



# Os Efeitos da Amantadina como Terapia Adjuvante aos Antipsicóticos no Tratamento da Esquizofrenia: Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-Cego, Controlado com Placebo.

Eduarda Dias da Rosa<sup>1,2</sup>; Clarissa Severino Gama<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Graduação em Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS  
<sup>2</sup> Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA)  
<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, UFRGS



XXVII SIC  
Salão de Iniciação Científica

## INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença mental altamente debilitante que prejudica o funcionamento mental e social. Essa complexa doença é considerada uma síndrome cujos sintomas podem ser divididos em dois grandes grupos: positivos (incluem alucinações, percepções irreais de audição, delírios, entre outros) e negativos (aparentam uma diminuição ou perda de funções mentais, como por exemplo, embotamento afetivo e falta de motivação), além dos pacientes apresentarem déficit em vários domínios cognitivos.

A etiologia da esquizofrenia ainda continua incerta, mas muito já se conhece sobre a sua fisiopatologia. A hipótese de hiperfunção dopaminérgica ainda é a mais aceita, porém limitações nessa teoria levaram a investigação de alterações nas funções glutamatérgicas, por este ser o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, estando relacionado com mecanismos de neurodegeneração e com a gênese da psicose. A maioria das hipóteses glutamatérgicas estão relacionadas à hipofunção dos receptores tipo NMDA (rNMDA), que são essenciais para a plasticidade neuronal, incluindo sinaptogênese e excitotoxicidade.

Amantadina foi inicialmente descoberta como medicamento antiviral, mas é reconhecida também por sua ação antiparkinsoniana. Apesar do seu mecanismo de ação exato não ser totalmente esclarecido, vários estudos demonstram que este fármaco tem papel modulador do sistema monoaminérgico, que leva ao aumento da liberação de dopamina no hipocampo e amígdala. Sabe-se que a amantadina não age diretamente sobre os receptores de dopamina, e sim é um antagonista não competitivo dos rNMDA. Ou seja, age facilitando a liberação de dopamina, bloqueia a recaptção de dopamina e inibe a ativação da microglia e neuroinflamação, desempenhando um papel neuroprotetor frente ao dano excitotóxico induzido pelo glutamato

## OBJETIVO

Verificar se a amantadina quando usada como terapia adjuvante aos antipsicóticos, em pacientes esquizofrênicos, interfere nos sintomas negativos e positivos e nos níveis séricos dos biomarcadores relacionados com a esquizofrenia.

## MÉTODOS

Foram selecionados para o estudo 20 pacientes com idade entre 18 e 45 anos, incluindo, de maneira consecutiva, indivíduos portadores do Diagnóstico de Esquizofrenia pelos critérios DSM-IV. Estes foram randomizados em um ensaio clínico duplo-cego controlado com placebo. A avaliação destes pacientes foi realizada ao longo de 12 semanas, sendo aplicada a escala BPRS e o sangue venoso periférico coletado para análises bioquímicas. Foram avaliados níveis séricos de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), quimiocinas (CCL11 e CCL24), acetilcolinesterase (AChE), Glutathione Peroxidase (GPx), Glutathione Redutase (GR), Glutathione S-Transferase (GS-T), Conteúdo de Proteínas Carboniladas (PCC) e Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS). A análise estatística foi realizada utilizando *General Linear Model*, para controlar o efeito do tratamento nos sintomas. Teste-T de Student e Mann-Whitney para variáveis descritivas. Foram considerados significativos  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Tabela 1. Características sociodemográficas.

Característica		Média ± DP
Sexo (F/M)	5/15	-
Idade	21/38 <sup>&amp;</sup>	27.80 ± 5.05
Anos estudo	3/13 <sup>&amp;</sup>	8.40 ± 3.13
IMC	19/42 <sup>&amp;</sup>	27.25 ± 6.04 <sup>#</sup>
Tabagismo Atual (S/N)	7/13	11.35 ± 19.56 <sup>^</sup>
Etnia (Branco/Não branco)	11/8 <sup>*</sup>	-
Amantina/Placebo	9/11	-
Idade diagnóstico	14/35 <sup>&amp;</sup>	22.85 ± 6.02
Idade primeiro episódio	14/35 <sup>&amp;</sup>	22.30 ± 6.04
Uso Clozapina (S/N)	0/20	-
Tempo de doença (<10anos)	20	-
FAST		38.55 ± 13.41

DP, desvio padrão; F, feminino; M, masculino; S, sim; N, não; FAST, Functioning Assessment Short Test; \* n=19; # n=18; & mínimo/máximo; ^ Cigarros por dia.

