

Antipsicóticos, Abuso de Substâncias e Cognição

António Gomes
Hospital Júlio de Matos
12/6/2007

Antipsicóticos e Cognição

- Esquizofrenia
- Doença Bipolar

Esquizofrenia

Introdução

- Deficits cognitivos são referidos com frequência em doentes com Esquizofrenia
- Primeiras descrições da doença (Kraepelin, Bleuler)
- Apenas recentemente foram alvo de estudo e possível intervenção terapêutica

Tipos de Sintomas na Esquizofrenia

- **Sintomas Positivos** – Alucinações, Ideias Delirantes, desorganização do discurso e comportamento, Sintomas Catatónicos
- **Sintomas Negativos** – Alogia, Embotamento Afectivo, Avolição e Anedonia
- **Deficits Cognitivos** – fortemente relacionados com o **prognóstico funcional**

Terapêutica Antipsicótica e Cognição

A Terapêutica Antipsicótica é :

- muito eficaz na redução dos **sintomas positivos**
- apresenta alguma eficácia nos **sintomas negativos** (Antipsicóticos Atípicos)
- mas apresenta menor eficácia no tratamento dos **sintomas cognitivos**

Antipsicóticos Clássicos e Atípicos na Cognição

- **Antipsicóticos Atípicos** – perfil mais benigno sobre a cognição
- Ao contrário dos **Antipsicóticos Clássicos** que podem mesmo agravar os deficits cognitivos (ex: S. Deficitário Induzido por Neurolépticos)

Antipsicóticos Clássicos e Atípicos na Cognição

- Efeitos secundários de alguns fármacos comprometem a função cognitiva – **Anticolinérgicos** (memória)
- **Antipsicóticos Clássicos** agravam os deficits a nível das Funções Executivas e Memória
- Vários estudos apontam para que a terapêutica com **Antipsicóticos Atípicos** melhore a função cognitiva na Esquizofrenia

Antipsicóticos Clássicos e Atípicos na Cognição

- Meta-análise de estudos em que o tratamento com **Antipsicóticos Atípicos** foi instituído precocemente demonstrou **menor deterioração cognitiva** do que quando o tratamento é instituído mais tarde
- Os **Antipsicóticos Atípicos** mostram uma **clara vantagem sobre os Clássicos** a nível da **Cognição**
- Foi ainda demonstrado que a resolução de **Sintomas Afectivos** residuais tem marcada influência na reabilitação cognitiva

Antipsicóticos Atípicos

- **Clozapina** – demonstrada eficácia a nível da função cognitiva na Esquizofrenia
- **Olanzapina, Risperidona e Quetiapina** – mostram-se superiores ao Haloperidol na melhoria da função cognitiva em doentes com Esquizofrenia
- **Risperidona e Quetiapina** – mostraram-se eficazes na melhoria do funcionamento social

Antipsicóticos Atípicos

- Num estudo foi comparada a eficácia da **Olanzapina** e da **Ziprazidona** na função cognitiva de doentes com Esquizofrenia
- Demonstrou-se que ambos os fármacos estavam associados a melhorias estatisticamente significativas a nível da **Atenção, Memória de Trabalho, Função Motora, Funções Executivas e Fluência Verbal**
- Ambos os fármacos estão associados a melhoria¹¹ na qualidade de vida dos doentes

Ziprazidona vs Haloperidol

- 160 mg/dia de Ziprazidona apresenta uma eficácia semelhante a 15mg /dia de Haloperidol nos **sintomas produtivos**
- Apresenta eficácia superior nos **sintomas negativos**
- Estas dosagens permitem uma ocupação de 60 % dos receptores D2 da Dopamina
- A acção a nível dos receptores **5-HT1a, D1 e Inibidor da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina** tem um efeito positivo a nível de várias funções cognitivas e no ¹² Humor

Deficits Cognitivos e Competências Sociais

- Deficits Cognitivos são uma característica central da Esquizofrenia
- Estes deficits limitam profundamente o doente na sua **capacidade de aprender e manter competências** necessárias ao “funcionamento” social
- Deficits cognitivos, perda de competências sociais e alteração nos afectos - Áreas problemáticas que condicionam a qualidade de vida do doente

Deficits Cognitivos e Competências Sociais

- Nos doentes tratados com Antipsicóticos Atípicos verificaram-se melhorias significativas em múltiplos domínios cognitivos – memória episódica, atenção, funções executivas e velocidade visuomotora
- Estas melhorias cognitivas estão associadas a **melhor prognóstico** assim como melhorias a nível das **Competências Sociais**, do **Humor** e da **Ansiedade**
- Existe uma **relação directa** entre a **melhoria dos sintomas cognitivos** e o **aumento das competências sociais**

