

## **EFEITOS ADVERSOS DO USO DE MEMANTINA EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DA LITERATURA.**

Felipe Oliveira Barbosa <sup>1</sup>  
Gabriel Brandão de Assis <sup>2</sup>  
Lílian Valéria de Araújo <sup>3</sup>  
Mayra Joyce da Costa Pinheiro <sup>4</sup>  
Ana Janaína Jeanine Martins Lemos-Jordão <sup>5</sup>

### **Resumo**

O presente artigo visa apresentar um panorama da literatura a respeito dos efeitos adversos do uso de memantina na população idosa com Doença de Alzheimer (DA), tendo em vista o envelhecimento da população e sua estrita relação com a DA. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura feita através da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed com os mesmos descritores: Alzheimer, memantina e idosos. Desse modo, este trabalho tem como objetivo revisar na literatura os principais efeitos adversos provenientes do uso de Memantina em idosos com Doença de Alzheimer. Na BVS foram obtidos 288 resultados, após a filtragem foram selecionados 10 para leitura na íntegra, dos quais 6 compuseram a revisão, enquanto na PubMed foram obtidos 14 resultados, sendo 3 para leitura na íntegra e 1 compôs a revisão. Em nossa revisão sinais e sintomas colaterais à droga foram demonstrados, tais como arritmias decorrentes do alargamento de intervalo QT do eletrocardiograma (variável que mede o período de despolarização e repolarização do tecido ventricular miocárdico), possível dano ao endotélio da córnea, sugerindo cautela na administração, Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SSIHAD) e distúrbios motores. Outros efeitos colaterais comumente esperados em usuários de memantina são diarreia, vertigem, cefaleia, insônia, inquietação, excitação e astenia. Ainda são necessárias pesquisas que apontem melhores fármacos ou terapias com células tronco para o manuseio da DA, levando em consideração a alteração do curso da doença e a minimização de efeitos adversos dos tratamentos.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, Memantina, idosos

### **Introdução**

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno demencial que corresponde a um processo degenerativo do sistema nervoso central de etiologia multifatorial, elevadas morbidade e mortalidade e caracteriza-se por perda progressiva da capacidade cognitiva, levando, nos

---

<sup>1</sup>Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, [felipeoliveira321@gmail.com](mailto:felipeoliveira321@gmail.com);

<sup>2</sup>Graduando pelo Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [g.brandao.assis@gmail.com](mailto:g.brandao.assis@gmail.com);

<sup>3</sup>Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [lil.araujo97@gmail.com](mailto:lil.araujo97@gmail.com);

<sup>4</sup>Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, [mayra.joyce@gmail.com](mailto:mayra.joyce@gmail.com);

<sup>5</sup> Professor orientador: Doutora, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – UFCG, [janainajeanine@yahoo.com.br](mailto:janainajeanine@yahoo.com.br).

estágios mais avançados, a estados vegetativos e completa dependência de outros indivíduos. (NITRINI; CARAMELLI, 2008)

A prevalência da DA cresce com o avanço etário e acomete populações em todo o mundo. Estima-se que cerca de 47 milhões de pessoas são afetadas pela demência no mundo. Acredita-se que sua incidência dobra a cada 10 anos após os 60 anos, chegando a representar, aos 85 anos, uma incidência de 60-80 para cada 1000 indivíduos. Em números absolutos mulheres são mais acometidas que os homens, principalmente em idades mais avançadas, devido às diferenças na expectativa de vida. (KEENE, MONTINE e KULLER, 2018)

Devido à destruição de neurônios colinérgicos na doença de Alzheimer, as drogas anticolinesterásicas são amplamente usadas como tratamento sintomático, melhorando o prejuízo cognitivo e função global, sem, contudo, alterar o curso da doença (Rivastigmina, Galantamina e Donezepila). Já a Memantina é um antagonista não-competitivo do receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) do glutamato, que é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, particularmente em regiões associadas às funções cognitivas como a memória e linguagem, tais como o córtex temporal e o hipocampo (FORLENZA, 2005; PRESS, ALEXANDER, 2018).

