



Celene Queiroz Pinheiro de Oliveira

CRMSP 94191

Curso de Medicina na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, conclusão Dez. 1998.

Residência Médica em Clínica Médica Geral no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, conclusão Jan. 2001.

Residência Médica em Geriatria e Gerontologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, conclusão Jan. 2003.

Especialista em Geriatria e Gerontologia pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia – SBBG, Set. 2003.

Membro da Associação da Academia Americana de Geriatria até Mar. 2014.

Presidente científica da ABRAZ-subregional Indaiatuba

Bibliografia:

1. Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
2. Dooneief G1, Marder K, Tang MX, Stern Y . The Clinical Dementia Rating scale: community-based validation of "profound" and "terminal" stages. *Neurology*, 1996 Jun;46(6):1746-9.
3. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. (1982). *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136–1139. doi:10.1176/ajp.139.9.1136
4. Vale, F. de A. C. do, Corrêa Neto, Y., Bertolucci, P. H. F., Machado, J. C. B., Silva, D. J. da, Allam, N., & Balthazar, M. L. F. (2011). Treatment of Alzheimer's disease in Brazil: II. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(3), 189–197. doi:10.1590/s1980-57642011dn05030006
5. Schneider, L. S. (2011). Treatment With Cholinesterase Inhibitors and Memantine of Patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Archives of Neurology*, 68(1), 58. doi:10.1001/archneuro.2010.343
6. Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., & Möbius, H. J. (2003). Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 348(14), 1333–1341. doi:10.1056/nejmoa013128
7. Winblad B1, Gauthier S, Aström D, Stender K.(2010). Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2010 Nov;14(9):770-4
8. Cummings, J. L., Schneider, E., Tariot, P. N., & Graham, S. M. (2006). Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*, 67(1), 57–63. doi:10.1212/01.wnl.0000223333.42368.f1
9. Ferris, S., Ihrl, R., Robert, P., Winblad, B., Gatz, G., Tennigkeit, F. & Gauthier, S. (2009). Treatment effects of Memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia*, 5(5), 369–374. doi:10.1016/j.jalz.2009.05.604
10. Kishi, T., Matsunaga, S., Oya, K., Nomura, I., Ikuta, T., & Iwata, N. (2017). Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(2), 401–425. doi:10.3233/jad-170424
11. Herrmann, N., & Gauthier, S. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *Canadian Medical Association Journal*, 179(12), 1279–1287. doi:10.1503/cmaj.070804

Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e a opinião dos autores.

Antes de prescrever qualquer medicamento/dermocosmético/nutracêutico eventualmente citado nesta publicação, deve ser consultada a bula emitida pelo fabricante.

0800 025 0110
sac@fqm.com.br

1600007516 – Janeiro 2019

Material destinado exclusivamente à classe médica

FQM FARMAS
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE
Uma divisão do GRUPO FQM.

Memantina: Um grande aliado no tratamento da Doença de Alzheimer

cientificamente 

Memantina: Um grande aliado no tratamento da Doença de Alzheimer

Epidemiologia

A Doença de Alzheimer é uma questão de saúde pública de grande importância e um dos grandes desafios do século XXI. Em dezembro de 2013, a reunião dos Ministros da Saúde do G8 indicou as demências, principalmente a doença de Alzheimer, como prioridade global com o objetivo de identificar cura ou terapia de modificação da doença até 2025. Àquela época o número de pessoas com esta condição estava ao redor de 44 milhões e as estimativas para 2050 é que deverá atingir 135 milhões. Em 2010 a OMS estimou os gastos, apenas naquele ano, de 440 bilhões de euros. O mais preocupante é que 62% dos pacientes com demência vivem em países de renda média ou baixa.

A memantina

A memantina é um dos 4 fármacos liberados para o tratamento da doença de Alzheimer no Brasil. As outras três drogas são da classe dos inibidores da acetilcolinesterase e são elas rivastigmina, donepezila e galantamina.

A memantina é um antagonista NMDA(N-metil-D-aspartato) com afinidade baixa a moderada, não competitiva e voltagem dependente que liga preferencialmente ao receptor NMDA operado por canais de cálcio. A memantina bloqueia os efeitos dos níveis patologicamente elevados de glutamato que levaria à disfunção neuronal. Ainda tem a função de suprarregular a expressão do receptor NMDA que só se ativa com intensa estimulação.

