



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR
PLACEBO, PARA AVALIAR O EFEITO DA MEMANTINA COMO TERAPIA
ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE PACIENTES
COM ESQUIZOFRENIA EM USO DE CLOZAPINA**

David Freitas de Lucena

Orientadora: Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, 2009

"If the doors of perception were cleansed everything would appear to man as it is: Infinite.
For man has closed himself up, till he sees all things through narrow chinks of his cavern."

William Blake

Para todos os pacientes, por uma vida com menos sofrimento.

AGRADECIMENTOS

À Clarissa Gama, minha orientadora, por ter confiado no meu trabalho e por toda sua dedicação na importante arte de transmitir o Conhecimento.

À João Mairton Pereira de Lucena, meu pai, pelo exemplo constante de Simplicidade, Sabedoria e dedicação à Medicina.

À Valeria Freitas de Lucena, minha mãe, por todos os seus conselhos e por ter doado, de coração, boa parte da sua vida para criação dos seus filhos.

À Paulo Belmonte Abreu, pela oportunidade de trabalhar em sua equipe, por todos os ensinamentos e amizade.

À Maria Inês Lobato, por todos os conselhos.

À Adson, Igor e Marcel, meus irmãos, pelo companheirismo e paciência comigo.

À Tia Vlândia por todo apoio, amizade e momentos de alegria.

À Brisa Simões, por todo cuidado na análise estatística e convivência amistosa.

Aos amigos Everton, Fabio, Edgar, Marco Antônio, Pianca, Fabian, Tati Valverde, Tati Loufer, Vanessa, Massuda, Maikon, Ed e aos velhos amigos; Hermes, Nego Pantaleon, Humberto, Salgado e Teixeira pela amizade sincera (mesmo a distância)

À M. Gabriel, por ter me mostrado; nos momentos mais incertos, o caminho no qual eu devo prosseguir.

A todos, meu profundo agradecimento.

SUMÁRIO

1. Resumo/Abstract
2. Introdução
3. Fundamentação Teórica
4. Referências Bibliográficas
5. Objetivos
6. Metodologia
7. Aspectos Éticos
8. Artigo
9. Considerações Finais
10. Anexos

LISTA DE ABREVIACOES

ANOVA	análise de variância
BPRS	do inglês <i>Brief Psychiatry Rating Scale</i>
BDNF	do inglês brain-derived neurotrophic factor
CAT	catalase
CGI	do inglês <i>Clinical Global Impression</i>
DA	dopamina
DNA	do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i> - ácido desoxirribo nucléico
DSM-IV	do inglês, <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> - manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais, 4 ^a . ed
ERO	espécies reativas do oxignio
SAS	do inglês <i>Extrapyramidal Symptoms by the Simpson-Angus Scale</i>
MMSE	do inglês <i>Mini-Mental State Exam</i>
NMDA	do inglês <i>N-methyl-D-aspartic acid</i> .
NO	xido nítrico
RL	radicais livres

1. RESUMO/ABSTRACT

A desregulação glutamatérgica parece ter uma importante participação na neurofisiopatologia da esquizofrenia, principalmente através da disfunção do receptor NMDA. A Memantina, uma droga aprovada pelo FDA para o tratamento da doença de Alzheimer de grau moderado a severo age como um antagonista fraco e não seletivo dos receptores NMDA. O objetivo deste estudo é examinar a eficácia da memantina como tratamento adjuvante à clozapina em pacientes com esquizofrenia refratária.

Métodos: Em ensaio randomizado duplo cego controlado com placebo, pacientes com esquizofrenia refratária segundo os critérios do DSM-IV foram alocados aleatoriamente de março de 2005 à fevereiro de 2008 para receber 20mg/dia de memantina (n=10) ou placebo (n=11) juntamente com o tratamento padrão de clozapina. O desfecho principal analisado foi o escore total da *Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS)*, e suas subdivisões de sintomas positivos e sintomas negativos. Medidas secundárias observadas foram feitas através das escalas: *Clinical Global Impression (CGI)*, *cognition assessed by the Mini-Mental State Exam (MMSE)*, e *Extrapyramidal Symptoms by the Simpson-Angus Scale (SAS)*.

Resultados: Vinte e um participantes concluíram o estudo, e foram incluídos na análise estatística. Foi observado melhora significativa ($p < 0.01$) na pontuação total da BPRS e suas subescalas de sintomas positivos [ES -1.38], sintomas negativos [ES -3.33], além da CGI [ES 1.56] e MMSE. Não foram observadas alterações na escala de sintomas extrapiramidais.

Conclusões: A memantina como terapia adjuvante ao tratamento com clozapina em pacientes com esquizofrenia refratária está associada com melhora nos sintomas positivos e negativos. Estudos que repliquem estes dados em amostras maiores e com diferentes populações são necessários para confirmar e ampliar nossos resultados. (Trial Register, clinicaltrials.gov, NCT00757978).

ABSTRACT

Background: Glutamate deregulation may be involved in the neuropathology of schizophrenia, mainly through N-methyl-d-aspartate receptor (NMDA) dysfunction. Memantine, a drug approved by the FDA for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease acts as weak non-selective NMDA receptor antagonist. The aim of this study was to examine the efficacy of memantine as an adjunctive treatment to clozapine in patients with refractory schizophrenia.

Methods: In this double-blind, placebo-controlled study, outpatients with refractory schizophrenia according DSM-IV clinical criteria were randomized from March, 2005 to February, 2008, to receive either 20 mg/day memantine (n=10) or placebo (n=11), in addition to clozapine, for 12 weeks. The primary outcome measure was the total score on the Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS), and its subscales of positive and negative symptoms. Secondary outcomes were global severity of disease as measured by the Clinical Global Impression (CGI), cognition assessed by the Mini-Mental State Exam (MMSE), and extrapyramidal symptoms by the Simpson-Angus Scale (SAS).

Results: Twenty-one participants completed the study, and were used in the analysis. Significant improvement ($p < 0.01$) on the total BPRS score, its subscales of positive [effect size (ES) -1.38] and negative symptoms (ES -3.33), the CGI (ES size 1.56) and MMSE were observed with memantine as compared with placebo. No significant changes in extrapyramidal symptoms were observed.

Conclusions: Memantine add-on to clozapine therapy was associated with improvement in negative and positive symptoms in refractory schizophrenia patients (Trial Register, clinicaltrials.gov, NCT00757978).

2. INTRODUÇÃO

Apesar de ser uma entidade nosológica há mais de um século, a esquizofrenia permanece como a mais grave e desafiante patologia mental, na qual o tratamento muitas vezes se mostra apenas uma medida paliativa. Deste a introdução dos primeiros antipsicóticos, pouca mudança houve em termos efetivos para resolução desta patologia. Define-se como uma doença mental crônica, caracterizada por distorções do pensamento, delírios bizarros, alterações na sensopercepção, déficits cognitivos e respostas emocionais inadequadas, que podem levar o paciente a algum grau de deterioração e a uma significativa mudança na qualidade de vida. O grau de sofrimento destes indivíduos nos leva a uma profunda reflexão sobre os paradigmas e os limites dos nossos processos mentais mais obscuros e gera mudanças em toda rede social destes pacientes. Critérios diagnósticos claros baseados em características fenomenológicas são apresentados no DSM IV (APA, 1994).

A esquizofrenia é uma doença que atinge de 1% até 4% da população (Sartorius et al, 1986; Jablensky et al, 1987), considerando todo seu espectro de sintomas (CID-10), e que se caracteriza por ser grave e produzir, inexoravelmente, comprometimento do funcionamento cognitivo do indivíduo. Costuma ocorrer no final da adolescência e início da vida adulta, afetando ambos os sexos. A patologia tende a interferir no desempenho escolar e profissional destes pacientes, que terão dificuldades de ingressar na universidade e até de concluir seus estudos básicos, além de impedimentos em assumir posições de trabalho que exijam maior responsabilidade. Como resultado, o status sócio-econômico destes pacientes é reduzido. O indivíduo, na maioria das vezes, torna-se incapaz de gerenciar sua vida e constitui, então um ônus para sua rede social e para o estado (Üstün, 1999).

No momento, não é possível prevenir a esquizofrenia. Dessa forma, o foco comum é o tratamento e a reabilitação do paciente. A farmacoterapia tem provado ser o ponto chave na terapêutica da esquizofrenia. Embora não curativas, as drogas antipsicóticas se estabeleceram como o tratamento primário para todos os estágios da doença. Possibilitam uma redução no tempo de hospitalização e a possibilidade de manutenção dos pacientes por mais tempo em seus lares (Marder et al., 1991).

Mais de 25% de todos os pacientes se mantêm refratários ao tratamento com antipsicóticos clássicos (Davis, 1980; Haring et al., 1990). Mesmo com a alta frequência de sintomas persistentes em pacientes esquizofrênicos, poucos tratamentos alternativos têm surgido como auxílio efetivo. A Clozapina atraiu a atenção mundial em decorrência de suas distintas características que aparecem para marcá-la como droga antipsicótica atípica (Lieberman et al., 1989):

- Maior melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia e particularmente os negativos, por mecanismos ainda pouco elucidados (Gray, 2009);
- Causa apenas efeitos adversos agudos mínimos e/ou retarda os efeitos adversos extrapiramidais;
- Não aumenta os níveis de prolactina durante administração repetida.

Estas características que contribuem muito para o seu perfil atípico são efeitos benéficos em uma população de pacientes resistentes ao tratamento com antipsicóticos clássicos como é definido por (Kane et al. 1988) bem como a melhora dos sintomas negativos (Kane & Mayerhoff, 1989; Meltzer, 1992).

A clozapina trouxe uma melhora marcante nos sintomas negativos da esquizofrenia. Entretanto, muitos pacientes permanecem refratários à remissão destes sintomas, mesmo sob uso de dose máxima de clozapina, fato que piora muito a qualidade de vida e a deterioração psicossocial destes.

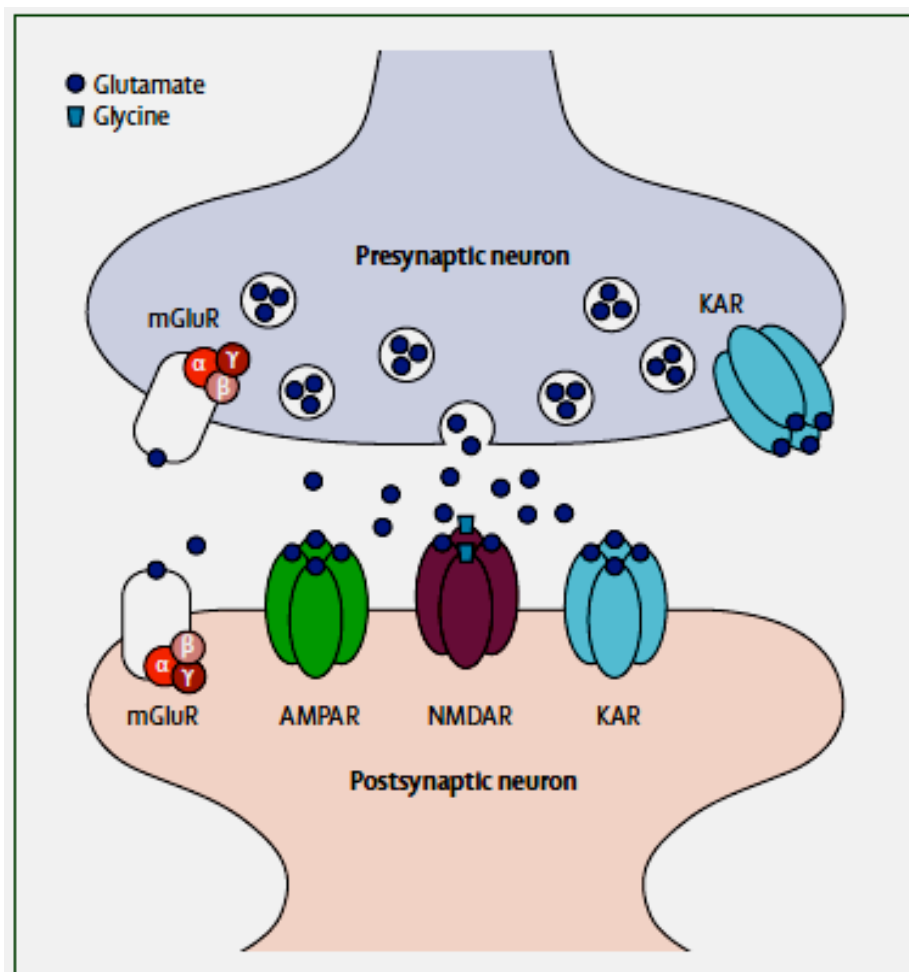
Apesar de todo o conhecimento biomédico atual, não existe tratamento efetivo para estes pacientes ultra-refrários que permanecem com níveis de sintomas incompatíveis com uma vida digna. Doravante, a pesquisa de novas medicações que possam melhorar a psicopatologia destes indivíduos é campo pouco explorado e constitui uma linha de pesquisa emergente. Este movimento ganhou força com o acúmulo de evidências que apontam a desregulação glutamatérgica com um ponto chave para a sintomatologia esquizofreniforme, principalmente com relação aos sintomas negativos da doença: autismo, ambivalência, embotamento do humor/afeto e afrouxamento dos processos cognitivos.

