

Aonde os antipsicóticos não chegam...

Where the atypical antipsychotics have no effects...

Argumento: os antipsicóticos de 2ª geração, muito embora não tenham sido desenhados para remediação do défice cognitivo dos doentes com esquizofrenia, têm efeitos benéficos a este nível. No entanto, há domínios cognitivos aonde a sua acção não chega. Não se sabe bem porquê.

Ponto de partida: as alterações neurocognitivas, nos doentes esquizofrénicos estão bem documentadas¹, sendo, hoje, consensual que o défice cognitivo, para além de estar presente em todos os doentes com esquizofrenia, é também grave, situando-se entre 1-3 desvios-padrão abaixo dos controlos normais. O dado mais relevante prende-se com o facto de este défice cognitivo estar altamente correlacionado com o prognóstico da doença, nomeadamente a sua associação com o mau funcionamento social e com dificuldades vocacionais²⁻⁶.

Tese: Face a esta evidência estamos perante um quadro clínico em relação ao qual se podem desenhar estratégias claras de remediação com vista à melhor integração social destes doentes.

Antítese: A falta de consenso quanto ao modo de avaliar o desempenho cognitivo na esquizofrenia, as diferentes opiniões quanto às opções farmacológicas mais promissoras e as incongruências quanto ao desenho dos ensaios clínicos que avaliem a eficácia dos novos antipsicóticos nos défices cognitivos, impedem a sua utilização com este objectivo.

Questão de desenvolvimento: Dado que os antipsicóticos atípicos não foram sintetizados para actuarem sobre os sintomas cognitivos, como é que eles actuam aí?

Desenvolvimento: Alguns dados sugerem a sua eficácia em alguns domínios cognitivos. Dado que não foram desenhados especificamente para este efeito, a melhor forma de explicar a sua acção é encontrar modelos psicofarmacológicos que sustentem esses efeitos. Começemos pelo seu perfil psicofarmacológico. Partindo do princípio segundo o qual para o funcionamento cognitivo é necessário um nível óptimo de actividade dopaminérgica na região pré-frontal, facilmente percebemos, de acordo com a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, que os neurolépticos convencionais, ao bloquearem os receptores pós-sinápticos D2 com vista à diminuição da transmissão dopaminérgica na via meso-límbica e meso-cortical acabam por alterar o nível óptimo de dopamina na região pré-frontal e, desse modo, não melhoram o funcionamento cognitivo. Isto

tornou-se mais evidente com os primeiros trabalhos (ver uma síntese em Stip *et al.*⁷) sobre os novos antipsicóticos. Na verdade, depressa se verificou que mais importante do que a ocupação dos receptores dopaminérgicos é a capacidade dos fármacos para rapidamente se dissociarem desses mesmos receptores dopaminérgicos. A literatura tem sido convincente quanto a este facto: quer a clozapina, quer a olanzapina, quer a risperidona, quer a ziprazidona aumentam o efluxo de dopamina no córtice pré-frontal sem efeito no sistema límbico, ao contrário do haloperidol que não tem nenhuma influência nesse efluxo de dopamina.

No entanto, há um aspecto essencial a ser considerado quando se fala de défice cognitivo: a designada *aprendizagem processual*. Este tipo de aprendizagem é essencial para a reabilitação dos esquizofrénicos, dado que é um tipo de aprendizagem que permite a execução de tarefas práticas, tão deficitários nestes doentes. Este aprender fazendo depende da integridade dos núcleos da base do cérebro. Ora, o que verificamos pelos estudos publicados é que os neuro-lépticos de 1^o geração, em razão do bloqueio dopaminérgico crónico, provocam um aumento do volume do núcleo caudado, ao contrário da clozapina que restaura esse volume⁸. Talvez por esta razão, Purdon *et al.*⁹ verificaram que os neuro-lépticos clássicos e a risperidona, ao contrário da olanzapina, prejudicam este processo de aprendizagem processual.

Daqui se pode, desde já, retirar uma 1^a conclusão: a melhoria do funcionamento cognitivo e social com os novos antipsicóticos não se deve tanto a um efeito directo sobre a cognição, mas a um melhor perfil de efeitos secundários (nomeadamente o bloqueio D2 nos núcleos da base) (ver, p. ex., Paquet *et al.*¹⁰).

Uma 2^a hipótese psicofarmacológica adveio da descoberta dos antipsicóticos de 2^a geração: a hipótese do antagonismo serotonina-dopamina. O bloqueio dos receptores 5HT2A na área tegmental ventral estimula a produção de dopamina que, por sua vez, estende a sua acção para o córtice pré-frontal. Dito de outra forma, a libertação de dopamina ocorre em locais onde se estabelece a ligação 5HT2A, levando a melhoria do funcionamento cognitivo. Sendo assim, uma nova questão se levanta: como se classificam os antipsicóticos quanto à afinidade para os receptores 5HT2A? Tyson *et al.*¹¹ sugeriram uma classificação dos antipsicóticos atípicos segundo esta afinidade, propondo classificá-los em antipsicóticos com alta afinidade (risperidona, clozapina e olanzapina) e antipsicóticos com baixa afinidade (quetiapina e amisulpride). Em relação a essa mesma classificação, os mesmos autores avaliaram o seu efeito sobre diferentes funções cognitivas, bem como sobre os sintomas psicóticos. Os resultados foram interessantes: enquanto que para a eficácia sobre os sintomas psicóticos nenhum dos antipsicóticos em estudo se distinguem entre si, já para os sintomas cognitivos apresentavam perfis distintos. Os antipsicóticos com baixa afinidade eram eficazes na memória de longa duração, na memória visual e espacial, na função executiva e na velocidade de processamento. Os antipsicóticos com alta afinidade só eram eficazes na memória de longa duração e na memória espacial. Ou seja, dois perfis se desenhavam em função do grau de afinidade para os 5HT2A.

Ou seja, uma 2^a conclusão pode ser retirada destes dados: a melhoria do funcionamento cognitivo com os novos antipsicóticos depende da sua afinidade para os receptores 5HT-2A, o que permite diferenciar os diferentes antipsicóticos entre si quanto à melhoria da cognição.

Uma 3ª hipótese psicofarmacológica prende-se com o efeito colinérgico. O sistema colinérgico desempenha um papel importante na patofisiologia da esquizofrenia¹²⁻¹⁵, de tal modo que a baixa da actividade colinérgica está correlacionada com défices cognitivos naquela perturbação¹⁶⁻¹⁷ e a melhoria da actividade colinérgica pode melhorar a cognição nestes doentes¹⁸. Neste aspecto particular, os antipsicóticos atípicos aumentam a libertação de acetilcolina no córtice pré-frontal e no hipocampo¹⁹, sendo a olanzapina o mais potente relativamente a este mecanismo²⁰.

Sintetizando, a base psicofarmacológica para explicar a eficácia dos antipsicóticos atípicos sobre a cognição assenta na capacidade para promover o aumento da actividade da dopamina e da acetilcolina no córtice pré-frontal, no antagonismo 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, e nos locais 6, e 7 e nas acções sobre outros sistemas de neurotransmissores. Os processos de modulação dos efeitos dos antipsicóticos atípicos sobre a dopamina e a acetilcolina são o aumento da dopamina pré-frontal e do efluxo de acetilcolina²¹; a diminuição da estimulação dos receptores glutamato²² pelo antagonismo 5-HT_{2A}²³ e pelo agonismo 5-HT_{1A}¹⁹; e o bloqueio dos efeitos neurotóxicos do glutamato²⁴. Ou seja, os antipsicóticos atípicos actuam na cognição por mecanismos diferentes. É preciso perceber melhor a ligação entre os défices cognitivos, os efeitos da medicação e a sua importância clínica.

Se conjugarmos estes dados com os da evidência clínica sobre o efeitos destes antipsicóticos na cognição, verificamos que aquele efeito não ocorre igualmente para todos os domínios da cognição, sendo o domínio da função executiva e da memória imediata os menos melhorados pela acção dos antipsicóticos atípicos²⁵. Num estudo em que estes autores compararam 4 antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina) verificaram que nenhum dos 4 tinha qualquer efeito sobre a função executiva, o que tem vindo a ser confirmado por várias meta-análises.

Conjugando estes dados podemos, então, afirmar que enquanto classe, os antipsicóticos atípicos melhoram a função cognitiva geral, mas essa melhoria apresenta-se no intervalo 0.2–0.4 desvios-padrão. É pouco provável que estes ganhos sejam suficientes para trazer de novo os doentes aos níveis vocacionais predizíveis a partir do seu desempenho pré-mórbido.

No entanto, os efeitos específicos de alguns antipsicóticos atípicos em domínios cognitivos particulares pode ser relevante para o desenho de planos individuais de tratamento que tenham em conta a organização cognitiva pré-mórbida, o perfil único de défice cognitivo, os ganhos vocacionais prévios e as aspirações sócio-vocacionais de longo termo.

Resolução da questão: ainda hoje não se sabe com segurança como é que os antipsicóticos atípicos exercem a sua acção sobre o funcionamento cognitivo. Sabe-se, sim, que a sua acção não só não é extensível a todos os domínios da cognição, como não é suficiente para promover mudanças no comportamento social dos doentes. Ou seja, os antipsicóticos atípicos não “mudam” a dimensão cognitiva da esquizofrenia com intensidade suficiente para que tenham expressão clínica. Por isso, para além da sua prescrição, seleccionada em função do seu perfil de acção sobre a cognição (quando estiver determinado), teremos sempre de incluir nas estratégias de tratamento, as técnicas de remediação cognitiva não farmacológicas.

Conclusão: Aonde não chegam os antipsicóticos atípicos? A algumas dimensões cognitivas, sobretudo à função executiva e à memória imediata, mas também não chegam às mudanças necessárias na cognição para que os doentes beneficiem em termos sociais e profissionais.

Referências

- [1] Green MF (1998). *Schizophrenia From a Neurocognitive Perspective: Probing the Impenetrable Darkness*. Allyn & Bacon, Boston.
- [2] Heaton RK, Crowley TJ (1981). Effects of psychiatric disorders and their somatic treatments on neuropsychological test results. In: Filskov SD, Boll TJ, editors. *Handbook of Clinical Neuropsychology*. New York: John Wiley & Sons, 481–525.
- [3] Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., Kester, D.B. e Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48 (7): 618-24.
- [4] Bilder R, Lipshitz-Broch L, Reiter G, Geisler S, Mayerhoff D, Lieberman J (1992). Intellectual deficit in first episode schizophrenia, evidence for progressive deterioration. *SchizophrBull* 18:437– 448.
- [5] Blanchard, J e Neale, J (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *Am J Psychiatry*, 151 (1): 40-8.
- [6] Saykin, A, Shtasel, D, Gur, RE, Kester, D, Mozley, L, Stafiniak, P e Gur, RC (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51 (2): 124-31.
- [7] Stip, E, Sylvie, C. ; Boulay, J (2005). On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 29 (2), 219-232
- [8] Chakos, M, Lieberman, J, Alvir, J, Bilder, R, Ashtari, M (1995). Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet* 345, 456–457.
- [9] Purdon, S, Woodward, N, Lindborg, S (2003). Procedural learning in schizophrenia after 6 months of double-blind treatment with olanzapine, risperidone, and haloperidol. *Psychopharmacology* 169, 390– 397..
- [10] Paquet, F, Soucy, J, Stip, E., Levesque, M., Elie, A., Bedard, M (2004). Comparison between olanzapine and haloperidol on procedural learning and the relationship with striatal D2 receptor occupancy in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 16 (1), 47– 56.
- [11] Philip, J, Tyson, K, Roberts, A, e Mortimer, M (2004). Are the cognitive effects of atypical antipsychotics influenced by their affinity to 5HT-2A receptors? *Intern. J. Neuroscience*, 114:593–611.
- [12] Breese, C, Lee, M, Adams, C, Sullivan, B, Logel, J, Gillen, K, Marks, M, Collins, A, Leonard, S. (2000). Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 23, 351– 364.
- [13] Freedman, R, Adams, C, Leonard, S (2000). The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J. Chem. Neuroanat.* 2, 299–306.
- [14] Crook, J, Tomaskovic-Crook, E, Copolov, D, Dean, B (2001). Low muscarinic receptor binding in prefrontal cortex from subject with schizophrenia: a study of broadmann's areas 8, 9, 10, and 46 and the effects of neuroleptic drug treatment. *Am. J. Psychiatry* 158, 918– 925.
- [15] Lai, I, Hong, C, Tsai, S (2001). Association study of a nicotinic receptor variant with schizophrenia disorders. *Neuropsychobiology* 43, 15–18.
- [16] Karson, C, Casanova, M, Kleinman, J, Griffin, W (1993). Choline acetyltransferase in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 150, 454– 459.
- [17] Karson, C, Mrak, R, Husain, M, Griffin, W (1996). Decreased mesopontine choline acetyltransferase levels in schizophrenia. *Mol. Chem. Neuropathol.* 29, 181– 191.
- [18] Hussain, M, Chaudhry, Z., Hussain, (2001). Rivastigmine tartrate in treatment of neocognitive deficits in

clozapine treated schizophrenics. *51th Annual Meeting of Canadian Psychiatric Association Book of Abstracts*. CPA, p. 64.

[19] Ichikawa, J, Dai, J, Meltzer, H (2001). 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors minimally contribute to clozapine-induced acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex. *J. Brain Res.* 939, 34–42.

[20] Shirazi-Southall, S, Rodriguez, D, Nomikos, G (2002). Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat. *Neuropsychopharmacology* 26, 583– 594.

[21] Kuroki, T, Meltzer, H, Ichikawa, J (1999). Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288, 772–781.

[22] Moghaddam, B, Adams, B, Verma, A, Daly, D (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 17, 2921–2927.

[23] Aghajanan, G, Marek, G (2000). Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res. Rev.* 31, 302–312.

[24] Olney, J, Farber, N (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 998–1007.

[25] Woodward, N, Purdon, S, Meltzer, H, Zald, D (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine olanzapine quetiapine and risperidone in schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8: 457-472.



João Marques-Teixeira