Conforme esses mesmos autores, a Memantina atua na DA com uma proposta de neuroproteção. Isso porque o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório das regiões corticais e hipocampais, acreditando-se que seu excesso leva ao fenômeno da excitotoxicidade, propiciando (com o uso da Memantina) neuroproteção e melhora sintomática, apresentando benefícios em pacientes com DA moderada a severa, não havendo dúvidas do seu benefício. Além disso, apresenta menos efeitos colaterais que os anticolinesterásicos. Todavia, alguns pacientes podem não tolerar a droga, desencadeando efeitos cardiovasculares, endócrinos e motores, o que agravaria ainda mais a DA como um problema de saúde pública, sendo necessário seu reconhecimento, a fim de realizar retirada ou ajustes farmacológicos, objetivando minimizar iatrogenias.

Desse modo, este trabalho tem como objetivo revisar na literatura os principais efeitos adversos provenientes do uso de Memantina em idosos com Doença de Alzheimer.

## **Metodologia**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada no dia 16 e 17 de Maio de 2019 a partir da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando como descritores “alzheimer”

(título/resumo), “Memantina” (título/resumo), “idosos” (título/resumo), ambos conectados pelo operador booleano “AND”. Após a inserção desses descritores, foram adicionados os seguintes filtros: 1) Disponibilidade de texto completo, 2) Tipos de Estudo: relato de caso, estudo de coorte, estudos de casos e controles, 3) Estudos em humanos, 4) artigos publicados nos últimos 5 anos, 5) Idioma: inglês ou português. Os critérios de exclusão foram: artigos que fossem revisões de literatura e que não atendessem aos objetivos em questão.

A partir da PubMed também realizou-se busca, utilizando os mesmos descritores, porém em língua inglesa, a saber: “alzheimer” (título/resumo), “Memantine” (título/resumo), “elderly” (título/resumo) e obedecendo aos mesmo critérios acima.

## **Desenvolvimento**

A justificativa para o uso da memantina na DA é suportada por seus efeitos sobre a neurotransmissão glutamatérgica que, assim como a colinérgica, encontra-se disfuncional nessa patologia. O uso da memantina de maneira clínica e segura vem sendo demonstrado por meio de estudos clínicos controlados, partindo dos estudos conduzidos por Pantev *et al.* (1993).

É sabido que a absorção da memantina no trato gastrointestinal culmina com pico de disponibilidade sérica no intervalo entre três e oito horas, em média. São requeridas duas tomadas (10 mg) para completar a dose diária usual de 20 mg (PRESS; ALEXANDER, 2018). Sua eliminação fundamentalmente renal não interfere com enzimas do citocromo P450. Desta maneira, não são esperadas interações farmacocinéticas nesse nível molecular.

O tratamento da DA envolve estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares. O tratamento farmacológico da DA pode ser definido em quatro níveis: (1) terapêutica específica, que tem como objetivo reverter processos patofisiológicos que conduzem à morte neuronal e à demência; (2) abordagem profilática, que visa a retardar o início da demência ou prevenir declínio cognitivo adicional, uma vez deflagrado processo; (3) tratamento sintomático, que visa restaurar, ainda que parcial ou provisoriamente, as capacidades cognitivas, as habilidades funcionais e o comportamento dos pacientes portadores de demência; e (4) terapêutica complementar, que busca o tratamento das manifestações não-cognitivas da demência, tais como depressão, psicose, agitação psicomotora, agressividade e distúrbio do sono (FORLENZA, 2005).

Segundo o Ministério da Saúde o tratamento da DA deve ser multidisciplinar, envolvendo os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O

objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos. Cita-se o relatório técnico que sugere a atualização da memantina no tratamento de demência devido a DA, combinada aos inibidores da acetilcolinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) nos casos de doença moderada e o uso de memantina em monoterapia nos casos graves (BRASIL, 2013).

Nesse levantamento realizado pelo Ministério da saúde a Memantina é mencionada como capaz de reduzir a velocidade de progressão da doença, bem como melhorar da memória e a atenção do paciente.

O uso da Memantina na DA reside nos seus efeitos sobre a neurotransmissão glutamatérgica que, assim como a colinérgica, encontra-se alterada nessa doença. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, particularmente em regiões associadas às funções cognitivas, tais como o córtex temporal e o hipocampo.

A Memantina é um medicamento seguro e com menor número de reações adversas quando comparada a outras drogas usadas na terapêutica da DA, como os inibidores da colinesterase galantamina, donepezila e rivastigmina. Apresentando, portanto, um perfil de tolerabilidade maior. Age como sintomático, na melhora dos sintomas cognitivos e como neuroprotetor, atenuando os efeitos da excitotoxicidade mediada pelo neurotransmissor glutamato (PRESS, ALEXANDER. 2018).