A memantina, como veremos a seguir, surge neste paradigma como uma potencial nova medicação para o tratamento destes pacientes .

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Estados hiper-glutamatérgicos foram inicialmente implicados na fisiopatologia da esquizofrenia (Bressan & Pilowsky, 2003). O excesso de glutamato causaria excitação nos receptores NMDA, que são uma classe de receptores glutamatérgicos (Figura 1A e 1B), permitindo um fluxo excessivo de cálcio, principalmente, mas também de outros íons para dentro dos neurônios por longos períodos. Este influxo iônico excessivo aumenta o estresse oxidativo intracelular, com a ativação de cascatas enzimáticas que podem causar peroxidação lipídica nos neurônios, sendo possível progredir para morte neuronal (Figura 1C). Os esquizofrênicos apresentam maior peroxidação lipídica do que indivíduos sem esquizofrenia, conforme evidenciado em estudos prévios do nosso grupo (Gama et al, 2006; 2008a; 2008b; Kunz et al., 2008).

Observe abaixo e na pagina posterior, figura 1A.



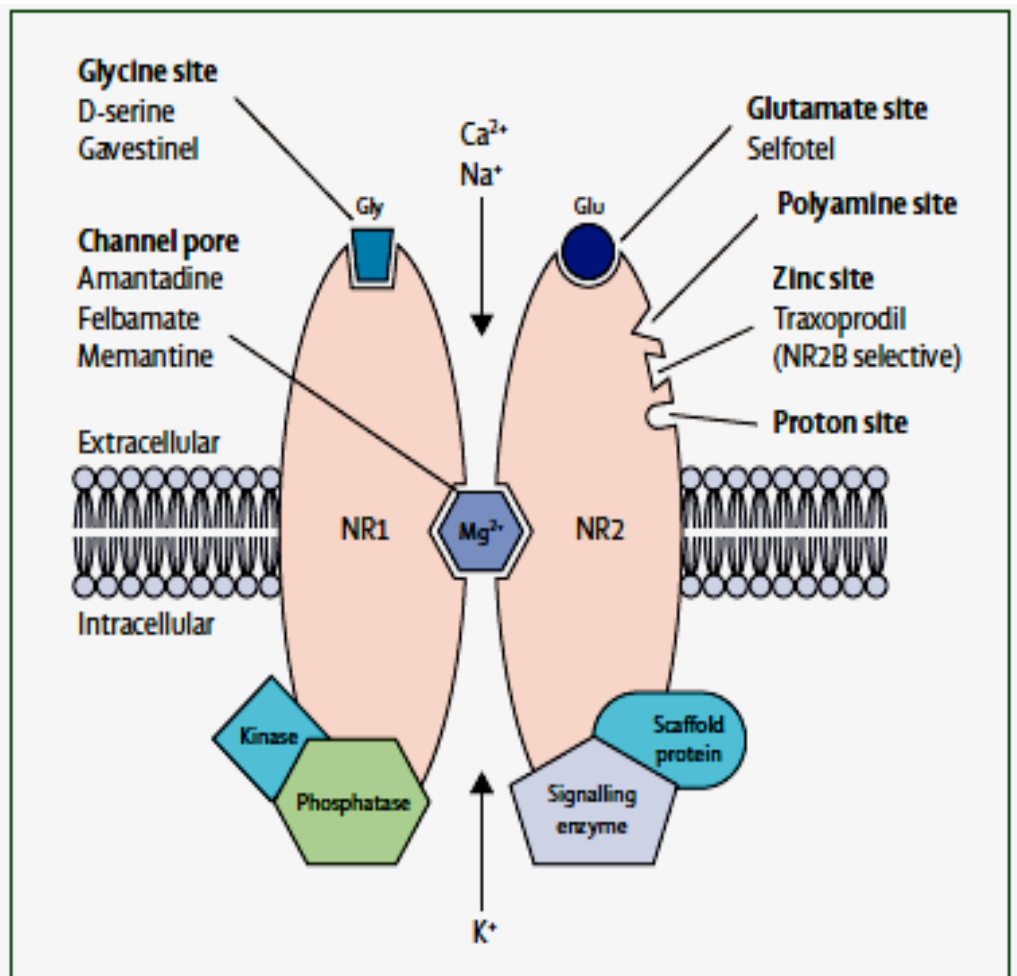


FIGURA 1A.

Na página anterior: Fenda sináptica de um neurônio glutamatérgico evidenciando os receptores NMDA, AMPA, Kainato e os Metabotrópicos. Na figura desta página, temos o possível sitio de ação da memantina e sua inter-relação com outros neurotransmissores. Há forte evidencia que o sistema glutamatérgico está desregulado nos estados esquizofreniformes, sendo responsável por vários sintomas desta doença.

Adaptado de Kalia et al, *Lancet Neurol* 2008; 7: 742–55

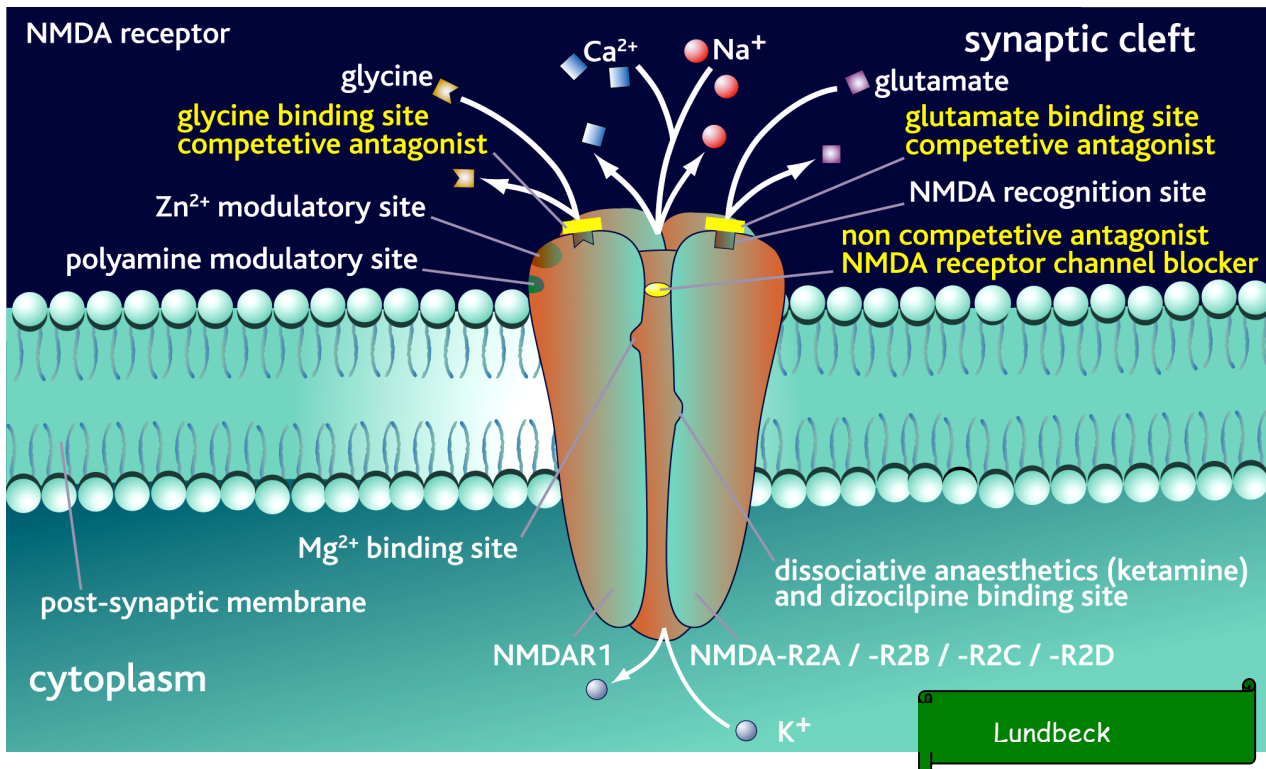


FIGURA 1B.

Aqui observamos em aumento o receptor NMDA e a íntima relação com seus sítios modulatórios: em destaque Glicina, Zinco, Magnésio e Glutamato. A memantina tem capacidade de se ligar no sítio modulatório do Magnésio, exercendo propriedades semelhantes a este cátion sendo esta características a chave de sua ação farmacológica.

Adaptado com permissão de The Lundbeck Institute CVR-nr. 56759913- De Lucena et al .© Copyright 2002- 2005 All Rights Reserved.

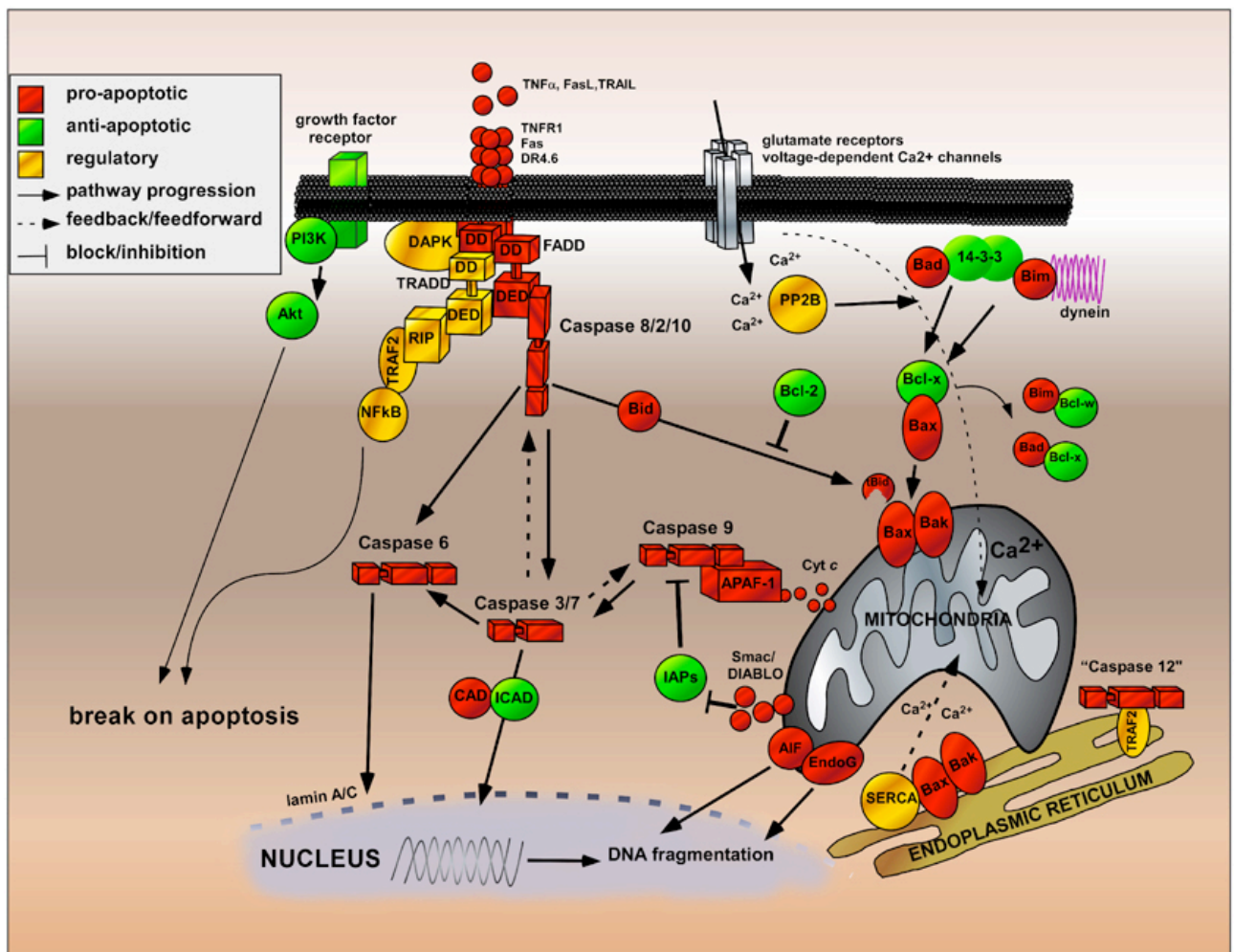


Figura 1C. Principais vias de apoptose ativadas pelo glutamato. A morte celular é desencadeada após exposição prolongada ao glutamato. O aumento de cálcio intracelular (Ca^{2+}), pode levar diretamente a disfunção mitocondrial ou ativar as fosfatases ligadas ao cálcio (por exemplo, PP2B, calcineurina), que libera Bad 14-3-3 levando a ativação de Bax na mitocôndria. Por sua vez, citocromo c é liberado e se liga a APAF-1, disparando a caspase-9. Alternativamente, ativação do receptor apoptótico leva à formação de um 'Death inducing signaling complex' (DISC) e produção de caspase-8. Ambos os caminhos convergem para as caspases, que promoverão danos de proteínas estruturais.

