

0,98; $p = 0,0012$). Os resultados relacionados à resposta e à remissão pela escala MADRS foram semelhantes aos da HAM-D₁₇, com exceção do gênero, que também se associou à probabilidade de resposta favorecendo as mulheres¹⁸.

As taxas de resposta e remissão foram significativamente maiores com a venlafaxina ER do que com o placebo, tanto para os pacientes com menores pontuações HAM-D₁₇ basais (≤ 23) quanto para aqueles com maiores pontuações (> 23) ($p < 0,05$ para ambos). O NNT para remissão pela escala HAM-D₁₇ foi 6 para os pacientes com HAM-D₁₇ ≤ 23 e 7 para aqueles com HAM-D₁₇ > 23 . Pela escala MADRS, o NNT para remissão foi 8 para os pacientes com HAM-D₁₇ > 23 e 6 para aqueles com HAM-D₁₇ ≤ 23 ¹⁸.

As taxas de abandono do tratamento foram de 26,7% para a venlafaxina ER e de 34,9% para o placebo, enquanto as taxas de abandono do tratamento por eventos adversos foram de 9,4% para a venlafaxina ER e de 3,6% para o placebo. Os eventos adversos mais frequentes associados ao uso da venlafaxina ER foram náusea e cefaleia¹⁸.

CONCLUSÃO

Esta metanálise confirmou a eficácia a curto prazo da venlafaxina ER 75 a 225 mg/dia no tratamento de pacientes com TDM. A eficácia da venlafaxina ER foi demonstrada independentemente da pontuação basal da escala HAM-D₁₇.

Referências Bibliográficas:

1. American Psychiatric Association. Work Group on Major Depressive Disorder. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. [Internet]. 3rd ed. 2010. Disponível em: http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx. Acesso em fevereiro de 2012.
2. Gloom. Mental Health Daily. Blog [Internet]. Most popular antidepressants in 2014: Cymbalta, Pristiq, Viibryd. 2015. Disponível em: <http://mentalhealthdaily.com/2014/08/30/most-popular-antidepressants-in-2014-cymbalta-pristiq-viibryd/>. Acesso em: 11 de setembro de 2017.
3. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group. *Ann Clin Psychiatry*. 1997;9:157-64.
4. Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. The Venlafaxine XR 209 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:393-8.
5. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord*. 1999;56:171-81.
6. Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:22-8.
7. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1246-56.
8. Trivedi MH, Dunner DL, Kornstein SG, Thase ME, Zajecka JM, Rothschild AJ, et al. Psychosocial outcomes in patients with recurrent major depressive disorder during 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release. *J Affect Disord*. 2010;126:420-9.
9. Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. *Biol Psychiatry*. 2002;52:1166-74.
10. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 1999;21:296-308.
11. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001;178:234-41.
12. 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.
13. de Silva VA, Hanwella R. Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of published studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27:8-16.
14. 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.
15. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123:247-65.
16. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2002;180:396-404.
17. Schmitt AB, Bauer M, Volz HP, Moeller HJ, Jiang Q, Ninan PT, et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259:329-39.
18. Thaise M, Asami Y, Wajsbrot D, Dorries K, Boucher M, Pappadopoulos E. A meta-analysis of the efficacy of Venlafaxine ER 75 to 225 mg/d for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(2):317-26.
19. Salinas E, for the Venlafaxine XR 367 Study Group. Once-daily extended release (XR) venlafaxine versus paroxetine in outpatients with major depression [abstract 90-49]. *Biol Psychiatry*. 1997;42(Suppl 1):244S.

Doença de Alzheimer: terapias farmacológica e não farmacológica para os sintomas cognitivos e funcionais

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

Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms

Autores:

Epperly T, Dunay MA

Fonte:

Amer Fam Phys 2017;985(12):771-778.

A demência é uma síndrome heterogênea que compromete pelo menos um domínio cognitivo e limita das atividades da vida diária¹. As etiologias mais comuns são doença de Alzheimer, doença vascular, demência mista, demência por corpos de Lewy, demência da doença de Parkinson e demência frontotemporal²⁻⁴.

AVALIAÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) existe em um espectro que varia de leve a grave, e as evidências de eficácia de tratamentos dependem do estágio da doença³⁻⁵. A gravidade da DA é avaliada pelo declínio da função cognitiva e do estado funcional (funções físicas, sociais e executivas)³.