O tratamento adjuvante com amantadina apresentou uma redução significativa nos sintomas de psicopatologia geral da escala BPRS ( $p < 0,001$ ) e nos sintomas negativos ( $p = 0,015$ ), mas o mesmo não se aplica para os sintomas positivos ( $p = 0,198$ ).

Tabela 2. Avaliação dos sintomas, segunda escala BPRS, nas doze semanas de tratamento.

		Média ± DP					Pillai's Trace	
		T0	T2	T4	T8	T12	F	P
BPRSPos.	Placebo	3,63 ± 4,31	7,27 ± 4,71	7,45 ± 5,12	7,09 ± 5,35	7,00 ± 4,75	1,719	0,198
		7,44 ± 4,53	7,78 ± 3,38	4,56 ± 2,96	6,00 ± 4,69	4,89 ± 3,33		
	Amantadina	9,27 ± 4,60	7,27 ± 4,71	7,45 ± 5,12	7,09 ± 5,35	7,00 ± 4,75		
		8,00 ± 3,60	7,77 ± 3,38	4,55 ± 2,96	6,00 ± 4,69	4,88 ± 3,33		
BPRSNeg.	Placebo	21,54 ± 7,77	17,09 ± 9,66	18,00 ± 14,81	16,45 ± 12,87	16,54 ± 9,56	4,358	0,015*
		27,33 ± 7,48	21,77 ± 8,65	12,00 ± 6,12	13,44 ± 5,96	12,00 ± 7,61		
	Amantadina	9,27 ± 4,60	7,27 ± 4,71	7,45 ± 5,12	7,09 ± 5,35	7,00 ± 4,75		
		8,00 ± 3,60	7,77 ± 3,38	4,55 ± 2,96	6,00 ± 4,69	4,88 ± 3,33		
BPRSTot.	Placebo	21,54 ± 7,77	17,09 ± 9,66	18,00 ± 14,81	16,45 ± 12,87	16,54 ± 9,56	22,632	0,000*
	Amantadina	27,33 ± 7,48	21,77 ± 8,65	12,00 ± 6,12	13,44 ± 5,96	12,00 ± 7,61		

DP, desvio padrão; Pillai's trace, teste multivariado; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale : BPRSPos., sintomas positivos; BPRSNeg., sintomas negativos; BPRSTot., sintomas de psicopatologia geral; T0, baseline; T2, duas semanas; T4, quatro semanas; T8, oito semanas; T12, doze semanas; \* $p < 0,05$ .

Não houve alteração significativa dos parâmetros séricos avaliados, exceto o índice de proteínas carboniladas ( $p = 0,020$ ).

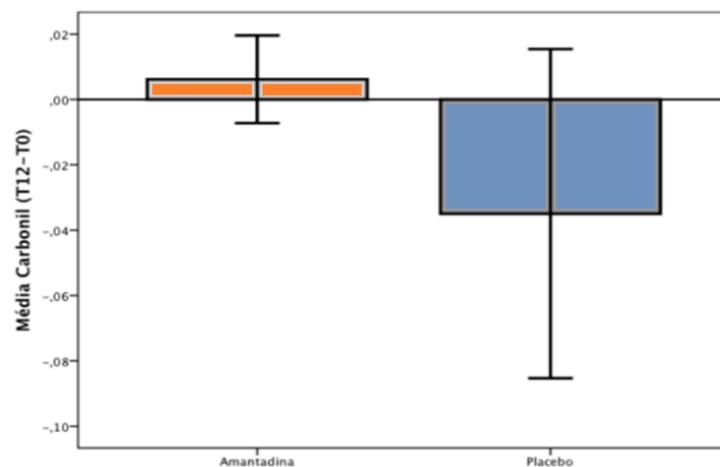


Figura 1. Índice de proteínas carboniladas no grupo tratado com amantadina e no grupo controle;  $p < 0,05$ ; Teste t não paramétrico : Mann-Whitney.

## CONCLUSÃO

Os dados sugerem o papel da amantadina na atenuação dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, com base no aumento da concentração de dopamina na via mesocortical, característica da hipofuncionalidade na doença. Além de propor a contribuição deste fármaco para o aumento da oxidação proteica nos pacientes devido ao aumento da concentração de dopamina. Contudo mais estudos com um maior tempo de seguimento são necessários para determinar a eficácia da amantadina, seu papel a longo prazo no tratamento adjuvante aos antipsicóticos, bem como a dosagem mais eficaz e duração do tratamento na esquizofrenia.

## APOIO



Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: PSQUIATRIA