Adaptado com licença de **Apoptosis Pathways** - David C Henshall and Roger P Simon *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* ISSN:0271-678X EISSN: 1559-7016 © 2009 International Society for Cerebral Blood Flow & Metabolism

No entanto, o glutamato parece estar implicado em outros sintomas esquizofreniformes e isto vem sendo demonstrado através do aparecimento de quadros psicóticos floridos após uso de inibidores potentes dos receptores NMDA, como ketamina e MK-801. Outras evidências mostram também que o tratamento crônico com estes inibidores (ketamina e MK-801) em ratos e cobaias leva a danos cognitivos, anatômicos e fisiopatológicos semelhantes aos encontrados em pacientes esquizofrênicos (Kenji, 2007; Krystal, 2005).

O tratamento crônico com clozapina é capaz de reverter boa parte destes sintomas, sendo este fato de extrema relevância, por ajudar a sustentar a hipótese de que a clozapina poderia potencializar a ação de fármacos como a memantina, através de uma intrigante interação com receptores glutamatérgicos. (Gray, 2009). Recentemente tem sido evidenciada a existência de uma fina e complexa regulação entre os sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, gabaérgico e serotoninérgico (Lewis et al, 2009; Lewis et al, 2006). Deste modo, o modelo do estado hiper glutamatérgico isoladamente se mostra insuficiente para explicar a miríade de sintomas encontrados em indivíduos com esquizofrenia (Figura 2).

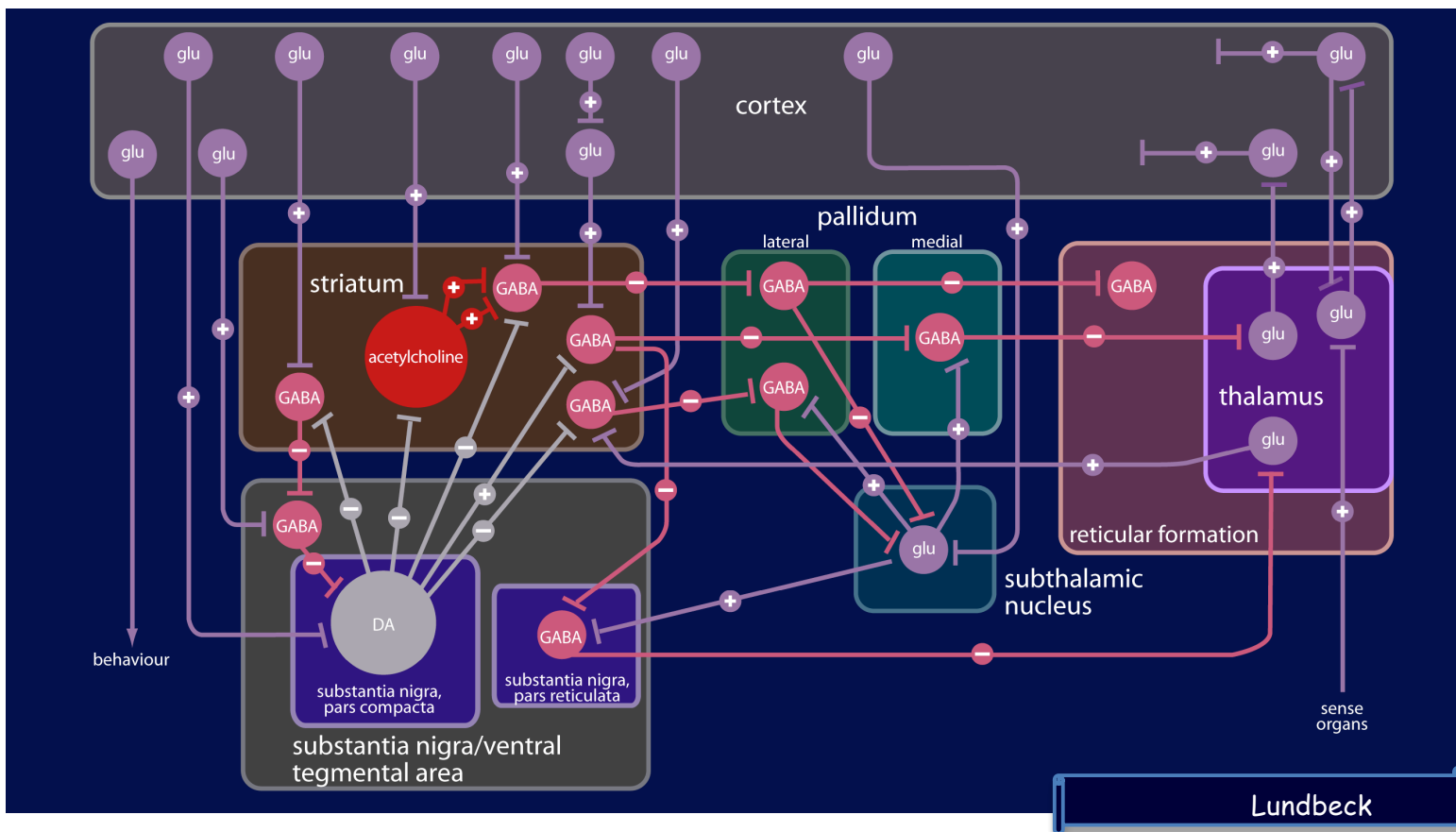


Figura 2
Aqui podemos observar a complexa relação entre os diversos sistemas de neurotransmissores potencialmente implicados nos sintomas esquizofreniformes. Ressaltamos as vias glutamatérgicas e suas inúmeras projeções regulatórias nos demais tratos: gabaérgico, colinérgico e dopaminérgico.

Adaptado com permissão de The Lundbeck Institute. CVR-nr. 56759913- De Lucena et al . © Copyright 2002-2005 All Rights Reserved.

3.1 MEMANTINA

A memantina é um antagonista do receptor NMDA voltagem-dependente, não competitivo e com afinidade moderada. Bloqueia os efeitos de níveis tônicos patologicamente elevados de glutamato, que podem levar à disfunção neuronal por mecanismo de excitotoxicidade (Lipton, 2004). É aprovada pelo FDA para uso na Doença de Alzheimer, na qual há evidência de melhora em áreas tais como função, cognição e resposta global, melhorando a capacidade dos pacientes de realizarem as atividades diárias, mantendo um grau de independência e reduzindo a carga dos cuidadores (Areosa et al., 2005).

Em revisão recente (Zdanysb, 2008) sobre esta intrigante medicação, foi aventado que a mesma possui utilidade para o tratamento de síndromes catatônicas, depressão maior, transtorno obsessivo-compulsivo, obesidade, abuso de álcool, além de esquizofrenia e outras demências. A memantina, deste modo, possuiria atividade antidepressiva, podendo contribuir para aumento de neurotrofinas cerebrais, principalmente BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Através do aumento de neurotrofinas pode ajudar a estabilizar a membrana neuronal, diminuindo o estresse oxidativo que ocorre ativamente em pacientes esquizofrênicos e, conseqüentemente diminuindo a morte neuronal por apoptose. Foram mostradas evidências que a memantina seria capaz também de aumentar o tônus monoaminérgico através do acréscimo de dopamina, noradrenalina e serotonina em áreas cerebrais chaves (trato cortico hipocampal, trato orbitofrontal) para os pacientes esquizofrênicos, através de seu mecanismo peculiar de antagonista fraco/agonista parcial dos receptores NMDA e sua capacidade teórica de agir em outros sistemas monoaminérgicos (Carroll BT, 2007). O

glutamato, sendo o principal neurotransmissor excitatório cerebral, apresenta importante papel na formação de novas memórias, na cognição e no aprendizado formal. Está também implicado em algumas doenças neurodegenerativas e traumáticas como demência de Alzheimer, demência parkinsoniana, acidentes vasculares cerebrais e traumas cranioencefálicos, sendo que a memantina poderia trazer benefícios clínicos para o tratamento destas patologias (Zdanysb, 2008). O mecanismo de ação, nestes casos aconteceria através de modulação concomitante de receptores glutamatérgicos metabotrópicos (GLUTm) e envolveria células gliais (Figura 3).

Deste modo, procuramos maiores evidências que possam dar suporte a estas hipóteses, como veremos a seguir:

A) A memantina vem sendo utilizado em diversos estados catatônicos e síndromes do espectro com benefício considerável. Catatonia é uma síndrome comum a vários distúrbios neuropsiquiátricos e pode surgir a partir de hipoatividade em receptores GABA-A, hipoatividade em receptores dopaminérgicos (D2) e, possivelmente, hiperatividade de receptores glutamatérgicos ionotrópicos - NMDA (Carroll et al, 2005). A memantina tem sido relatada como eficaz no tratamento para a catatonia em casos selecionados, e provavelmente medeia a melhora de sinais e sintomas do espectro catatônico através de complexa regulação envolvendo vias glutamatérgicas e dopaminérgicas.

B) Os dados dos campos da genética, neuroimagem, estudos em animais, juntamente com os relatos de casos e pequenos ensaios clínicos, apontam para um papel da disfunção glutamatérgica na fisiopatologia do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Aboujaoude (2009) relatou o primeiro ensaio aberto para testar a hipótese de que a memantina, em tratamento adjuvante ao esquema medicamentoso tradicional, resultaria

em uma redução clinicamente significativa nos sintomas em adultos com TOC resistente ao tratamento.

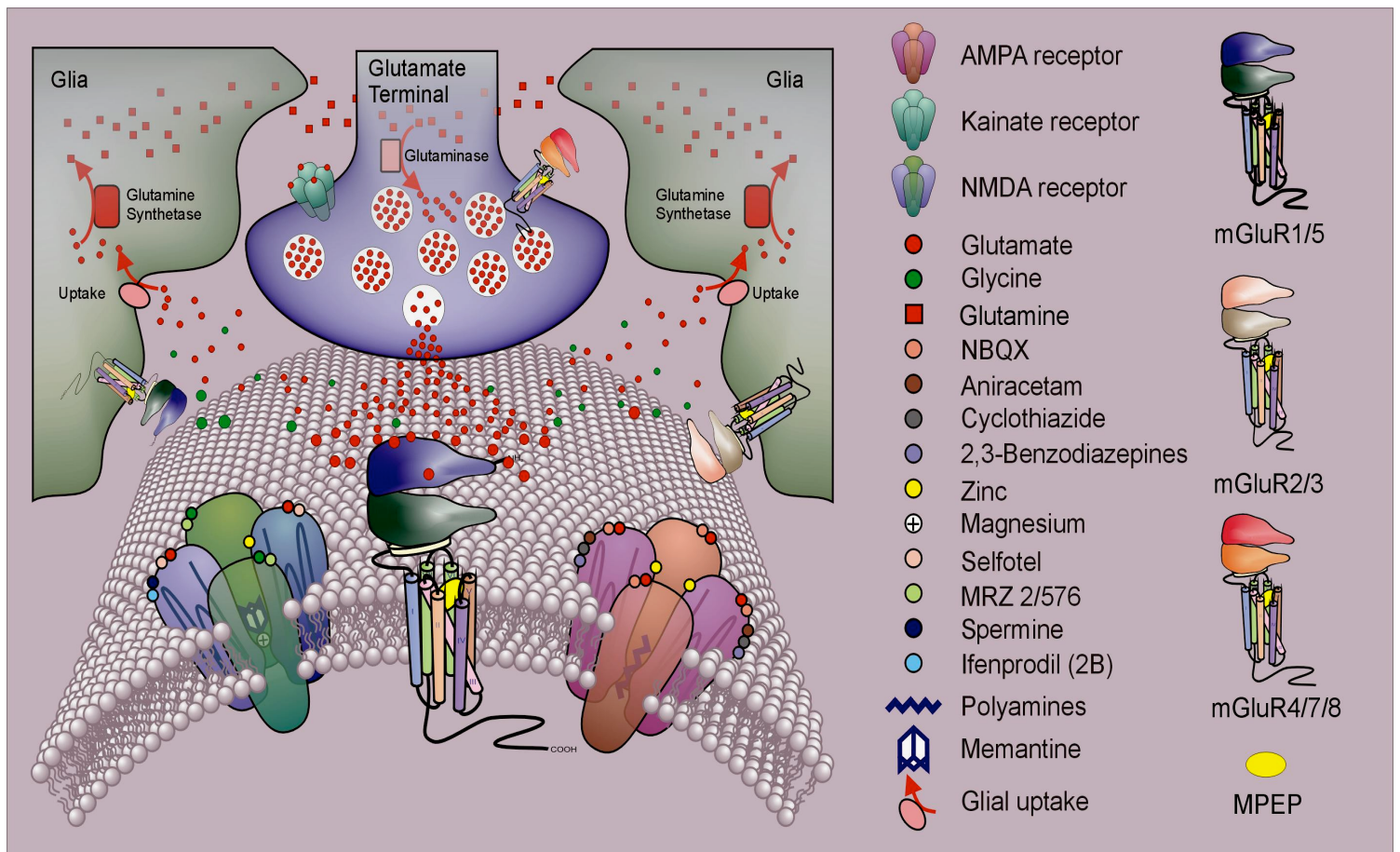


Figura 3. Podemos perceber a íntima relação entre os receptores ionotrópicos e metabotrópicos glutamatérgicos. Nossa hipótese é que alterações nos receptores NMDA ocasionadas pelo uso da memantina, levariam a uma nova configuração desta complexa rede de receptores. A clozapina desempenha um papel fundamental nesta nova configuração, pois agiria de forma sinérgica junta à memantina. Novos estudos são necessários para elucidar este possível mecanismo de ação.