A função cognitiva pode ser avaliada por diversos instrumentos, como o Saint Louis University Mental Status Examination, o miniexame do estado mental (MEEM) e a avaliação cognitiva de Montreal⁶. O estado funcional é avaliado por questões sobre as atividades de vida diária (AVDs), como tomar banho, vestir-se, comer, ir ao banheiro, e as atividades instrumentais, como usar o telefone, comprar e preparar a comida, manter a casa em ordem, lidar com as medicações, gerenciar as finanças e o transporte. Existem ferramentas padronizadas para a avaliação do estado funcional, como a Escala Bristol de Atividades da Vida Diária, o Índice Barthel e a Medida de Independência Funcional. Porém, essas ferramentas são menos práticas na avaliação clínica do que a história do estado funcional relatada com base nas AVDs e nas atividades instrumentais^{5,6}.

TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA OS SINTOMAS COGNITIVOS E FUNCIONAIS

A **tabela 1** lista recomendações farmacológicas para o tratamento da DA. Não existe tratamento curativo; a terapia tem como objetivo adiar a progressão dos sintomas neurocognitivos e o declínio físico³.

Tabela 1 (Adaptada).

Tratamento farmacológico: recomendações e nível de evidência.

Recomendação clínica	Nível de evidência
Inibidores da colinesterase, incluindo donepezila, galantamina ou rivastigmina, devem ser considerados no tratamento do declínio cognitivo e funcional na DA leve/moderada ⁷⁻¹¹ .	A
A memantina deve ser considerada no tratamento do declínio cognitivo e funcional na DA moderada/grave ¹²⁻¹⁷ .	A
Adicionar memantina para o tratamento dos sintomas funcionais na DA moderada/grave, ou na doença mista, em pacientes que já estão recebendo um inibidor da colinesterase é uma prática a ser considerada ^{15,16} .	B
Deve ser considerada a associação de vitamina E ao tratamento da DA leve/moderada em pacientes sob uso de um inibidor da colinesterase ¹⁸ .	B
Deve-se recomendar um programa de exercícios físicos estruturados aos pacientes com DA, independentemente da gravidade ¹⁹⁻²³ .	A
Programas de estimulação cognitiva devem ser recomendados aos pacientes com comprometimento cognitivo leve/moderado ²⁴ .	B

A: evidências consistentes, originadas de estudos de boa qualidade; **B:** evidências inconsistentes ou de qualidade limitada.

INIBIDORES DA COLINESTERASE

Os pacientes com DA apresentam redução da função colinérgica cerebral, que está relacionada às perdas cognitivas²⁵. Os inibidores da colinesterase se ligam, de forma reversível, à colinesterase, a enzima responsável pela degradação de acetilcolina na fenda sináptica, aumentando, assim, a transmissão colinérgica entre os neurônios³.

Os inibidores da colinesterase mais utilizados são a donepezila, a galantamina e a rivastigmina. Estudos randomizados e controlados com fármacos dessa classe demonstraram benefícios sobre a função cognitiva e o estado funcional na DA, porém esses benefícios foram discretos⁷⁻¹¹. Revisões sistemáticas da base de dados Cochrane apresentaram benefícios discretos, porém estatisticamente significativos, da galantamina, da donepezila e da rivastigmina em pacientes com DA leve/moderada⁹⁻¹¹. Esses benefícios, no entanto, não se traduziram em melhora de desfechos, qualidade de vida ou taxa de institucionalização⁷⁻¹¹.

MEMANTINA

A memantina é um antagonista parcial do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que exerce efeito protetor sobre os neurônios corticais e do hipocampo ao limitar a excitação glutamatérgica prejudicial do receptor NMDA³.

Estudos clínicos randomizados e controlados com placebo mostraram, em geral, benefícios da memantina sobre a função cognitiva, o estado global e o estado funcional em pacientes com DA moderada/grave, embora tais benefícios tenham sido discretos¹²⁻¹⁷. Um desses estudos indicou menores pontuações de gravidade da demência e melhor pontuação de estado funcional nos pacientes com DA que receberam memantina (10 mg, 2x/dia) na comparação com aqueles que receberam placebo¹². Nesse estudo, um número maior de pacientes do grupo placebo abandonou o seguimento por efeitos adversos em relação ao grupo memantina¹² e, em geral, a memantina mostrou pouca associação com efeitos adversos¹²⁻¹⁷.