Progressão da doença de Alzheimer

A evolução da doença de Alzheimer tem sido revisitada se baseando na presença dos biomarcadores, mas na prática clínica continua sendo baseada em critérios clínicos que definem estádios.¹

A mais conhecida escala de estadiamento é a CDR (Clinical Dementia Rating).² Trata-se de uma escala que estadia a demência em 5 níveis, de acordo com sua gravidade: **CDR 0= Sem declínio cognitivo, CDR 0,5= Declínio questionável = CCL, CDR 1= Demência leve, CDR 2= Demência moderada, CDR 3= Demência grave**

Outra escala vastamente utilizada e que define melhor as fases mais avançadas é a GDS (Global Dementia Scale).³

ESCALA CDR	Nenhum 0	Questionável 0,5	Leve 1	Moderado 2	Grave 3
MEMÓRIA	Sem perda da memória, esquecimento discreto e inconsistente.	Esquecimento leve consistente, relembra parcialmente eventos. "Esquecimento benigno".	Perda moderada da memória, mais acentuada para eventos recentes. Interferência nas atividades da vida diária.	Perda grave da memória com retenção apenas de dados fortemente consolidados. Novos dados são rapidamente perdidos.	Perda grave da memória, apenas fragmentos permanecem.
ORIENTAÇÃO	Orientação plena	Orientação plena, exceto dificuldade branda com datas.	Dificuldade moderada com datas, orientado quanto ao "espaço" onde se realiza o exame, pode apresentar desorientação geográfica.	Dificuldade grave com datas, desorientação usual quanto ao tempo.	Orientação apenas em relação a pessoas.
JULGAMENTO & RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve problemas do dia a dia, incluindo atividades comerciais e financeiras. Capacidade de julgamento adequada quando comparada ao desempenho anterior.	Incapacidade leve para resolver problemas e identificar similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada no manejo de problemas, identificação de similaridades e diferenças, julgamento social usualmente preservado.	Enorme incapacidade para manejar problemas, similaridades e diferenças. Julgamento social comprometido.	Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas.
ASSUNTOS COMUNITÁRIOS	Funcionalmente independente do nível usual de trabalho, compras, atividades voluntárias e grupos sociais.	Leve incapacidade nestas atividades	Incapaz de funcionar independentemente nestas atividades, ainda que possa se engajar em algumas. Parece normal quando casualmente inspecionado.	Sem pretensão de manter funções independentes fora do domicílio. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora do domicílio.	Parece muito doente para ser levado para fora do domicílio.
IAR e PASSATEMPOS	Vida doméstica, passatempo e interesse intelectual bem mantidos.	Vida doméstica, passatempo e interesse intelectual levemente comprometidos.	Incapacidade leve, porém definitiva, para atividades do lar. Abandono de atividades mais difíceis e passatempos complicados. Outros interesses abandonados.	Somente as ações simples estão preservadas, interesse restrito.	Ausência de atividades significantes no domicílio
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz de manter autocuidados.	Plenamente capaz de manter autocuidados.	Necessita de "incentivo".	Requer assistência no vestuário, higiene e manejo de itens pessoais.	Requer muita ajuda no cuidado pessoal, incontinência frequente.

Manejo farmacológico

Com o avançar da doença de Alzheimer há uma progressiva diminuição da capacidade cognitiva e funcional, além dos distúrbios psicológicos e comportamentais que aumentam muito a sobrecarga do cuidador. Muitas vezes são as principais causas de institucionalização do paciente.

As drogas aprovadas têm benefício sintomático, sendo perdido ao longo da evolução. Algumas vezes se faz necessário a associação de medicações coadjuvantes como os antidepressivos e neurolepticos para controle dos sintomas comportamentais.

Como alternativa, podemos combinar inibidores da acetilcolinesterase (AChEI's) com a memantina.

A memantina deve ser evitada nas fases iniciais das demências. Ela não tem seu uso aprovado pela ANVISA para tratar Doença de

Alzheimer inicial pois estudos nacionais e internacionais demonstraram uma piora clínica seja isoladamente ou associado a Inibidores da acetilcolinestrase.^{4,5}

Já nas fases moderadas (CDR 2 ou GDS 5) e avançadas (CDR3 ou GDS 6 e 7) onde existe um maior comprometimento cognitivo e os sintomas comportamentais são mais exuberantes, o benefício do uso da memantina fica evidente.⁶

A terapêutica com memantina deve ser iniciada lentamente para evitar que se desencadeiem efeitos colaterais. A dose recomendada é de 20mg ao dia, mas deve ser iniciada seguindo o esquema abaixo:



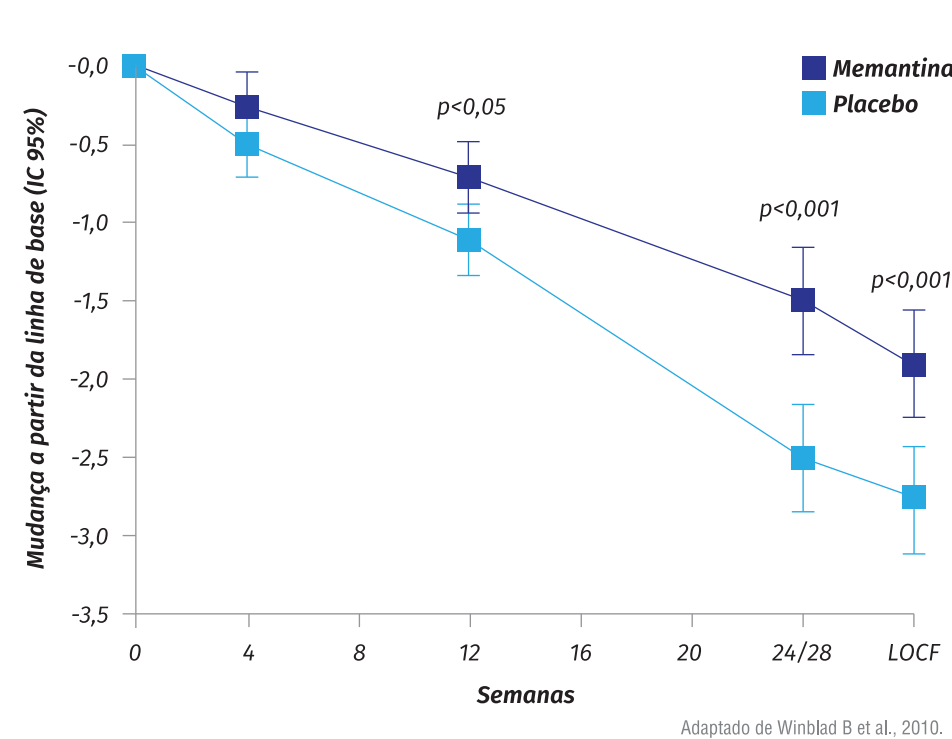
Terapia isolada ou combinada

Vários estudos vêm mostrando, ao longo dos anos, que o uso da memantina em pacientes em estado moderado a grave traz benefícios consistentes. Esses benefícios são mais evidentes no que diz respeito à funcionalidade. Em escalas que avaliam atividades de vida diária e atividades instrumentais de vida diária. Tais diferenças já começavam a ser notadas a partir da quarta semana, tendo efeitos progressivamente maiores até o final do estudo por volta de 24 a 28 semanas. Houve melhoras em atividades como caminhar, comer e até mesmo efeitos positivos sobre a linguagem mesmo nos indivíduos mais prejudicados.^{6,7} Também ficaram evidentes os benefícios com relação aos sintomas comportamentais.

Num estudo duplo cego de Cummings em 2006⁸ usando memantina 20mg ao dia por 24 semanas, comparando ao grupo placebo, já ficava evidente que em indivíduos com agitação e agressividade prévias, a memantina reduziu os sintomas. Naqueles em que não apresentavam tais sintomas, a introdução da memantina retardou o surgimento dos mesmos.

Mais recentemente, numa revisão sistemática e metanálise de julho de 2017 Matsunaga et. al analisou a eficácia da memantina isoladamente ou combinada a inibidores da acetilcolinesterase.¹⁰ Foram analisados 30 estudos totalizando 7.567 indivíduos. A memantina mostrou uma melhora de sintomas cognitivos e comportamentais comparada a placebo. Análise de sensibilidade em pacientes com demência moderada a grave a memantina foi superior no controle de sintomas comportamentais. Comparando AChEI isoladamente e memantina associada a AChEI, a associação, principalmente com a donepezila, mostrou segurança e significativa tendência à melhora de

Diagnóstico	Estágio	Sinais e sintomas
Sem declínio cognitivo	1	normal, sem evidência objetiva ou subjetiva de déficit cognitivo
Sem declínio cognitivo relacionado à idade	2	declínio cognitivo muito leve, considerado normal para idade
Declínio cognitivo leve	3	declínio cognitivo leve, com evidência objetiva de déficit cognitivo
Demência inicial	4	declínio cognitivo moderado, suficiente para preencher critérios operacionais para demência
Demência moderada	5	declínio cognitivo grave, no qual os déficits do paciente interferem com seu funcionamento independente
Demência moderadamente grave	6	declínio cognitivo grave, no qual os déficits observados interferem com as atividades básicas da vida diária
Demência grave	7	declínio muito grave, no qual os déficits observados interferem em todas as atividades da vida diária



sintomas cognitivos e comportamentais. Portanto, esta metanálise favorece o uso da memantina como droga de primeira linha para o tratamento da doença de Alzheimer pois beneficiou pacientes nas capacidades básicas e instrumentais, e possivelmente proporciona uma vida com mais interação e dignidade para paciente com DA moderada a grave.

Tratamento na fase avançada:

Um questionamento bastante frequente, tanto por parte de familiares quanto dos profissionais, é até quando temos benefícios em manter os tratamentos farmacológicos para os pacientes com doença de Alzheimer. Qual seria o momento em que estes já teriam seus benefícios questionáveis.



O tratamento poderá ser continuado até o benefício clínico não poder mais ser demonstrado. Não deveria ser suspenso simplesmente pelo fato do paciente ser institucionalizado. Mas naqueles pacientes restritos ao leito, não comunicativos, e que não possam mais realizar as atividades básicas da vida diária, podem ter usualmente suas medicações seguramente descontinuadas.¹¹

Conclusões

Manter o inibidor da acetilcolinesterase enquanto se inicia a memantina. A associação é segura e bem tolerada.

A associação é indicada para as fases moderada e grave.

Mantém mais tempo a autonomia, com melhora dos sintomas comportamentais, minimizando o uso de fármacos como antipsicóticos que sabidamente aumentam o risco cerebrovascular e têm muitos efeitos colaterais.

Apesar da falta de terapias modificadoras da doença, a ativa gestão da DA traz benefícios significativos.