Adaptado com permissão de The Lundbeck Institute CVR-nr. 56759913- De Lucena et al. ©Copyright 2002-2005 All Rights Reserved.

C) O consumo excessivo de alimentos altamente palatáveis pode contribuir para o ganho de peso, principalmente em pacientes esquizofrênicos em uso de antipsicóticos atípicos. Portanto, medicamentos que suprimem seletivamente a compulsão por comer este tipo de alimentos seriam úteis na prática clínica. Deste modo, Bisaga (2008) comparou os efeitos da memantina a dexfenfluramina em babuínos com sobrepeso. Foi observado que o pré-tratamento com dexfenfluramina ou memantina diminuiu o comportamento compulsivo de busca por doces, chegando-se a conclusão que a memantina pode ser um agente promissor para o tratamento de compulsão alimentar e obesidade. Do mesmo modo, Brennan (2008) encontrou resultados semelhantes e promissores do uso de memantina para o tratamento da compulsão em humanos, porém, sem observar mudanças significativas no IMC (índice de massa corporal) dos pacientes estudados. No entanto, o tamanho relativamente pequeno da amostra (n=9), foi uma das principais limitações do estudo.

D) Muhonen (2008), conduziu um estudo para avaliar possíveis novos tratamentos para o transtorno depressivo maior em pacientes com comorbidade de dependência do álcool, sendo escolhida a memantina como medicação de teste, comparada com o escitalopram, um ISRS (inibidor seletivo da recaptação de serotonina) com eficácia comprovada para tratamento de depressão maior. Ambos os tratamentos reduziram significativamente o nível basal de depressão e ansiedade. Não houve diferença significativa entre os grupos memantina e escitalopram. Esses dados fornecem elementos novos para a segurança e eficácia da memantina como tratamento para transtorno depressivo maior em pacientes com comorbidade de dependência do álcool (Muhonen et al, 2008).

E) A memantina também foi utilizada com sucesso para o tratamento de pacientes com

depressão grave com sintomas catatônicos (Munoz et al, 2008).

F) Em um estudo aberto (Krivoy et al, 2008) foi associado o uso de memantina à clozapina, em pacientes cronicamente tratados com este antipsicótico. Houve melhora significativa dos sintomas negativos destes pacientes, associado a uma melhor qualidade de vida. No entanto, um ensaio duplo cego randomizado (Lieberman et al, 2009) também utilizando memantina como terapia adjuvante aos antipsicóticos, porém em pacientes polimedicados e com uso aleatório de neurolepticos, não encontrou benefício do uso da memantina. No entanto, evidências falam a favor do sinergismo entre o tratamento crônico com clozapina e o uso adjuvante da memantina. A clozapina poderia criar um ambiente único e particular para uma boa resposta dos pacientes com esquizofrenia à esta associação. Neste cenário previamente modificado pelos mecanismos glutamatérgicos da clozapina, o inibidor NMDA memantina poderia exercer efeitos terapêuticos mais robustos.

Em suma, estas evidências sugerem um importante papel do sistema glutamatérgico em diversas patologias neuropsiquiátricas e desta forma, o uso da memantina se mostra como uma alternativa viável e inovadora. Baseado nos resultados de relatos de casos (Gama et al., 2005; Thomas, 2005a), em revisão sistemática da literatura (Thomas, 2005b), de evidências prévias de benefício de tratamento adjuvante (Krivoy et al, 2008) e por sua ação antagonista dos receptores NMDA, a memantina pode ser útil como terapia adjuvante no tratamento da esquizofrenia, principalmente dos sintomas negativos.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aboujaoude, Barry JJ, Gamel N. Memantine Augmentation in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: An Open-Label Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Feb; 29 (1) :51-5

Altman DG et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-94.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition. Washington, DC, 1994.

Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003154.

Bisaga A, Danysz W, Foltin RW. Antagonism of glutamatergic NMDA and mGluR5 receptors decreases consumption of food in baboon model of binge-eating disorder *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Nov; 18 (11) :794-802.

Brennan PA, Roberts JL, Fogarty KV, Reynolds KA, Jonas JM, Hudson JI. Memantine for binge eating disorder treatment: an open-label, prospective trial *Int J Eat Disord*. 2008 Sep; 41 (6) :520-6.

Bressan RA, Pilowsky LS. The Glutamatergic Hypothesis of Schizophrenia. Rev Bras Psiquiatr 2003; 25(3):177-183.

Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, N Ahuja, WW McDaniel, Kraus MF, Spiegel DR, Franco KN, Pozuelo L, Muñoz C. Review of Adjunctive Glutamate Antagonist Therapy in the Treatment of Catatonic Syndromes J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007 Fall; 19 (4) :406-12.

Davis BD. Frontiers of the biological sciences. Science 1980;209:78-89.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98.

Gama CS, Berk M, Andreazza AC, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu P. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor and thiobarbituric acid reactive substances in chronically medicated schizophrenic patients: a positive correlation. Rev Bras Psiquiatr. 2008a Dec;30(4):337-40.

Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Lobato MI, Berk M, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu PS. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males. Neurosci Lett. 2008b Mar15;433:270-3.

Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Kapczinski F, Silva Belmonte-de-Abreu P. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in

schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 May;30(3):512-5.

Gray L, Van Den Buuse M, Scarr E, Dean B. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2009), 12, 45–60. Clozapine reverses schizophrenia-related behaviours in the metabotropic glutamate receptor 5 knockout mouse: association with N-methyl-D-aspartic acid receptor up-regulation.

Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health 1976: 218-222.

Haring C, Fleischhacker W, Schett P, Humpel C, Barnas C, Saria A. Influence of patient related variables on clozapine plasma levels. *A J Psychiatry* 1990;147:1471-5.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clorazil Collaborative Study Group. Clozapine for the Treatment Resistant Schizophrenic: A Double-Blind Comparison with Clorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:789-796.

Kane JM, Mayerhoff D. Do negative symptoms respond to pharmacological treatment? *Br J Psychiatry Suppl* 1989;7:115-8.

Kay Sr, Fiszbein A, Opler LA. Positive and Negative Scale Symptoms for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 3: 261-276.

Kenji Maeda, Haruhiko Sugino, Tsuyoushi Hirose, Hisashi Kitagawa. Clozapine prevents a decrease in neurogenesis in mice repeatedly treated with pencyclidine. *J Pharmacological Sciences* 103, 299 – 308, 2007.

Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, Belmonte-de-Abreu PS, Berk M, Kapczinski F. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych*. 2008 Oct 1;32(7):1677-81.

Lewis DA, Sweet RA. Schizophrenia from a neural circuitry perspective: advancing toward rational pharmacological therapies. *J Clin Invest*. 2009 Apr;119(4):706-16.

Lewis DA, Gonzalez-Burgos G. Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. *Nat Med*. 2006 Sep;12(9):1016-22.

Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989;50:329-38.

Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, Gage A. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Memantine as Adjunctive Treatment in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2008, In Press.

Jablensky A, Sartorius N, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, Day R. Incidence worldwide of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1987 Sep;151:408-9.

Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol.* 2005;5(1):5.

Krystal JH, Perry EB Jr, Gueorguieva R, Belger A, Madonick SH, Abi-Dargham A, Cooper TB, Macdougall L, Abi-Saab W, D'Souza DC. Comparative and interactive human psychopharmacologic effects of ketamine and amphetamine: implications for glutamatergic and dopaminergic model psychoses and cognitive function. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(9):985-94.

Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellinger N, Zemishlany Z, Fischel T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(2):117-21

Lipton SA. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *J Alzheimers Dis* 2004; 6(6 Suppl):S61-74.

Marder SR, Mintz J, Van Putten T, Lebell M, Wirshing WC, Johnston-Cronk K. Early prediction of relapse in schizophrenia: an application of receiver operating characteristic (ROC) methods. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:79-82.

Meltzer H. *Novel Antipsychotic Drugs* 1992. Raven Press 1:1-13.

Muhonen LH, Lönnqvist J, Juva K, Alho H. Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder predictors for the outcomes with

memantine and escitalopram medication. *J Clin Psychiatry*. 2008 mar; 69 (3) :392

Munoz C, Yulan N, Achaval V, Appiani F, Carroll BT. Memantine in major depression with catatonic featur *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008 Winter;20(1):119-20.

Romano F, Elkis H. Tradução e Adaptação de um Instrumento de Avaliação Psicopatológica das Psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica [article in Portuguese]. Versão Ancorada (BPRS-A). *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 1996;45:43-49.

Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, Day R. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med*. 1986 Nov;16(4):909-28.

Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 212 (suppl):11-14.

Thomas C. Memantine and catatonic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005a;162(3):626.

Thomas C. Memantine and catatonic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162(3):626.

Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a sysremic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005b; 72:225-234.

Üstün TB. The global burden of mental disorders. *American Journal of Public Health*, 1999;89(9), 1315-1318.

5. OBJETIVOS

Objetivo Geral

O objetivo deste estudo é verificar se a memantina quando usada como terapia adjuvante a clozapina melhora os sintomas positivos, negativos e cognitivos de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia.

Objetivos específicos

- Verificar se pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, em uso de clozapina, apresentam modificação dos sintomas negativos quando a memantina é usada como terapia adjuvante a clozapina.
- Verificar se pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, em uso de clozapina, apresentam modificação dos sintomas positivos quando a memantina é usada como terapia adjuvante a clozapina.
- Verificar se pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, em uso de clozapina, apresentam modificação dos sintomas de psicopatologia geral quando a memantina é usada como terapia adjuvante a clozapina.
- Verificar se pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, em uso de clozapina, apresentam modificação dos sintomas cognitivos quando a memantina é usada como terapia adjuvante a clozapina.
- Verificar se pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, em uso de clozapina, apresentam modificação dos sintomas extrapiramidais quando a memantina é usada como terapia adjuvante a clozapina.

6. METODOLOGIA

Delineamento

Este é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparado com placebo. Onde foi comparada a memantina ao placebo como terapia adjuvante a clozapina no tratamento da esquizofrenia.

Definição da amostra:

Todos os sujeitos tinham entre 18 e 50 anos (para reduzir as chances de haver doenças neurológicas não relacionadas com o estudo e cuja prevalência aumenta com a idade). Foram incluídos, de maneira consecutiva, indivíduos portadores do Diagnóstico de Esquizofrenia pelos critérios DSM-IV (APA, 1994); atendidos no Ambulatório de Esquizofrenia do HCPA e em uso de clozapina. Foi aplicada a escala BPRS (Brief Psychiatry Rating Scale) (Romano e Elkis, 1996); somente foram incluídos sujeitos que apresentavam pontuação maior ou igual a 04 na sessão para sintomas negativos (itens 6, 9, 13 e 16).

Foram excluídos do estudo os seguintes pacientes:

- História de epilepsia precedendo o diagnóstico de Esquizofrenia;
- História de Tumor cerebral;
- Presença de doença grave hepática, renal ou cardíaca;
- Psicose alcoólica ou tóxica;
- História de dependência/abuso de substâncias psicoativas;
- Situação potencial de gravidez e (ou) lactação;

- Outros diagnósticos psiquiátricos (aferidos através do Check-list do DSM IV);
- Ter sorologia positiva para o vírus HIV;
- Ter AIDS.

Foram estabelecidos estes critérios de exclusão para diminuir o potencial de viéses da amostra, bem como salvaguardar pacientes gravemente enfermos, ou gestantes de efeitos colaterais que pudessem colocar em risco a vida destes indivíduos durante a realização deste ensaio clínico. Os pacientes e os familiares foram informados do que consistia o estudo, seus riscos, características de funcionamento e, somente entraram no estudo após assinar termo de consentimento pós-informação (anexo).

Condução do estudo:

Os sujeitos selecionados foram randomizados com base em uma tabela de números aleatórios para receber memantina ou placebo. Um integrante do estudo não fez parte da avaliação das escalas e nem na distribuição da medicação, teve um papel de administrador e foi o único a ter conhecimento do que cada paciente estava usando. Nem o paciente, nem o médico avaliador tiveram conhecimento se as cápsulas dispensadas eram placebo ou memantina, ambas eram idênticas.