Uma revisão sistemática da base Cochrane demonstrou benefícios discretos, porém significativos, em seis meses com o uso da memantina em pacientes com demência moderada/grave, incluindo demência por DA¹⁷.

TERAPIA COMBINADA

Um número crescente de evidências mostra os benefícios do uso concomitante de memantina e inibidores da colinesterase em pacientes com demência moderada/grave, incluindo DA e

demência mista. Um estudo randomizado e controlado de 2014 mostrou melhora discreta, porém significativa, das pontuações relacionadas a função cognitiva, AVDs, desfechos globais e comportamento em pacientes com DA moderada/grave que receberam donepezila + memantina, em comparação com aqueles que receberam donepezila + placebo¹⁸. Muitos especialistas em demência tratam seus pacientes portadores de DA moderada/grave com memantina em associação a um inibidor da colinesterase, sendo esta uma terapia aceitável em razão da boa tolerabilidade proporcionada pela memantina³.

VITAMINA E

Existe a hipótese de que a vitamina E tenha efeito protetor sobre os neurônios corticais por suas propriedades antioxidantes nos pacientes com demência. Estudos randomizados e controlados sugeriram benefícios da vitamina E na DA leve/moderada^{18,26}.

Estatinas, anti-inflamatórios não esteroides, ginkgo biloba e ômega-3 também foram avaliados em estudos clínicos, porém não foram demonstrados benefícios dessas medicações nos pacientes com DA³.

TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS

A **tabela 2** mostra os benefícios das terapias não farmacológicas na DA, como exercícios físicos, atividades de lazer, programas de estimulação mental e terapia ocupacional^{5,19-28}.

Tabela 2 (Adaptada). Terapias não farmacológicas na doença de Alzheimer

Terapia	Demência	Evidências
ATIVIDADES DE LAZER (conforme as preferências do paciente)	Leve/moderada	Reduz os sintomas neuropsiquiátricos, melhora a capacidade funcional, retarda a perda de memória
PROGRAMAÇÃO DE ESTIMULAÇÃO MENTAL (ex.: quebra-cabeças, jogos com palavras, terapia de reminiscência/passado, jardinagem indoor, cozinhar)	Leve/moderada	Melhora a função cognitiva, a qualidade de vida e o bem-estar
TERAPIA OCUPACIONAL	Leve/moderada	Melhora a função cognitiva
EXERCÍCIOS FÍSICOS ESTRUTURADOS	Leve/moderada/importante	Melhora a função física, reduz os sintomas neuropsiquiátricos, retarda o declínio funcional

“Embora o tratamento da doença de Alzheimer, especialmente daqueles pacientes com doença moderada e grave, com memantina e inibidores da colinesterase ofereça benefícios apenas discretos, estes são importantes e relevantes em pacientes que apresentam limitações significativas nas atividades de vida diária e no estado funcional.”

Referências Bibliográficas: 1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. 2. American Geriatrics Society. Geriatrics Review Syllabus. 9th ed. New York: American Geriatrics Society; 2016. 3. Epperly T, Dunay MA. Pharmacologic and nonpharmacologic therapies for cognitive and functional symptoms. *Amer Fam Phys.* 2017;985(12):771-8. 4. Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer Report 2011: the benefits of early diagnosis and intervention. London: Alzheimer's Disease International; 2011. 5. Laver K, Dyer S, Whitehead C, Clemson L, Crotty M. Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010767. 6. Sheehan B. Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(6):349-58. 7. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT; Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998;50(1):136-45. 8. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 2004;363(9427):2105-15. 9. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD001190. 10. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD001191. 11. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001747. 12. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1333-41. 13. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, For-ette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke.* 2002;33(7):1834-9. 14. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(6):297-305. 15. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(3):317-24. 16. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; 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. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5(1):83-9. 17. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003154. 18. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA.* 2014;311(1):33-44. 19. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(15):2015-22. 20. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(2):158-65. 21. Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen ML, Tilvis RS, Savikko N, Kautiainen H, et al. Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173(10):894-901. 22. Kivipelto M, Solomon A, Ahiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). *Alzheimers Dement.* 2013 Nov;9(6):657-65. 23. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol.* 2010;67(1):71-9. 24. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD005562. 25. Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TB, Mesulam MM. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain.* 1998;121(pt 12):2249-57. 26. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1997;336(17):1216-22. 27. Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2009;89(4):369-82. 28. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Tijssen M, Dekker J, Hoefnagels WH, Rikkert MG. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;333(7580):1196.