Conforme Keene, Montine e Kuller (2018), a excitotoxicidade é um fenômeno produzido pela ação excessiva do glutamato nos receptores NMDA. Na DA o acúmulo de proteínas defeituosas em regiões do hipocampo pode levar a prejuízos no metabolismo neuronal, e consequente hiperestimulação da via glutamartérgica, ocasionando alterações na permeabilidade iônica da membrana plasmática neuronal e morte neuronal.

Acerca dos efeitos colaterais de tais drogas, a tontura parece ser o mais comum, no entanto, arritmias, endocrinopatias e alterações na sensopercepção também podem ocorrer. Discute-se acerca do início de tais sintomas e sua rápida identificação a fim de alterar posologia ou mesmo descontinuar o tratamento quando esses efeitos mostram-se intoleráveis. Discutindo-se a necessidade de vigilância quanto a efetividade da droga e possíveis iatrogenias. (PRESS; ALEXANDER. 2018)

## **Resultados e Discussão**

Foram encontrados, na BVS, 288 resultados, dos quais após aplicar filtros, reduziu-se para 11 fontes para leitura do título e resumo a fim de atender aos critérios de inclusão e exclusão. Desta forma, foram selecionados 10 artigos para leitura na íntegra, dos quais 6 compõem esta revisão.

Na PubMed foram obtidos 14 resultados para leitura do título e do resumo a fim de atender aos critérios. Assim, foram selecionados 3 artigos para leitura na íntegra, dos quais 1 compõe esta revisão.

Os dados dos artigos utilizados estão dispostos na tabela 1, em que há informações como autores, ano, terapêutica e reações adversas presentes.

**Tabela 1.** Identificação dos artigos, amostra, tipo de estudo, regime terapêutico e reação adversa descrita observados nos artigos desta revisão.

<b>AUTOR</b>	<b>n</b>	<b>TIPO</b>	<b>TERAPÊUTICA</b>	<b>REAÇÃO ADVERSA</b>
<b>Feng et al. (2015)</b>	1	Relato de caso	10mg/dia	Disfunção do endotélio da córnea.
<b>Öncel et al. (2015)</b>	1	Relato de caso	10mg/dia e 30mg/dia por 1 mês	SSIHAD.
<b>Safer, Doruk e Tasci (2015)</b>	1	Relato de caso	50mg/dia	Bradicinesia, disartria e rigidez muscular e articular.
<b>Takehara, Suzuki e Someya (2015)</b>	1	Relato de caso	20mg/dia	Alargamento do intervalo QT.
<b>Borges e Bonakdarpour (2016)</b>	1	Relato de caso	21mg/dia	Coréia e distonia.
<b>Kajitani et al. (2016)</b>	1	Relato de caso	20mg/dia	Alargamento do intervalo QT.
<b>San-Juan-Rodriguez et al. (2019)</b>	11809	Coorte	>20mg/dia	Alargamento do intervalo QT.

Fonte: dados da pesquisa em maio/2019 na BVS e PubMed em Maio de 2019 em Campina Grande-PB. Abreviaturas: n – amostra; Intervalo QT – parâmetro do exame eletrocardiograma que mede em milissegundos o período de tempo necessário para a despolarização e repolarização do tecido ventricular miocárdico; SSIHAD - Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético.

Dentre os sete artigos analisados, 6 foram relatos de caso de pacientes submetidos à terapêutica anti-alzheimer monoterapia ou combinada (alguns desses pacientes eram polimedicados e usavam, além de Memantina, drogas anticolinesterásicas ou ainda drogas para outras comorbidades) e 1 tratou-se de um estudo de coorte com duração de 8 anos com terapia



semelhante. Dos 7 resultados, 3 relataram alargamento do intervalo QT quando em doses iguais ou superiores a 20mg.

O intervalo QT é um parâmetro eletrocardiográfico que avalia o tempo necessário para que o tecido ventricular cardíaco seja despolarizado e repolarizado. Recebe esse nome, pois é composto das ondas Q, R, S e T do mesmo exame. Quando este intervalo é alargado (superior a 440ms), o tecido miocárdico torna-se susceptível a ondas de despolarização assíncronas, gerando arritmias cardíacas. Uma possível explicação para o alargamento do QT, conforme Claudio *et al* (2011) mediante o uso de Memantina, seria sua capacidade de bloquear os canais de potássio da célula cardíaca, isso geraria um atraso na repolarização e consequente arritmia.

Pacientes apresentaram alargamento do intervalo QT em vigência de terapêutica com Memantina, em média, no quinquagésimo dia de uso. De maneira peculiar, a sua retirada esteve relacionada ao retorno breve as condições eletrofisiológicas prévias. Dados demonstram prevalência de disfunções na condução cardíaca em esquemas terapêuticos a partir de 20mg (TAKEHARA; SUZUKI; SOMEYA, 2015; KAJITANI et al., 2016; SAN-JUAN-RODRIGUEZ et al., 2019).

Ainda em tal âmbito, fatores de risco para doenças vasculares, incluindo hipertensão, obesidade e diabetes, podem aumentar o risco de DA, particularmente quando estão presentes na meia-idade. Desta maneira, pacientes idosos frequentemente possuem diversos fatores de risco para alargamento do intervalo QT, sobretudo quando em uso da Memantina. Indiscutivelmente, a memantina deve ser administrada cuidadosamente nesta faixa etária. Além disso, a alternância entre diferentes formulações deste fármaco pode causar falha ao ajuste da dose, especialmente no ambiente ambulatorial e em certos níveis sociais, a menos que a mudança seja supervisionada e autorizada pelos profissionais de saúde (SAFER; DORUK; TASCI, 2015).

No relato de Takehara, Suzuki e Someya (2015) observou-se bradicinesia (lentificação dos movimentos), disartria (desarticulação da fala) e rigidez muscular e articular. Tal efeito pode ser devido a supressão generalizada do glutamato, principalmente a nível dos núcleos da base, região onde o neurotransmissor atua na execução dos movimentos. Todavia, vale lembrar que bradicinesia, disartria e rigidez muscular são também sintomas da própria DA, podendo ser um fator de confundimento.

Em relação ao relato de Borges e Bonakdarpour (2016) verificou-se a presença de coréia (execução de movimentos desordenados, involuntários e repetitivos) e distonia (alteração da contração e tônus musculares). Sintomas parecidos ocorrem na doença de Huntington, na qual

há envolvimento de vias glutamatérgicas, conforme Gil-Mohapel e Rego (2011), entretanto, não há indícios precisos, na literatura, de como isso ocorre.

Nos relatos de Feng *et al.* (2015) e Öncel *et al.* (2015), respectivamente encontrou-se dano ao endotélio da córnea e Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SSIHAD). Acerca do primeiro evento não encontrou-se explicação fisiopatológica que explicasse todo o dano endotelial. Em relação ao segundo, sabe-se que o glutamato participa de processos de regulação osmótica a nível de sistema nervoso central (ALVES, 2013). Entretanto, não há correlação clara a respeito disso. Podemos supor que uma hiponatremia poderia se instalar, levando ao aumento do hormônio antidiurético (ADH) ou ainda que um excesso de glutamato (proveniente de uma resposta contrarregulatória ao bloqueio da Memantina) atuasse no próprio hipotálamo, de modo a aumentar a secreção do ADH. Tais ideias carecem, contudo, de experimentação.

É importante destacar as publicações com relatos pioneiros de interações a nível corneano, bem como associações com quadros hiponatremicos (FENG *et al.*, 2015; ÖNCEL *et al.*, 2015). O diagnóstico da participação ativa da Memantina como base dos quadros supracitados foi realizado a partir da exclusão de outras etiologias, mesmo em terapêuticas divergentes das doses diárias usuais, evidenciando muitos questionamentos que carecem de estudos direcionados a sua resolução, principalmente no que diz respeito a relação dose e efeito, levando em consideração o metabolismo característico desta população etária.

Feng *et al.* (2015) sugerem que a Memantina pode ser tóxica para o endotélio da córnea a partir da otimização dos parâmetros corneanos, como densidade endotelial e espessura central, coincidentes a descontinuação da Memantina e sua correlação com a Amantadina, usualmente associada ao aparecimento de edema corneano bilateral, redução da densidade corneana e outras disfunções.

Os efeitos colaterais mais comumente relatados em pacientes recebendo Memantina são diarreia, tontura, cefaléia, insônia, inquietação, excitação e cansaço, parcialmente correlatadas pelas principais publicações analisadas neste estudo. Entretanto, são efeitos colaterais mais frequentes e, portanto, esperados (SAFER; DORUK; TASCI, 2015; BORGES; BONAKDARPOUR, 2016).

Dentre os mais frequentes, a tontura é o efeito colateral mais comum associado à memantina. Confusão e alucinações são relatadas como ocorrendo em baixa frequência, em contrapartida, evidencia-se que o uso de Memantina parece intensificar a agitação e os comportamentos delirantes em alguns pacientes com DA (PRESS; ALEXANDER, 2018).