Os pacientes foram avaliados ao longo de 12 semanas. A clozapina foi mantida conforme uso prévio. Ao iniciar o estudo (T0) foi aplicada as Escalas BPRS, SAS (Simpson Angus Scale for Assesment of Extrapiramidal Symptoms) (Janno et al, 2005), MMS (Mini-mental state) (Folstein et al, 1975) e CGI (Clinical global impression) (Guy, 1976). Após, foi iniciada memantina ou placebo em cápsulas de 5mg por dia com o

incremento de 5mg a cada sete dias até atingir 20mg por dia. A partir da quarta semana, os pacientes usaram cápsulas de memantina 10mg ou placebo duas vezes ao dia. Houve avaliação com as escalas BPRS, SAS, MMS e CGI na quarta (T4), oitava (T8) e décima segunda semanas (T12).

7. ARTIGO CIENTÍFICO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NO JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY

Manuscript J08-M04935R Decision Letter

Monday, February 23, 2009 1:58 PM

From:

"jclinpsych@psychiatrist.com" <jclinpsych@psychiatrist.com>

To:

csgama@yahoo.com

Dear Prof. Gama:

RE: J08-M04935R

Improvement of schizophrenia negative and positive symptoms with memantine as add-on therapy to clozapine

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in The Journal of Clinical Psychiatry. I am forwarding it to our publisher, Physicians Postgraduate Press, for final editing.

At this time, it has been taking six to nine months turn around time for publication after acceptance. Their office will contact you about a month before your article is published. <http://www.psychiatrist.com>

Congratulations to you and your co-authors!

Thank you.

Sincerely,

Alan J. Gelenberg, MD

Editor-in-Chief

The Journal of Clinical Psychiatry

Improvement of schizophrenia negative and positive symptoms: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine

David De Lucena^{1,2,3}, Brisa Fernandes^{1,2,3,4,8}, Michael Berk^{5,6,7,8}, Seetal Dodd⁵, Dalton W. Medeiros³, Mariana Pedrini³, Mauricio Kunz^{1,2,4}, Fabiano Gomes^{1,2,4}, Larriany Giglio^{1,2,4}, Maria Inês Lobato^{1,3}, Paulo Belmonte-de-Abreu^{1,2,3,8}, Clarissa S. Gama^{1,2,3,4,8}

Affiliations:

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

² Laboratory of Molecular Psychiatry, Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

³ Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

⁴ Bipolar Disorders Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

⁵ Department of Clinical and Biomedical Sciences: Barwon Health, University of Melbourne, PO Box 281, Geelong VIC 3220, Australia

⁶ Orygen Research Centre, Parkville VIC 3052, Australia

⁷ Mental Health Research Institute, Parkville VIC 3052, Australia

⁸ INCT Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

Keywords: memantine, schizophrenia, refractory symptoms, clozapine, randomized clinical trial

Corresponding author and contact for re-print requests:

Prof. Clarissa S Gama

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Laboratório de Psiquiatria Molecular

Rua Ramiro Barcelos, 2350

90035 003, Porto Alegre, RS, Brazil

Tel: +55 51 21018845 Fax +55 51 21018846

Email: csgama@yahoo.com

ABSTRACT

Background: Glutamate deregulation may be involved in the neuropathology of schizophrenia, mainly through N-methyl-d-aspartate receptor (NMDA) dysfunction. Memantine, a drug approved by the FDA for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease acts as weak non-selective NMDA receptor antagonist. The aim of this study was to examine the efficacy of memantine as an adjunctive treatment to clozapine in patients with refractory schizophrenia.

Methods: In this double-blind, placebo-controlled study, outpatients with refractory schizophrenia according DSM-IV clinical criteria were randomized from March, 2005 to February, 2008, to receive either 20 mg/day memantine (n=10) or placebo (n=11), in addition to clozapine, for 12 weeks. The primary outcome measure was the total score on the Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS), and its subscales of positive and negative symptoms. Secondary outcomes were global severity of disease as measured by the Clinical Global Impression (CGI), cognition assessed by the Mini-Mental State Exam (MMSE), and extrapyramidal symptoms by the Simpson-Angus Scale (SAS).

Results: Twenty-one participants completed the study, and were used in the analysis. Significant improvement ($p<0.01$) on the total BPRS score, its subscales of positive [effect size (ES) -1.38] and negative symptoms (ES -3.33), the CGI (ES size 1.56) and MMSE were observed with memantine as compared with placebo. No significant changes in extrapyramidal symptoms were observed.

Conclusions: Memantine add-on to clozapine therapy was associated with improvement in negative and positive symptoms in refractory schizophrenia patients (Trial Register, clinicaltrials.gov, NCT00757978).

INTRODUCTION

Schizophrenia (SZ) is a highly debilitating¹ and multifaceted illness with positive, negative and cognitive symptom domains. Standard treatments predominantly assist positive symptoms, and may not adequately relieve other symptoms, particularly negative symptoms. Negative symptoms are a major contributor to functional impairment² and conventional treatments are of limited benefit.³ Clozapine, an atypical antipsychotic that is formally indicated for patients with schizophrenia whose symptoms are refractory to the other neuroleptics,⁴ has a pharmacological profile that shows results against positive and negative symptoms of SZ. It seems to lack the cognitive side effects that are often seen with other psychoactive drugs, and is able to increase the ability of the person to react to their environment and thereby fosters social rehabilitation. Nevertheless, about one third of patients treated with clozapine still present significant residual symptoms, especially negative symptoms.⁵ Adjunctive treatment, including antipsychotics, lamotrigine, antidepressants and N-acetyl cysteine have been used to control negative symptoms.⁶⁻¹⁰

It has been suggested that glutamate deregulation may be involved in the neuropathology of SZ, mainly through N-methyl-d-aspartate receptor (NMDA) dysfunction. Memantine, a drug approved by the FDA for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease that acts as weak non-selective NMDA receptor antagonist, has been used off-label for various psychiatric disorders.¹¹⁻¹⁴ Our group has reported a case-series of memantine as adjunctive therapy to antipsychotic therapy, that improved the negative symptoms of schizophrenia¹⁵ and Krivoy et al.¹⁶ reported improvement in negative symptoms in an open-label study of add-on therapy. A recent randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to atypical antipsychotics, in a non-

treatment resistant cohort, failed to show improvement in positive and negative symptoms.¹⁷

We hypothesized that memantine, as an adjunct to clozapine, in a treatment-resistant sample, may be effective for the treatment of negative symptoms of SZ. The need for improved therapeutic strategies that more effectively treat this domain of symptoms remains critical.

METHODS AND MATERIALS

This study was a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of memantine or placebo as adjunctive treatment to clozapine. The trial was registered with the Clinical Trials US National Institutes of Health Registry (NCT00757978).

The sample consisted of adult outpatients with SZ in the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil, aged between 18 to 65 years, and on clozapine treatment over the last 10 years for refractory SZ, with partial remission of negative symptoms. The sample had a mean age of 34.67 ± 9.04 years (\pm standard deviation), and the length of illness was 17.80 ± 8.23 years; nineteen of the 21 patients (90.5%) were male (Table 1).

All patients fulfilled DSM-IV criteria for SZ¹⁸ on clinical interview, and were treated with clozapine. Exclusion criteria included any significant medical illness, use of any other psychotropic agent except benzodiazepines, meeting criteria for substance abuse, pregnancy or female patients not on contraceptives in the reproductive age period. The institutional review board of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre approved the study. Informed written consent was received from all participants.

Individuals were assigned using simple randomization.¹⁹ Treatment consisted of a 12-week trial of memantine or placebo, in addition to clozapine treatment as usual. Eligible patients were assigned to receive placebo or memantine (twice daily), with dosing titration as follows: week 1, 5mg/day; week 2, 10mg/day; week 3, 15mg/day; weeks 4-12, 20mg/day. Memantine HCl was acquired from Apsen Farmaceutica S/A, Brazil (AloisTM, 10 mg tablets). The primary domains assessed included (1) positive and negative symptoms of SZ measured by the Brief Psychiatry Rating Scale 18-item version (BPRS),²⁰ (2) negative and (3) positive scores of the BPRS (negative scores refers to the sum of questions 3, 9, 13, and 16, and positive scores refers to the sum of questions 8, 11, 12,

and 15 of the BPRS). Secondary outcomes included severity of the disease as measured by the Clinical Global Impression Scale (CGI);²¹ cognition as measured by the Mini-Mental State Exam (MMSE);²² and the Simpson-Angus Scale (SAS)²³ for assessment of extrapyramidal symptoms. All patient assessments were performed in both treatment conditions by a trained psychiatrist, blinded to the patient's treatment condition. The assessments were conducted at baseline and weeks 4, 8, and 12.

The demographic characteristics of the patients in the memantine and placebo groups were compared. Gender was examined using the χ^2 test. The continuous variables from the demographic characteristics were analyzed using an unpaired *t* test. Between-group differences for outcome measures at baseline were calculated using unpaired *t* tests.

Analyses were conducted for the intent-to-treat sample (n=21). Overall efficacy of treatment was assessed by conducting a two-way analysis of covariance (ANCOVA), controlling for pretreatment scores on all major outcome measures by treatment condition at termination. All outcomes were assessed at baseline and weeks 4, 8, and 12 for the memantine and placebo groups. A repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to examine changes over time in the outcome measures. It was conducted on each of the outcome measures of interest; the number of time categories was the same for both groups, ranging from baseline to week 12 for all the outcomes considered. Greenhouse-Geisser estimates were used throughout to control for any sphericity. The statistical significance of the interaction between time and treatment was used to demonstrate a treatment effect. An alpha level of 0.05 (2 sided) was considered statistically significant. *Post hoc* data analyses were done with the Bonferroni *post hoc t* test, using the appropriate mean square error from the ANCOVA to establish a protected 1.25% type I error (0.05/4). Effect size "d" (ES) was calculated by using the method of Cohen.

The required sample size was determined using the assumption that a clinically meaningful difference between the two treatment groups would be 10 points in total BPRS score with a pooled standard deviation of 8.0. All analyzes were done using SPSS version 16.0 or Windows.

RESULTS

Of 422 schizophrenic outpatients who underwent screening from January, 2006 through March, 2008, 188 (44.5%) were treated with clozapine and initially eligible for baseline assessment, of these, 143 (33.9%) were determined to be ineligible. Thus, 45 (10.7%) of those undergoing screening were eligible and from these, 10 (22.2%) refused to participate (Figure 1). The most common reasons for refusal were related to the requirements intrinsic to a research protocol, including not wanting to be randomized.

The treatment and placebo groups did not significantly differ significantly in background demographic characteristics (Table 1). The placebo group had slightly more severe scores on the scales, including the BPRS, and the mean dose of clozapine was higher in the placebo group, but the differences in these baseline parameters were not significant.

Of the 22 participants initially enrolled in the study, 21 completed the full protocol (Figure 1). One patient in the memantine group discontinued the treatment on the week 2 and withdrew consent. At baseline, there were no significant group differences in positive and negative symptoms on the BPRS, BPRS positive, or BPRS negative symptoms. On the BPRS total and on its positive and negative subscales, patients who received memantine, compared with those who received placebo, reported significantly greater decreases in positive and negative symptoms (week 12, 19.00 vs. 43.18, $p=0.001$; 4.70 vs. 9.18, $p=0.007$; 6.10 vs. 13.55, $p=0.001$; for the BPRS total, BPRS positive symptoms, BPRS negative symptoms, respectively). Effect sizes for the differences in treatment outcomes are shown in Table 2.

The repeated-measures ANOVA showed a statistically significant interaction between treatment and time for BPRS total score, BPRS positive symptoms score, and

BPRS negative score ($p=0.001$ for all three outcomes). Post hoc pairwise contrasts of the treatment means at time points revealed significant differences between mean scores, with memantine reducing the BPRS total mean score by 20.25 points more than placebo (95% CI for the difference -27.61 – -12.89; $p<0.001$) (Figure 2). For the BPRS positive and the BPRS negative symptoms, the memantine groups showed reduced mean scores of 3.27 and 7.58 when compared to the placebo group (95% CI for the difference -5.27 – -1.27, $p<0.003$; 95%CI -9.65 – -5.51, $p<0.001$, respectively).

The secondary outcomes assessed were the scores on CGI, MMSE, SAS, and weight. Patients receiving memantine compared with those receiving placebo reported significantly greater improvement in overall functioning on the CGI ($p<0.001$) at week 12 (Table 2). At week 12, patients who received memantine as compared with those who received placebo were rated as significantly less ill. The ES for CGI was 1.56 (95% CI, 2.54-0.58). The repeated-measures ANOVA showed that patterns in variation of mean global severity of disease during the 12 weeks of treatment were significantly different between the 2 conditions (treatment-time interaction, $p=0.002$) (Figure 3). The memantine group showed a difference of 1.25 points reduction in their mean scores compared to the placebo group (95% CI -1.99 – -0.50; $p=0.002$) on the CGI.