Sedação

- Sedação é um efeito secundário frequente dos Antipsicóticos Clássicos
- É muitas vezes interpretada como um Sintoma Negativo (Anedonia, Avolição, Retração Social)
- Pode ainda ser interpretada como um **Deficit Cognitivo**
- A sedação a longo prazo tem um **impacto negativo** na reabilitação do doente com Esquizofrenia

Sedação e Eficácia

- Os Antipsicóticos Atípicos apresentam menor incidência de sedação do que os Clássicos
- Sedação foi considerada durante muito tempo como sendo necessária para a eficácia dos Antipsicóticos no controlo dos sintomas positivos
- Os Antipsicóticos Atípicos permitem controlar os sintomas psicóticos e a agitação sem induzirem sedação excessiva

Doença Bipolar

Doença Bipolar

- A maior parte dos autores concorda que a Doença Bipolar não tem o componente neurodegenerativo da Esquizofrenia, isto é, não está associada em geral a deficits cognitivos
- A ausência de deterioração cognitiva foi um dos critérios definidos por Kraepelin para distinguir a *Dementia Praecox* da *Psicose Maniaco-Depressiva*, além da alteração cíclica do Humor¹⁸

Doença Bipolar

- A terapêutica com Antipsicóticos Clássicos pode induzir deficits cognitivos nestes doentes
- Os Antipsicóticos Atípicos estão indicados nesta patologia não só nas fases em que existem sintomas psicóticos, mas também devido às suas propriedades **Estabilizadoras do Humor**

Doença Bipolar

- Antipsicóticos Clássicos têm ainda como efeito secundário viragem para a **fase depressiva** da doença, além de existir maior incidência de Discinésias Tardias (em relação á Esquizofrenia)
- Evitar de todo Antipsicóticos Clássicos Depôt nesta patologia

Doença Bipolar

Em geral o doente bipolar tem maior ajuste socio-profissional do que o doente com Esquizofrenia, pelo que a **manutenção da função cognitiva** é de primordial importância para a independência destes doentes

Abuso de Substâncias e Cognição

Abuso de Substâncias

- O abuso de substâncias psicoactivas é uma comorbilidade frequente em várias patologias psiquiátricas (Esquizofrenia, Doença Bipolar, Perturbações de Personalidade)
- Esta comorbilidade está associada a **pior prognóstico** nestas patologias
- O consumo crónico de muitas destas substâncias está associado a alterações cognitivas

Abuso de Substâncias e Neurotoxicidade

NEUROTÓXICOS DE USO RECREATIVO COM HABITUAÇÃO

- Álcoois:
 - Amílico;
 - Etilenoglicol;
 - Etilico;
 - Isopropílico;
 - Metílico.

- Nicotina;
- Narcóticos analgésicos:
 - Opiáceos;
 - Opióides.

- Psicoestimulantes;
- Sedativo-hipnóticos;
- Psicoactivos ou alucinogénios;
- Compostos inaláveis:
 - Solventes hexacarbonados;
 - Aerossóis;
 - Anestésicos;
 - Nitritos alquílicos voláteis.

Álcool Etílico

Álcool Etílico

- Potente neurotóxico (intoxicação aguda e uso crônico)
- Consequências neurológicas do alcoolismo crônico:
 - Encefalopatia de Wernicke
 - Síndrome de Korsakoff
 - Doença de Marchiafava – Bignami
 - Demência e Atrofia Cortical
 - Degenerescência Cerebelosa Subaguda
 - Mielinólise Pôntica Central
 - Encefalopatia Hepática
 - Polineuropatia Sensitivo – Motora

Encefalopatia de Wernicke e Síndrome de Korsakoff

- Estas duas patologias aparecem com frequência associadas
- Deficit de Tiamina (Vitamina B1)
- **Encefalopatia de Wernicke** – início agudo com alterações motoras (motilidade ocular), nistagmo e estado confusional
- **Síndrome de Korsakoff** – quadro psicótico de evolução crónica com perda da memória recente, deficit na aprendizagem e o preenchimento das lacunas mnésicas por fenómenos confabulatórios

Doença de Marchiafava – Bignami

- Afecção rara
- Desmielinização do SNC localizada ao Corpo Caloso, Pedúnculos Cerebelosos e Quiasma Optico (entre outras estruturas)
- Manifestações clínicas são muito variáveis (deterioração progressiva do estado de consciência até ao coma, quadros demenciais lentamente evolutivos)

Degenerescência Cerebelosa Subaguda Alcoólica

- Manifesta-se por Ataxia da marcha e alargamento da área de sustentação, descoordenação motora do tronco e membros inferiores
- Desmielinização e Atrofia Cerebelosa

Demência Alcoólica e Atrofia Cortical

- Deterioração progressiva das funções cognitivas atribuída ao efeito directo do Etanol sobre o Córtex Cerebral
- Alcoolismo Crónico - Alargamento dos Ventriculos Cerebrais e Sulcos Corticais (Atrofia Cortical)

Mielinólise Pôntica Central

- Pouco frequente
- Alteração do estado de consciência até ao coma, Hemiplegia ou Tetraplegia
- Aparece em alcoólicos crónicos mal nutridos em que há alterações metabólicas ou hidro-electrolíticas graves
- Desmielinização na Protuberância e Pedúnculos Cerebelosos

Polineuropatia Periférica Sensitivo – Motora Alcoólica

- Inicia-se por compromisso motor dos membros inferiores, com frequente envolvimento das raízes espinhais dos Nervos Laringeo e/ou Frénico
- Pode ser muito dolorosa
- Degenerescência dos axónios mielinizados de maior diâmetro com alterações a nível da motricidade e sensibilidade profunda

Opiáceos

Opiáceos

- **Ópio e derivados Morfina e Heroína**
- **Opiáceos Sintéticos** - Petidina, Meperidina, Pentazocina, Codeína, Dihidrocodeína, Fentanil, Buprenorfina e Metadona
- Substâncias com elevado risco de abuso e dependência (física e psíquica)

Opiáceos

Complicações Neurológicas incluem:

- Encefalopatia Pós-Anóxica
- Leucoencefalopatia Espongiforme Progressiva por inalação de Heroína
- AVC
- Síndromes Distónicas
- Tremor Parkinsónico
- Neuropatias Periféricas

Opiáceos

Encefalopatia Pós-Anóxica

- Ocorre após “overdose” em que ocorre depressão respiratória grave
- Sequelas de hipóxia do SNC (memória)

Opiáceos

Leucoencefalopatia Espongiforme Progressiva por inalação de Heroína

- Degenerescência espongiforme da mielina com intensa vacuolação
- Estas lesões predominam no Cerebelo, mas também podem afectar o Corpo Caloso, Capsula Interna e o Tronco Cerebral
- Evolui de forma variável no periodo de algumas semanas
- Manifestações Clínicas – Ataxia, Dismetria, Disartria, Tetraparésia Espástica
- Fisiopatologia é ainda desconhecida

Sedativos - Hipnóticos

Benzodiazepinas

- Substâncias que se encontram no topo das prescrições médicas
- É frequente o abuso associado a outras drogas (Álcool, Analgésicos Narcóticos)
- Causam dependência física e psíquica pelo que o seu uso clínico deve ser cauteloso
- Associadas a alterações da **memória** quando consumidas a longo prazo
- Alguns autores referem mesmo atrofia do Hipocampo em certos doentes

Barbitúricos

- Substâncias com elevado grau de abuso e dependência física e psíquica
- Uso clínico restrito (Fenobarbital – Epilepsia)
- Alguns autores referem deficits de memória em doentes medicados há longa data com Barbitúricos

Psicoestimulantes

Psicoestimulantes

(Psicoanalépticos)

- **Anfetaminas** (Dextroanfetamina , Metanfetamina)
- Derivados da Coca (**Cocaína** e Crack)

- **Inibem a Recaptação da Dopamina (DA)**, aumentando assim a sua concentração disponível no SNC

- A DA é um NT principalmente **excitatório**

Psicoestimulantes

- Causam dependência física e psíquica e estão frequentemente associadas a **Depressão e Episódios Psicóticos**
- Consequências neurológicas:
 - Deficit de Atenção, Memória e Funções Executivas (**Metanfetamina**)
 - Tiques, movimentos coreicos, Distonia, Mioclonias, Convulsões e AVC

Psicodislépticos

Psicodislépticos

- Induzem alterações da percepção – alucinações ou distorção da realidade
- Exemplos:
 - * **Canabinóides**
 - * **Alucinogénios**

Canabinóides

- Incluem: a Marijuana e o Haxixe
- Actuam por ligação aos receptores endógenos dos Canabinóides (CB1 e CB2)
- Complicações Psiquiátricas: Episódios de Pânico e Ansiedade, Agudização de Perturbações Psicóticas e para alguns autores perturbações a nível da motivação (Síndrome Amotivacional)

Alucinogénios

- LSD
- Mescalina
- Psilocibina – “Cogumelos Alucinogénicos”
- MDMA (“Ecstasy”)
- Ketamina
- Fenciclidina (PCP ou “Angel Dust”)
- MDEA (“Eve”)
- GHB (“Fantasy”)

Problemas Associados ao Uso de Alucinogénios

- **Problemas psiquiátricos** – Depressão, Ansiedade e Psicose
- **MDMA** (Ecstasy) – uso crónico pode causar deficits cognitivos (memória, atenção e concentração) por lesão dos Neurónios Serotoninérgicos
- **Ketamina e Fenciclidina (PCP)** – associadas a dependência física e psíquica, quadros psicóticos e lesões cerebelosas. Assim como o MDMA está associado a deficits cognitivos (memória, atenção e concentração)

Solventes e Compostos Inaláveis

Compostos Inaláveis

- Substâncias voláteis muito diversas – solventes industriais, aerossóis, anestésicos e nitritos
- Ex: Cola de Contacto, Gasolina, Diluentes, Desodorizantes, Clorofórmio, Éter, Óxido Nítrico, Nitrito de Amilo e Nitrito de Isobutilo
- Utilizam-se por via inalatória, têm acção de 15 a 30 minutos e efeitos semelhantes aos do Etanol⁵⁰

Compostos Inaláveis

- Podem causar dependência
- Uso crónico causa lesões no SNC:
 - Deficits Cognitivos
 - Lesões Piramidais
 - Lesões Cerebelosas
 - Lesões do Tronco Cerebral
 - Neuropatia Periférica Sensitivo-Motora (níveis elevados de exposição)

Compostos Inaláveis – Complicações Neurológicas

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS DO USO RECREATIVO CRÔNICO DE ALGUNS COMPOSTOS INALÁVEIS

- Gasolina — intoxicação pelo chumbo, com encefalopatia na criança ou alucinações e eventual neuropatia no adulto;
- Hidrocarbonetos voláteis — disfunção cognitiva ligeira;
- Metil-butil-cetona — neuropatia periférica;
- Metil-etil-cetona — neuropatia periférica;
- N-hexano — neuropatia periférica;
- Nitrato de alquilo — alterações hipóxicas por meta-hemoglobinemia;
- Óxido nítrico — degenerescência combinada subaguda da medula, semelhante à da deficiência em vitamina B12;
- Tolueno — disfunção cerebral e cerebelosa, surdez, atrofia óptica;
- Tricloroetileno — mononeuropatia trigeminal.

Sistema de Recompensa Cerebral

Sistema de Recompensa Cerebral

- Pensa-se que as drogas de abuso exercam o seu efeito subjectivo de prazer por activação da transmissão dopaminérgica na **Via Mesolímbica**
- Esta via cerebral projecta-se para o **Sistema Límbico**, fonte das emoções e prazer
- Foi identificado um sistema neurofuncional - **Sistema de Recompensa Cerebral**, mediado por esta estrutura neuroanatómica

Referências Bibliográficas

Marques-Teixeira J, "Deficit Cognitivo na Esquizofrenia – dos consensos ás incertezas", 2003

- Laura A, Green M."Review of cognition and brain structure in Schizophrenia: profiles, longitudinal course and effects of treatment", *Psychiatri Clin N Am*, 27 (1-18), 2004

- Vargas ML."The possibilities of neurocognitive rehabilitation in Schizophrenia" *Rev Neurol*, Mar, 2004

- Torres A."Cognitive deficit and Schizophrenia", Jan-Feb, 2001

- Bersani G"Deficit of executive functions in Schizophrenia", *Psychopathology*, 2004

- McGurk S." Cognitive effects of Olanzapine treatment in Schizophrenia". *Med Gen Med*; 6 (2): 27. 2004

- Dickinson D."General and specific cognitive deficits in Schizophrenia" *Biol Psychiatry*, 2004

- Galderisi S" Historical, psychopathological, neurological, and neuropsychological aspects of deficit Schizophrenia" *Am J Psychiatry*, Jun, 2002

- Stahl S. *Essential Psychopharmacology – neuroscientific basis and practical applications*. 2nd ed.Cambridge. 2002

- Bryson G"Memory and executive function impairments in deficit syndrome Schizophrenia". *Psychiatry Res*. 2001

- Miller D " Atypical Antipsychotics: Sleep, Sedation and Efficacy" *J Clin Psychiatry* 2004;6 Suppl 2 :3-7

- Harvey P " Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprazidone vs olanzapine in acutely ill inpatients with Schizophrenia or Schizoaffective disorder" *Psychopharmacology* 2004 Mar; 172 (3) : 324-32

- Harvey P " Ziprazidone and cognition: the evolving story" *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 Suppl 19: 33-9

- Loebel A "Improvement in prosocial functioning after a swith to ziprazidone treatment" *CNS Spectr*. 2004 May;9(5):357-64

- Harvey P." Cognitive and functional effects of atypical antipsychotics medications".*J Clin Psychiatry*. 67 (10) :e13. Oct 2006

- Cohen A." Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date". *Schizophr Bull*. Dec 2006

- Almeida LB " O sortilégio de Pandora – o Sistema Nervoso Central e os Tóxicos" *Gradiva*. 2004

- Alex K. " Pharmacological mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission". *Pharmacol Ther*. Oct 2006

- Barr A. "The need for speed: an update on Methamphetamine addiction" *J Psychiatry Neurosci* 2006 ; 31 (5): 301-13