Apesar de algumas questões não respondidas, os dados parecem promissores, porém os tratamentos, especialmente para aqueles com doença avançada, ainda permanecem restritos.

### **Considerações finais**

O estudo observou que as principais reações adversas com o uso de memantina forma: disfunção do endotélio da córnea, SSIHAD, bradicinesia, rigidez motora e articular, coréia disartria, distonia e alargamento do intervalo QT. Com isso, torna-se necessário intensificar a pesquisa para diminuir efeitos nocivos da terapêutica. Dentro desse estudo as alterações cardíacas foram as mais observadas. O Ministério da Saúde aponta que as complicações cardiovasculares já se estabeleceram como a principal causa de morte no mundo, associado ao fato de que as causas endócrinas estão entre as cinco principais causas de óbito ligadas a doenças.

Diante disso e do achado da revisão acerca da possibilidade da memantina como cardiotoxíco e disruptor endócrino, acredita-se que o exposto pode contribuir nos desfechos da terapêutica da DA, atentando-se para sinais clínicos de possível toxicidade pelo uso do medicamento. Há, também, necessidade de mais estudos relacionados à dose, afim de que se estabeleça o limiar entre a neuroproteção junto ao efeito adverso mínimo, pois tal como foi observado, a depender da posologia há variação nos sintomas. Tendo sempre como foco a otimização do tratamento e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Por fim, vale ressaltar que não houve conflito de interesse na pesquisa.

### **Referências**

ALVES, R. L. **Variação intraoperatória do sódio sérico e complicações neurológicas pós-operatórias em cirurgia cardíaca pediátrica.** 2013. 55 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Anestesiologia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2013.

BORGES, L.; BONAKDARPOUR, B. Memantine-induced chorea and dystonia. **Practical Neurology**, v. 17, n. 2, p. 133-134, 2016.

BRASIL, **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas** (Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013). **DOENÇA DE ALZHEIMER.** Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-de-alzheimer-livro-2013.pdf>> Acesso em: 30 de maio de 2019.

CLAUDIO, B. Q. et al. Impact of Psychotropic Drugs on QT Interval Dispersion in Adult Patients. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102 n. 5, p. 465-472, 2014. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140055>.



FENG, M. T. et al. Memantine-associated corneal endothelial dysfunction. **JAMA Ophthalmology**. v. 133, n. 10, p. 1218-1220, 2015.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo). **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.32, n.3, 2005.

GIL-MOHAPPEL, J. M.; REGO, A. C. Doença de Huntington: uma revisão dos aspectos fisiopatológicos. **Revista de Neurociências**, Coimbra, v. 4, n. 19, p.724-734, mar. 2011.

KAJITANI, K. et al. Memantine Exacerbates Corrected QT Interval Prolongation in Alzheimer Disease: A Case Report from an Unintentional Rechallenge. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 64, n. 1, p. 232-233, 2016.

KEENE, C. D.; MONTINE, T. J.; KULLER, L. H. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease [Internet]. **UpToDate**. 2018.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P. Demências. In: NITRINI, Ricardo; BACHESCHI, Luiz Alberto. **A Neurologia que todo Médico deve saber**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. Cap. 15. p. 323-334.

ÖNCEL, Ç. et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to excessive intake of memantine. **Neurological Sciences**, v. 36, n. 9, p. 1703-1704, 2015.

PANTEV, M.; RITTER, R.; GÖRTELMEYER, R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under Memantine treatment. **Zeitschrift für Gerontopsychologie und –psychiatrie**. v. 6, p. 103-17, 1993.

PRESS, D; ALEXANDER, M. Treatment of dementia. [Internet]. **UpToDate**, 2018.

SAFER, U.; DORUK, H.; TASCI, I. Memantine overdose in a non-demented older adult. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 15, n. 3, p. 383-383, 2015.

SAN-JUAN-RODRIGUEZ, A. et al. Association of Antidementia Therapies With Time to Skilled Nursing Facility Admission and Cardiovascular Events Among Elderly Adults With Alzheimer Disease. **JAMA network open**, v. 2, n. 3, p. e190213-e190213, 2019.

TAKEHARA, H.; SUZUKI, Y.; SOMEYA, T. QT prolongation associated with memantine in Alzheimer's disease. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 69, n. 4, p. 239-240, 2014.