At week 12, patients who received memantine, compared with those who received placebo, showed a significantly greater improvement in their cognitive symptoms scored by the MMSE ($p=0.001$). The repeated-measures ANOVA showed that patterns in variation of mean overall social functioning during the 12 weeks of treatment were significantly different between the 2 conditions (treatment-time interaction, $p<0.001$) (Figure 3). The memantine group had a 6.12 point greater increase in mean score compared to the placebo condition (95% CI 4.45 – 7.79).

The other two secondary outcomes, extrapyramidal symptoms measured by the SAS score, and weight, were not significantly different (Table 2). Four patients, one receiving memantine, and three on placebo, complained of nausea and dizziness.

DISCUSSION

This trial supports the use of memantine as adjunctive therapy to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. Our trial successfully demonstrated significant differences on both negative and positive symptoms between the placebo and memantine groups. This study also supports the role of the NMDA system in the pathophysiology of SZ.

Although clozapine is a highly effective treatment for refractory SZ,⁴ up to one third of patients remain consistently symptomatic.⁵ Glutamate neurotransmission has been strongly implicated in the pathophysiology of SZ.²⁴⁻²⁷ Reduced activation of the NMDA receptor subtype may play a major role in negative symptoms of SZ.²⁸ Blocking active NMDA channels in healthy volunteers impairs cognitive functioning similarly to the cognitive deficits seen in SZ.^{29,30} Studies have also demonstrated that noncompetitive NMDA receptor antagonists, such as dissociative anesthetics like phencyclidine and ketamine, reproduce the cardinal symptomatic features of SZ.³¹ Alteration in peripheral glutamate receptor linkage to second messenger intracellular calcium is also reported in SZ.^{32,33}

Clozapine increases the expression of NMDA receptors (NMDAR) and also Glutamate Metabotropic Receptors (mGluR).³⁴ The hyper expression of mGluR is associated with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) production in glial neurons, increasing this neurotrophin.^{34,35} There is also a close relationship between NMDA receptors and mGluR, particularly mGluR5, which modulates NMDA expression.³⁴

Chronic clozapine treatment has a unique property to elevate the mGluR5 expression in animal models; on the other hand, elevated mGluR5 expression would improve glutamatergic tonus by modeling the NMDA glutamatergic system.³⁴ In this

complex panel, chronic clozapine treatment in our sample could have prepared a special glutamatergic environment where memantine plays the main role for clinical improvement. This can explain either patients improvement with the memantine/clozapine association or negative results with other associations.¹⁷

Several studies suggest that clozapine interacts with the NMDA receptor complex.³⁶⁻⁴² Clozapine could affect the glycine site of the NMDA receptor or tentatively inhibit the glycine transporter. The inhibitory action of clozapine on dopaminergic neurons may account for its beneficial effects in ameliorating symptoms of SZ and may suggest further studies to investigate a role of the glycine site of the NMDA receptor as a target for novel antipsychotics.^{36,39} Under a condition where the NMDA/glycine site may be saturated by the endogenous ligands (glycine or d-serine) an antagonistic action of clozapine would prevail, leading to increased firing activity.³⁷ In contrast, when a high degree of blockade of the NMDA/glycine site is present, an agonistic action of clozapine would be more prominent, hereby decreasing impulse activity.³⁶ Thus, clozapine appears to stabilize DA neurons, dampening both hyper- and hypo activity via an agonistic and antagonistic action at the NMDA/glycine site, respectively.³⁶⁻⁴²

Nevertheless, partial agonistic action at the NMDA/glycine site of clozapine is also supported by recent clinical data. D-cycloserine in combination with traditional or second generation antipsychotics improves symptoms of schizophrenia. A unique interaction between clozapine and the glycine site of the NMDA receptor might explain the paradoxical worsening in negative symptoms when d-cycloserine is added to clozapine in patients with SZ.³⁸

Our results are therefore in line with the glutamatergic hypothesis of SZ, according to which glutamate plays a central role in the core schizophrenic symptoms.^{43,44} N-Acetyl

cysteine, which in addition to increasing glutathione, increases glutamate via cysteine-glutamate exchange, improves negative symptoms of schizophrenia.⁴⁵ This study supports the initial hypothesis, that improving glutamatergic tonus in some brain areas, such as prefrontal, thalamic and cerebro-cerebellar regions,⁴⁶ by NMDA partial activation could be responsible for the improvement of negative and possibly positive symptoms in our patients.

An interesting finding of this trial was the improvement of positive symptoms, and not worsening of psychosis in the active treatment group, suggesting that memantine has broader actions than previously realized. Improvement of positive symptoms may be due to the unique properties of memantine. Memantine is a fast off-rate (low affinity) type of uncompetitive NMDAR antagonist, that only blocks pathological receptors activity, and could theoretically restore abnormal neurons to a homeostatic state. Some studies indicate that memantine exerts its effect on NMDA receptor activity by binding at or near the Mg²⁺ site within the ion channel. Due to its interaction with external Mg²⁺, and based on mutational analysis of the NMDAR by others,⁴⁷ the specific site of memantine action was assumed to be near the external Mg²⁺ blocking site at the selectivity filter region of the NMDAR-associated channel. This region is formed by asparagine (N) residues at the 'N-site' of NR1 and 'N + 1 site' of NR2 subunits. Compared with physiological blockage by external Mg²⁺, a common explanation for the safety and effectiveness of memantine has been that memantine represented 'better magnesium', manifesting a somewhat slower unblocking rate, moderate voltage dependence and slightly higher affinity. Reversal of hyperactivity induced by the NMDA receptor antagonist MK-801 is predictive of antipsychotic activity, particularly the activity of atypical antipsychotics. MK-801 induced hyperactivity is reversed by selective 5-HT_{2A} inverse agonists/antagonists and by atypical antipsychotic drugs having 5-HT_{2A} inverse agonist/antagonist activity and clozapine is the

masterpiece of this mechanism.⁴⁸⁻⁵⁰ Consistent with the potent clozapine interaction with 5-HT_{2A} receptors, after systemic administration (intraperitoneally, i.p.) both N-desmethylclozapine and clozapine reduced MK-801-induced hyperactivity in mice and rats respectively.^{35,51}

Memantine can prevent neuronal damage in several models of neurodegeneration.⁵² This effect has been attributed to inhibition of NMDA receptor activity. Meisner et al.⁵³ reported an interaction between memantine and BDNF, possibly due to an effect of memantine on non-neuronal BDNF-producing cells activating extra synaptic NMDA receptors and promoting neuronal functioning.

Although there is a link between BDNF and dopamine, we cannot know if there is a causative relationship, and we equally cannot postulate that the effects of memantine are solely due to BDNF up-regulation, but this is suggested by the novel neuroprotective pharmacological action of memantine in neurodegenerative disorders and SZ.⁵³

There is evidence that oxidative stress is increased in patients with SZ.^{44,54-57} As previously reported, memantine may be considered a neuroprotective drug, by increasing BDNF levels and preventing dopamine deficit. Thus, memantine may act like antipsychotics⁵⁸ by chronically reducing neuronal oxidative stress of treated patients,¹⁵ decreasing neuroprogression and neuronal death.

There is no current effective treatment for negative symptoms in SZ. Considering our scarce treatment options, memantine can be considered an extremely promising medication for adjunctive treatment, in particular as an adjunct to clozapine. Lieberman et al.¹⁷ did not report efficacy of memantine as adjunctive to atypical antipsychotics other than clozapine. It is nevertheless possible that there is a synergic interaction between both drugs, and treatment refractory disease signaled by clozapine use, may respond in a differential manner with memantine as an add-on therapy to clozapine.

There are some limitations to this study. Firstly, at baseline the placebo group had slightly more severe symptoms on the BPRS and its subscales; this might have overestimated the efficacy of the memantine; to correct for this, adjustment for baseline was done using ANCOVA. Secondly, clozapine levels have not been measured, the only information was the drug daily dose. However, clozapine dose were equivalent between the two studied groups. As far as we are aware, clozapine metabolism is extensively hepatic,⁵⁹ contrasting to memantine metabolism where excretion occurs in urine by active tubular secretion.⁶⁰ Moreover there is no pharmacokinetics interaction between both drugs.⁵⁹ Thirdly, since the study had 12 weeks of follow-up, studies with a longer follow-up are necessary to determine the efficacy of memantine and its role as long-term maintenance for refractory SZ adjunctive to clozapine. The MMSE is not the most fine-grained measure of cognition, and future studies could use formal cognitive testing. Finally, this was a trial of memantine add-on to clozapine in refractory SZ; its positive results cannot be generalized to patients with less severe symptoms, and without clozapine use. As a tautology, less refractory patients are more likely to respond to therapy, and the effects of memantine may be greater in non-refractory individuals.

This is the first randomized clinical trial showing benefit of adjunctive treatment with memantine as add-on to clozapine therapy. This study supports the use of memantine as an adjunctive therapy for SZ. However, our findings need to be replicated in a larger sample size and over a longer follow-up in order to better evaluate the potential benefits of this adjunctive treatment. Lastly, this trial adds to the evidence base supporting a key role of glutamate in the pathophysiology of schizophrenia.

Acknowledgements: This study was supported by grants from FIPE-HCPA (#05-406).

Financial disclosures: Dr Seetal Dodd has received Grant/Research Support from the Stanley Medical Research Foundation, NHMRC, Beyond Blue, Geelong Medical Research Foundation, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Organon, Novartis, Mayne Pharma, Servier and Astra Zeneca. He has been a paid speaker for Eli Lilly. Professor Clarissa S Gama has received Grant/Research Support from CNPq, FIPE-HCPA, Endeavour. She has been a paid speaker for Lundbeck and Astra Zeneca. Dr Fabiano Gomes has been a co-investigator in Clinical trials from Servier. Professor Michael Berk has received Grant/Research Support from Stanley Medical Research Foundation, MBF, NHMRC, Beyond Blue, Geelong Medical Research Foundation, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Organon, Novartis, Mayne Pharma, Servier, Astra Zeneca. He has been a paid speaker for Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Organon, Pfizer, Sanofi Synthelabo, Solvay, Wyeth. He has been a consultant for Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer. The other authors have declared no conflict of interest.

REFERENCES

1. Ustün TB. The global burden of mental disorders. *Am J Public Health*. 1999;89(9): 1315–1318.
2. Marder SR. Initiatives to promote the discovery of drugs to improve cognitive function in severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 2006;67:03.
3. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM, Lieberman J, Schooler NR. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002; 28: 5-16.
4. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clorazil Collaborative Study Group. Clozapine for the Treatment Resistent Schizophrenic: A Double-Blind Comparison with Clorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1988;45:789-796.
5. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull* 2001;27(4):615-28.
6. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride Augmentation in Patients with Schizophrenia Partially Responsive or Unresponsive to Clozapine. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 24-28.

7. Berk M, Ng F, Dean O, Dodd S, Bush AI. Glutathione: A novel treatment target in psychiatry. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2008; 29(7): 346-35111. Cheon Y, Park J, Joe KH, Kim DJ. The effect of 12-week open-label memantine treatment on cognitive function improvement in patients with alcohol-related dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(7):971-83.
8. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, Spina E, Meduri M. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 93: 109-16.
9. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Roukas DK. Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *Eur Psychiatry*. 2005;20(5-6):409-15.
10. Berk M, Ichim C, Brook S. Efficacy of mirtazapine add-on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia; A double blind randomised placebo controlled study. *International Clinical Psychopharmacology* 2001; 16, 87-92.
11. Cheon Y, Park J, Joe KH, Kim DJ. The effect of 12-week open-label memantine treatment on cognitive function improvement in patients with alcohol-related dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(7):971-83.

12. Zdanys K, Tampi RR. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1362-74.
13. Amaral OB, Roesler R. Targeting the NMDA receptor for fear-related disorders. *Recent Patents CNS Drug Discov*. 2008;3(3):166-78.
14. Ferguson JM, Shingleton RN. An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(3):136-44.
15. Gama CS, Antunes P, Moser C, Belmonte-de-Abreu PS. Memantine as an adjunctive therapy for schizophrenia negative symptoms. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(3):257-8.
16. Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellinger N, Zemishlany Z, Fischel T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(2):117-21.
17. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, Gage A. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Memantine as Adjunctive Treatment in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2008, In Press.
18. Azevedo MH, Soares MJ, Coelho I, Dourado A, Valente J, Macedo A, Pato M, Pato C. Using consensus OPCRIT diagnoses - an efficient procedure for best-estimate lifetime diagnoses. *Br J Psychiatry* 1999;175:154-157.

19. Beller EM, Gebiski V, Keech AC. Randomisation in clinical trials. *Med J Aust.* 2002;177(10):565-7.
20. Romano F, Elkis H. Tradução e Adaptação de um Instrumento de Avaliação Psicopatológica das Psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica [article in Portuguese]. Versão Ancorada (BPRS-A). *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 1996;45:43-49.
21. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health 1976: 218-222.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
23. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol.* 2005;5(1):5.
24. Tamminga CA. Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit Rev Neurobiol* 1998;12:21-36.
25. Coyle JT, Tsai G, Goff DC. Ionotropic glutamate receptors as therapeutic targets in schizophrenia. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord* 2002;1:183-189.

26. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications [comment]. *Lancet* 2003;361:417–419
27. Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169(3-4):215-33.
28. Tsai G, Coyle JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:165-79.
29. Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, Breier A. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156(10):1646-9.
30. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers Jr M, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:199–214.
31. Krystal JH, Perry EB Jr, Gueorguieva R, Belger A, Madonick SH, Abi-Dargham A, Cooper TB, Macdougall L, Abi-Saab W, D'Souza DC. Comparative and interactive human psychopharmacologic effects of ketamine and amphetamine: implications for glutamatergic and dopaminergic model psychoses and cognitive function. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):985-94.

32. Berk M, Plein H, Czismadia T. Supersensitive platelet glutamate receptors as a peripheral marker in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacology* 1999; 14: 119-122.
33. Berk M, Plein H, Belsham B. Specificity of glutamate receptor supersensitivity. *Life Science* 2000, 66: 2427-2432.
34. Gray L, van den Buuse M, Scarr E, Dean B, Hannan AJ. Clozapine reverses schizophrenia-related behaviours in the metabotropic glutamate receptor 5 knockout mouse: association with N-methyl-d-aspartic acid receptor up-regulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(1):45-60.
35. McFarland, K., Johnson, R. W., Son, T., Pounds, L., Vanover, K. E., Bradley, S. et al. N-desmethylozapine demonstrated pro-cognitive actions in experimental models. Paper presented at the International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Springs, CO 2007.
36. Schwieler L, Linderholm KR, Nilsson-Todd LK, Erhardt S, Engberg G. Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *Life Sci.* 2008;83(5-6):170-5..
37. Schwieler L, Engberg G, Erhardt S. Clozapine modulates midbrain dopamine neuron firing via interaction with the NMDA receptor complex. *Synapse.* 2004;52(2):114-22.

38. Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;45(4):512-4.
39. Kessler M, Terramani T, Lynch G, Baudry M. A glycine site associated with N-methyl-D-aspartic acid receptors: characterization and identification of a new class of antagonists. *J Neurochem*. 1989;52(4):1319-28.
40. Parsons CG, Danysz W, Quack G, Hartmann S, Lorenz B, Wollenburg C, Baran L, Przegalinski E, Kostowski W, Krzascik P, Chizh B, Headley PM. Novel systemically active antagonists of the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor: electrophysiological, biochemical and behavioral characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283(3):1264-75.
41. Chido LA, Bunney BS. Possible mechanisms by which repeated clozapine administration differentially affects the activity of two subpopulations of midbrain dopamine neurons. *J Neurosci*. 1985;5(9):2539-44.
42. Arvanov VL, Wang RY. Clozapine, but not haloperidol, prevents the functional hyperactivity of N-methyl-D-aspartate receptors in rat cortical neurons induced by subchronic administration of phencyclidine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(2):1000-6.

43. Reynolds GP. Developments in the drug treatment of schizophrenia. Trends Pharmacol Sci 1992;13:113–21.
44. Aghajanian, GK., Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. Brain Res Brain Res Rev 2000 ; 31: 302– 312.
45. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M, Judd F, Katz F, Katz P, Ording-Jespersen S, Little J, Conus P, Cuenod M, Do KQ, Bush AI. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Biol Psychiatry 2008;64(5):361-8.
46. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. Cognitive Dysmetria as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? Schizophrenia Bulletin 1998; 24(2):203-218.
47. Kashiwagi K, Masuko T, Nguyen CD, Kuno T, Tanaka I, Igarashi K, Williams K. Channel blockers acting at N-methyl-D-aspartate receptors: differential effects of mutations in the vestibule and ion channel pore. Mol. Pharmacol 2002;61:533–545.
48. Martin P, Waters N, Waters S, Carlsson A, Carlsson ML. MK-801-induced hyperlocomotion: differential effects of M100907, SDZ PSD 958 and raclopride. Eur J Pharmacol. 1997 Sep 24;335(2-3):107-16.
49. Nilsson M, Markkinhuhta KR, Carlsson ML. Differential effects of classical neuroleptics and a newer generation antipsychotics on the MK-801 induced

- behavioural primitivization in mouse. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(3):521-30.
50. Ninan I, Kulkarni SK. Preferential blockade by clozapine of hyperlocomotion induced by non-competitive NMDA antagonist MK-801. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1998;42(3):375-82.
51. Veinbergs I, Weiner DM, Olafson TM, Thygesen MB, Schlienger N, Tolf BR et al. The role of M1 muscarinic receptor agonism of Ndesmethylozapine (ACP-104) in antipsychotic and cognitive paradigms in mice. Paper presented at the International Congress on Schizophrenia Research, Savannah, Georgia 2005.
52. Pietá-Dias C, Martins de Lima MN, Presti-Torres J, Dornelles A, Garcia VA, Siciliani Scalco F, Rewsaat Guimarães M, Constantino L, Budni P, Dal-Pizzol F, Schröder N. Memantine reduces oxidative damage and enhances long-term recognition memory in aged rats. *Neuroscience*. 2007;146(4):1719-25.
53. Meisner F, Scheller C, Kneitz S, Sopper S, Neuen-Jacob E, Riederer P, ter Meulen V, Koutsilieri E; German Competence Network HIV/AIDS. Memantine upregulates BDNF and prevents dopamine deficits in SIV-infected macaques: a novel pharmacological action of memantine. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(9):2228-36.

54. Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Lobato MI, Berk M, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu PS. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males. *Neurosci Lett.* 2008;433(3):270-3.
55. Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Kapczinski F, Silva Belmonte-de-Abreu P. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(3):512-5.
56. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, Belmonte-de-Abreu PS, Berk M, Kapczinski F. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(7):1677-81.
57. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(6):851-76.
58. Gama CS, Andreazza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2007;420(1):45-48.
59. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2008;9(5):410-8.

60. Schmitt F, Ryan M, Cooper G. A brief review of the pharmacologic and therapeutic aspects of memantine in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 3(1):135-41.

Table 1. Baseline characteristics of the patients randomized to memantine and placebo groups.

Baseline	Treatment		p value
	Memantine Group (n=10) ^a	Placebo Group (n=11) ^a	
Age – years	34.60 ± 9.99	34.73 ± 8.57	0.97
Male sex – no. (%)	8/10 (80)	11/11 (100)	0.21
Length of illness – years	18.56 ± 8.59	17.18 ± 8.29	0.89
Body mass index – kg/m ²	25.68 ± 2.87	28.48 ± 4.40	0.10
Weight – kg	76.18 ± 13.09	86.04 ± 17.74	0.17
Clozapine – mg/day	540.00 ± 211.87	659.09 ± 185.55	0.17
BPRS total score	37.10 ± 8.18	43.18 ± 7.17	0.08
BPRS positive symptoms score ^b	7.20 (3.33)	9.45 (4.64)	0.22
BPRS negative symptoms score ^c	13.90 (1.79)	14.82 (1.94)	0.28
MMSE score	22.30 ± 4.57	24.73 ± 3.58	0.19
CGI score	5.40 ± 0.57	5.82 ± 0.87	0.20
SAS score	6.40 ± 3.37	7.09 ± 3.33	0.64

Abbreviations: BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale); MMSE (Mini-Mental State Exam); CGI (Clinical Global Impression); SAS (Simpson-Angus Scale).

^a Columns show mean ± standard deviation (SD) for all categories except male sex.

^b BPRS Positive Symptoms score refers to the sum of questions 8, 11, 12 and 15 of the BPRS.

^c BPRS Negative Symptoms score refers to the sum of questions 3, 9, 13 and 16 of the BPRS.

Table 2. Results of clinical outcomes according to treatment assignment with memantine vs. placebo

Outcome	Treatment		ES (95% CI)	p value
	Memantine Group (n=10) ^a	Placebo Group (n=11) ^a		
BPRS total*				
Baseline	37.10 (8.18)	43.18 (7.17)		0.085
Week 12	19.00 (7.20)	43.18 (9.93)	-2.75 (-3.94 – -1.55)	0.001
BPRS positive symptoms*				
Baseline	7.20 (3.33)	9.45 (4.64)		0.220
Week 12	4.10 (2.88)	9.18 (4.54)	-1.38 (-2.33 – -0.43)	0.007
BPRS negative symptoms*				
Baseline	13.90 (1.79)	14.82 (1.94)		0.275
Week 12	6.10 (2.28)	13.55 (2.02)	-3.33 (-4.65 – -2.01)	0.001
CGI*				
Baseline	5.82 (0.87)	5.40 (0.52)		0.200
Week 12	4.10 (0.74)	5.73 (1.19)	-1.56 (-2.54 – -0.58)	0.001
MMSE #				
Baseline	22.30 (4.57)	24.73 (3.58)		0.190
Week 12	28.20 (3.33)	23.73 (3.16)	1.32 (0.38 – 2.27)	0.005
SAS*				
Baseline	6.40 (3.37)	7.09 (3.33)		0.640
Week 12	5.40 (2.71)	6.36 (2.77)	-0.34 (-1.20 – 0.53)	0.430
Weight				
Baseline	76.18 (13.09)	86.04 (17.74)		0.170
Week 12	77.25 (13 .09)	84.41 (15.53)	-0.48 (-1.34 – 0.39)	0.270

Abbreviations: BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale); MMSE (Mini-Mental State Exam); CGI (Clinical Global Impression); SAS (Simpson-Angus Scale).

^aColumns show mean ± standard deviation (SD) for all categories.

* Smaller values denote better outcomes.

#Greater values denote better outcomes.

Analyzes on week 12 was performed with ANCOVA using the pretreatment score (baseline) as covariate.

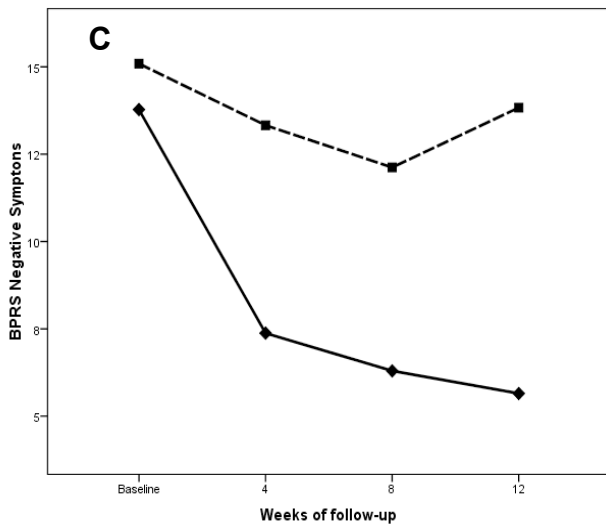
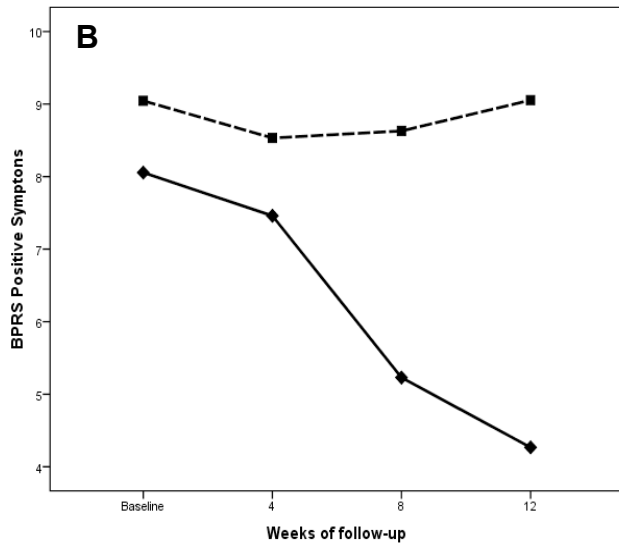
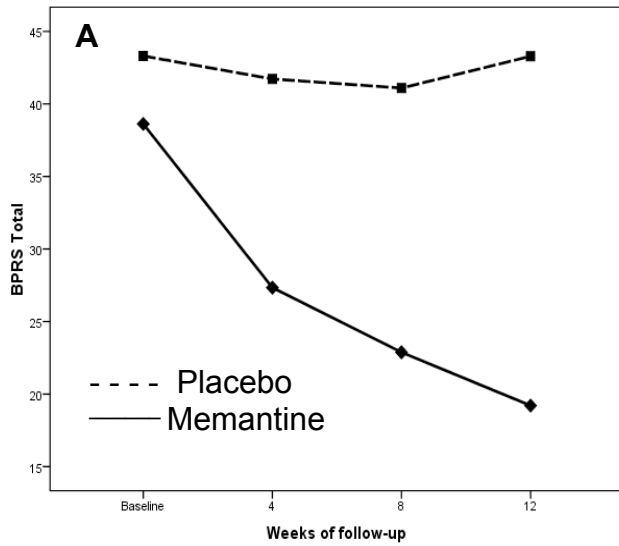


Figure 2. Mean Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS) (A), Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS) Positive Symptoms (B), and Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS) Negative Symptoms (C) scores for the placebo and memantine groups in a 12

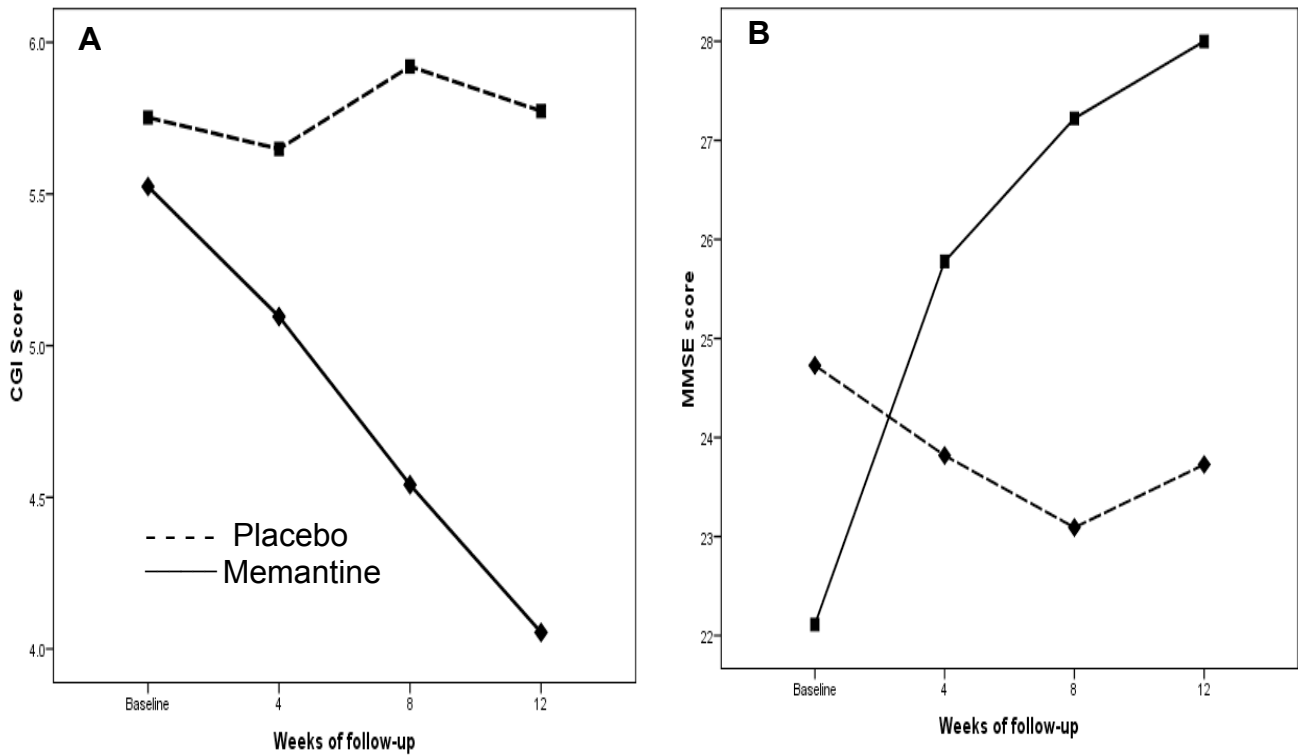


Figure 3. Mean Clinical Global Impression (CGI) score (A), and mean Mini-Mental State Exam (MMSE) scores for the placebo and memantine groups in a 12 weeks follow-up. For A, $p=0.002$, and for B, $p<0.001$. Considered significant $p<0.0125$ ($0.05/4$). Repeated Measures ANOVA.

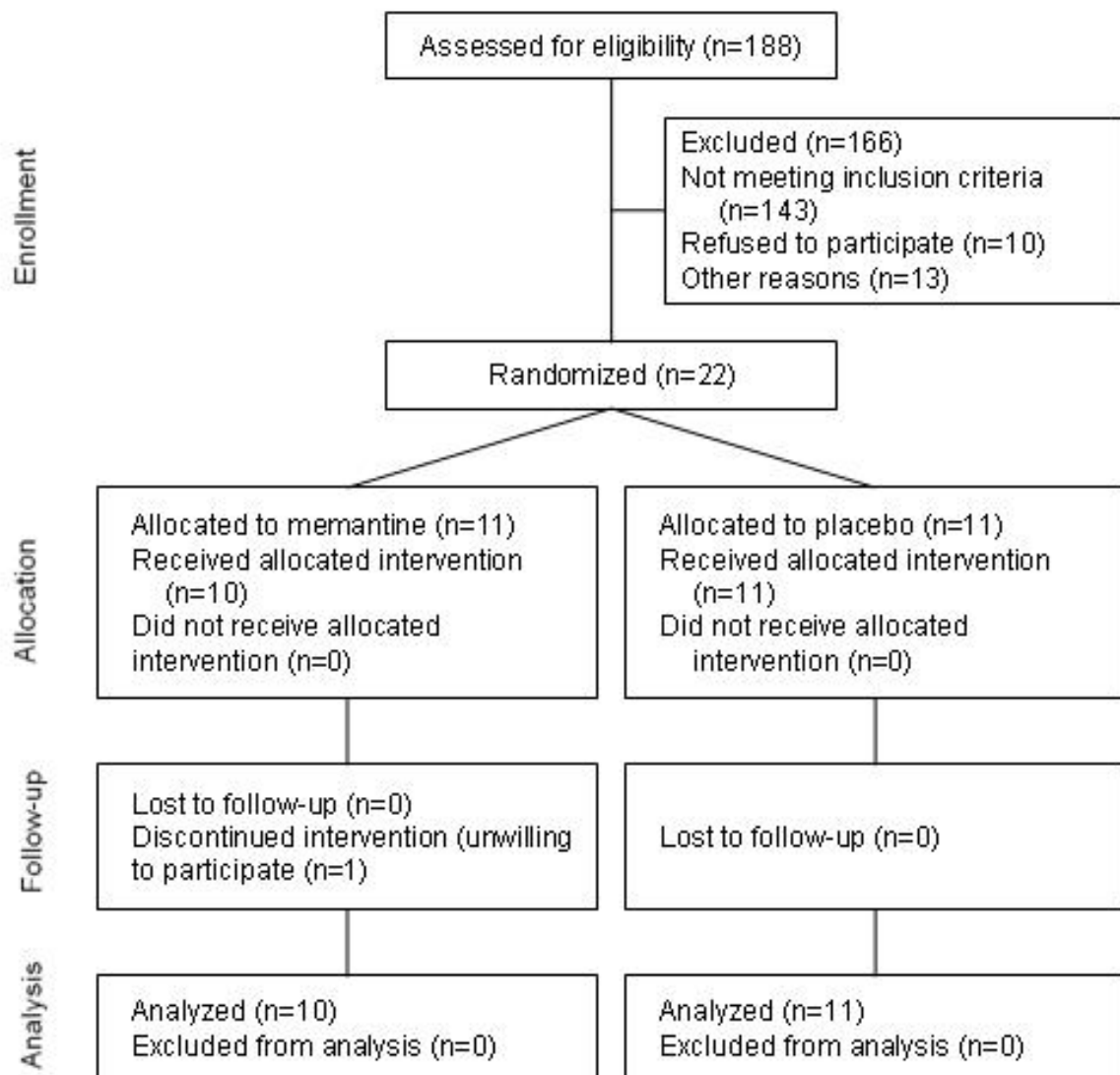


Figure 1. Flow diagram of the Memantine Trial.
Endpoints were completed for 95.45% of patients of randomized patients.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado previamente ao estudo. Foi assegurada a ausência de vinculação da concordância em participar do estudo com a continuidade do atendimento no programa de esquizofrenia e demências (PRODESQ).

Este estudo abrangeu os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob número #05-406.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo utilizamos a memantina, um fármaco reconhecidamente favorável para o tratamento da doença de Alzheimer, em pacientes com esquizofrenia refratária ao tratamento com clozapina. Os resultados positivos não somente corroboram a importante participação do sistema glutamatérgico na miríade de sintomas psicóticos destes pacientes, mas também nos direcionam no sentido de revisar a complexa relação das redes neurais e dos neurotransmissores para o diátese da esquizofrenia.

Existem diversos modelos que tentam reproduzir o quadro psicótico desta patologia, sendo o modelo glutamatérgico o único capaz de abranger os três principais eixos sintomáticos: positivos, negativos e cognitivos. Isto possivelmente ocorre, pois o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, com importante função na cognição, formação de memórias, neurogênese, poda neuronal e regulação apoptótica.

Vemos que o glutamato, então, está presente e intimamente relacionado na formação e manutenção da massa neuronal, sendo que qualquer desregulação significativa desta fina homeostase acarretará mudanças bioquímicas e estruturais no cérebro com conseqüente surgimento dos mais diversos sintomas neuropsiquiátricos. Dentro desta compreensão fica claro que somente um modelo que abranja distúrbios de neurodesenvolvimento e distúrbios neurodegenerativos, ocorrendo cada um em seu momento específico, se mostra atualmente viável para elucidar os atuais achados na literatura biomédica sobre as bases da esquizofrenia. No nosso entendimento, uma visão maniqueísta somente dificulta o estudo esta intrigante patologia.

Refletindo sobre este modelo teórico hipotético, temos que considerar a existência de um erro primário de organização neuronal, que levaria o indivíduo a uma vulnerabilidade intrínseca orgânica. Uma vez exposto a esta vulnerabilidade da arquitetura

neural, interagindo com as mais diversas situações de estresse ambiental ou psicológico, a doença se instalaria com o surgimento de uma cascata degenerativa que irá perpetuar e agravar os danos aos circuitos cerebrais, que previamente já se mostravam alterados, por definição. Respectivamente teríamos a seqüência de pródromos (erro de neurogênese primário), sintomas positivos (disfunção de diversos circuitos cerebrais com aumento de estresse oxidativo) e sintomas negativos/cognitivos (atrofia e perda de massa encefálica, gliose e pouca resposta terapêutica).

Acredito que atualmente temos condições de agir apenas neste momento impar (através de um diagnóstico precoce) em que o cérebro do paciente com esquizofrenia inicia a cascata inflamatória que culmina com atrofia cerebral, gliose e perda cognitiva. Sendo interessante observar que neste ponto a esquizofrenia converge e assemelha-se à rota anatomofisiopatológica das demências clássicas, recordando o conceito Kraepeliniano de *Dementia Praecox*.

A memantina e seus derivados entram neste painel como uma nova e promissora opção de tratamento para os pacientes refratários, com melhora significativa dos sintomas e da qualidade de vida destes pacientes. Também fica sublimada sua provável utilização durante o início da psicose, e as possíveis mudanças positivas que podem surgir na história natural da doença com o uso desta nova classe de fármacos.

É de importância ressaltar que estes dados ainda precisam ser replicados e confirmados por novos estudos através de amostras maiores para que possamos extrapolar os resultados deste ensaio para outras populações.

10. ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PACIENTES

Número do estudo:

Nome do sujeito:

Data de nascimento:

Cód. de identidade do sujeito:

Médico supervisor:

Informações sobre o estudo ao paciente

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar o Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu pelo telefone (51) 2101-8294 (Pesquisador Responsável) e a Dra. Nadine Clausell pelo telefone (51) 2101-8304 (Presidente do Comitê de Ética do HCPA).

Qual é o objetivo da pesquisa?

Com este estudo buscamos identificar se a memantina quando usada juntamente com a clozapina traz benefícios no tratamento da esquizofrenia. Caso haja esta relação, esta substância poderá ser útil para ajudar no tratamento desta doença.

Quais são os riscos em participar?

A memantina já é uma medicação comercializada no Brasil. As indicações atuais do seu uso são quadros de demências (Alzheimer, vascular, Wernick-Korsakoff). Não existem relatos de interação medicamentosa da clozapina com a memantina.

Os efeitos colaterais mais comuns causados pela memantina são: tontura, dor de cabeça e cansaço.

Itens importantes

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito.

O que eu ganho com este estudo?

Sua colaboração neste estudo visa aumentar o conhecimento científico sobre o tratamento da esquizofrenia. Caso os resultados do estudo sejam positivos, em curto prazo você poderá dispor deste tratamento, pois a memantina já é comercializada.

Quais são os meus direitos?

Os pesquisadores do Serviço de Psiquiatria e os representantes da Comissão de Ética do HCPA podem necessitar examinar os seus registros a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de medicamento competente, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isso não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

DECLARAÇÃO:

Eu,declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informei o médico sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o médico supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Assinatura do Paciente

Ass: _____

Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Ass: _____

Data:

Assinatura do Familiar Responsável pelo Paciente

Ass: _____

Data: