

SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e
Cuidado na Sociedade Moderna

Capítulo 41

Edição XXX

ASSOCIAÇÃO DO USO DE BIPERIDENO E A DIMINUIÇÃO DA PERFORMANCE COGNITIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

BRUNA DUARTE BRAZ¹
BEATRIZ AGUIAR DELASTA¹
THAINÁ SERRADURA PIZZIMENTI¹

¹Discente – Medicina do Centro Universitário Lusíada.

Palavras-chave: Biperideno, Demência, Declínio Cognitivo, Memória.

DOI:

10.59290/2581660220

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O biperideno é um fármaco anticolinérgico amplamente utilizado para o tratamento de sintomas extrapiramidais, indicado tanto em condições neurológicas primárias, como para aquelas induzidas por medicamentos. Por exemplo, frequentemente, as desencadeadas pelos antipsicóticos no curso do tratamento da esquizofrenia e outros transtornos mentais (MIYAMOTO *et al.*, 2008). (HIGGINS *et al.*, 2019)

Assim como outros medicamentos dessa classe, o biperideno possui efeito marcante no sistema nervoso central, reduzindo os efeitos produzidos pela acetilcolina no sistema nervoso através do bloqueio da transmissão dos impulsos colinérgicos centrais pela reversão da ligação aos receptores de acetilcolina no sistema nervoso central, especificamente receptores muscarínicos do tipo M1, o principal receptor muscarínico no cérebro (BROCKS, 1999).

Na doença de Parkinson, por haver uma diminuição da dopamina, ocorre consequentemente um aumento da acetilcolina, o que poderia justificar os sintomas motores característicos dessa doença (BROCKS, 1999).

Na esquizofrenia, uma das principais teorias etiológicas da doença, a chamada teoria dopaminérgica defende que o aumento de dopamina na fenda sináptica resultaria em um excesso de dopamina na via mesolímbica, que seria responsável pelos sintomas positivos da doença, como delírios e alucinações (JÚNIOR, 2007; TOSCANO; FREITAS, 2019; TOSTES *et al.*, 2020; PINHEIRO, 2020). Por essa razão, a primeira escolha de tratamento são os antipsicóticos, que visam o controle desses sintomas positivos através do bloqueio pós-sináptico dos receptores cerebrais D2 da dopamina. Em contrapartida, acabam gerando efeitos extrapiramidais como tremores, distonia (espasmos muscu-

lares prolongados) e acatisia (inquietação), havendo aqui o parkinsonismo induzido por antipsicóticos.

Uma vez que o biperideno atua no bloqueio dos receptores de acetilcolina no cérebro, ele interfere na ação desse neurotransmissor, resultando em efeitos bastante benéficos, ajudando a restaurar o equilíbrio entre os neurotransmissores, podendo aliviar os sintomas parkinsonianos, como tremor, rigidez, bradicinesia, distonia aguda e acatisia.

Apesar de ser um ótimo medicamento para as questões citadas, assim como outros agentes anticolinérgicos, o biperideno apresenta efeitos colaterais comuns e bastante conhecidos, tais como visão turva, boca seca, constipação, retenção urinária, tontura, sonolência e aumento da pressão intraocular (BROCKS, 1999).

Há muitos anos discute-se o impacto destes agentes nas funções cognitivas dos pacientes que fazem uso desse medicamento, incluindo memória, aprendizagem, atenção e função executiva (FEINBERG, 1993; MINTZER; BURNS, 2000; MINZENBERG *et al.*, 2004; SILVER; GERAISY, 1995; STRAUSS *et al.*, 1990).

Desta forma, no campo da Saúde Mental, é preocupante notar que muitos pacientes permanecem utilizando o biperideno por longos períodos, justamente esses que, em função da sua própria condição de base, já apresentam dificuldades em manter a concentração, comprometendo a memória, dificuldades nas funções executivas, redução na velocidade de processamento de informações e até mesmo alterações na percepção sensorial (GUO *et al.*, 2019).

Com isso, o uso prolongado do biperideno em pacientes portadores de esquizofrenia, os quais já apresentam um potencial prejuízo em suas funções cognitivas, suscita uma série de considerações complexas.

Por um lado, o biperideno é frequentemente prescrito para tratar os efeitos colaterais motores associados aos antipsicóticos, o que pode ser um ótimo mecanismo para melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Em contrapartida, é preciso ponderar cuidadosamente os benefícios e os riscos, uma vez que o uso desse medicamento tem o potencial de agravar os déficits cognitivos e até causar alterações cognitivas em indivíduos que nunca haviam apresentado tal quadro previamente.

O objetivo dessa revisão sistemática é compreender qual o impacto do uso do anticolinérgico biperideno na performance cognitiva de indivíduos em uso desse fármaco.

MÉTODO

Essa revisão sistemática foi realizada seguindo as bases do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

A busca de evidências teve início a partir da elaboração da seguinte questão clínica: “O uso do fármaco biperideno está associado a uma diminuição da performance cognitiva?”

PERGUNTA ESTRUTURADA

Para estruturar a dúvida clínica, nesse estudo utilizamos o acrônimo PICO (população, intervenção, comparação e desfecho), considerando-se como objetivo primário a avaliação da alteração da performance cognitiva de indivíduos em uso de biperideno, comparados a pacientes que não foram submetidos ao uso desse medicamento; e também, comparando o uso desse fármaco em indivíduos hígidos a fim de avaliar esse possível comprometimento:

- População – humanos

- Intervenção – introdução do uso de biperideno/retirada da medicação

- Comparação – não utilização do biperideno/manter a medicação

- *Outcome*/desfecho – declínio cognitivo/memória associado ao uso do biperideno?

DESCRITORES

A pesquisa de estudos foi realizada nas plataformas *MedLine*, *SciELO* e *UpToDate* com a seguinte estratégia de busca: (*Biperiden OR Biperideno OR Biperidene OR Akineton*) AND (*Cognitive Disorder OR Dementia OR Delirium OR Memory OR Amnesic OR Disorder*).

Critérios de inclusão e exclusão

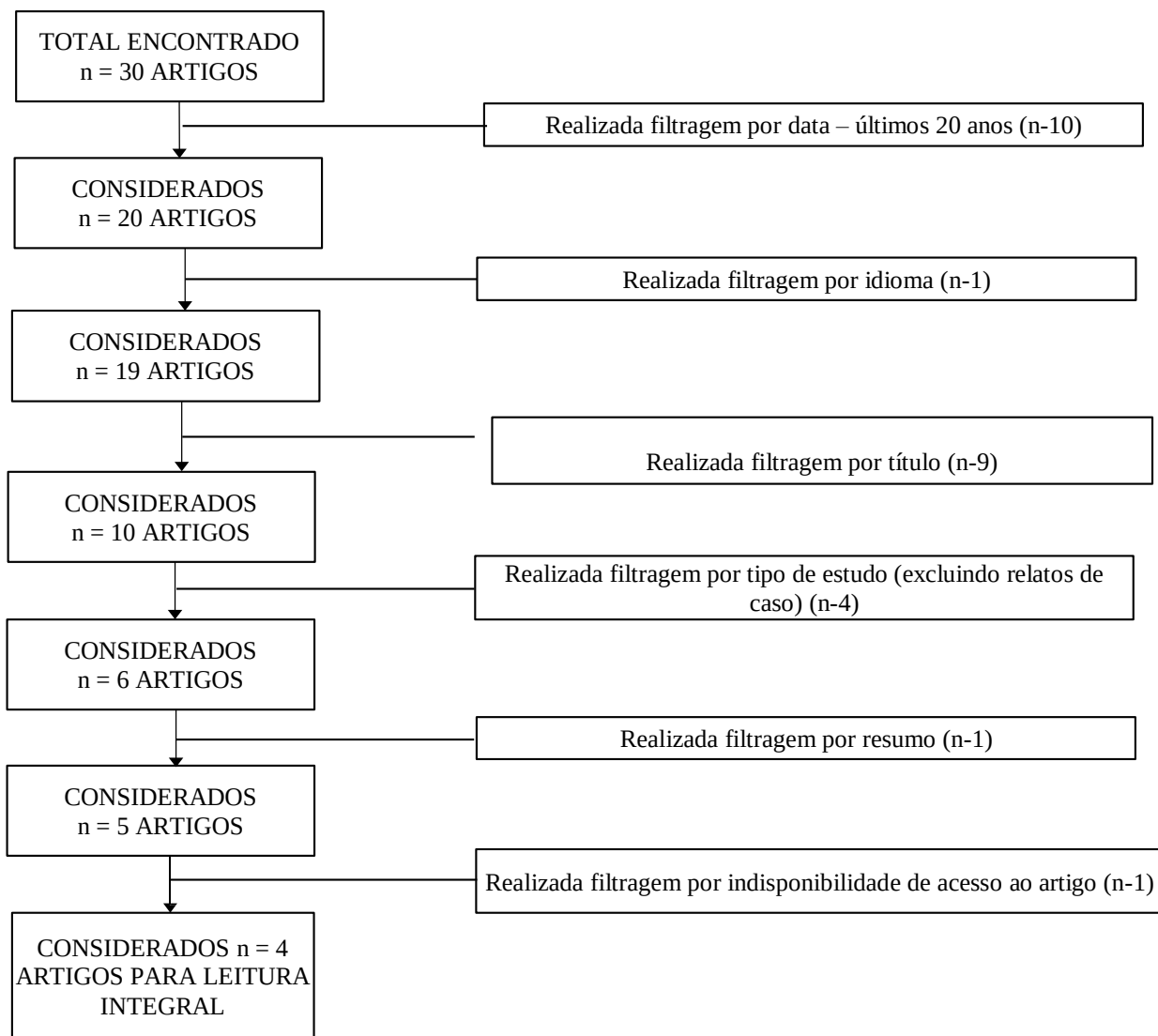
A seleção de artigos foi realizada com um limite de data da publicação. Foram considerados artigos publicados nos últimos 20 anos (artigos publicados a partir de 2003). A seleção também levou em consideração o idioma de publicação, sendo excluído um estudo em alemão. Foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos. Artigos que não respondiam ao objetivo primário ou que contemplavam outros desenhos de estudo foram excluídos, assim como estudos não realizados em humanos.

PROCESSO DE COLETA DE DADOS E RESULTADOS

Duas autoras avaliaram de maneira independente, baseando-se nos critérios de inclusão e exclusão predefinidos, os títulos dos artigos selecionados, os resumos desses artigos e os textos de forma integral.

A seleção dos artigos encontra-se no **Fluxograma 41.1**. Após a aplicação dos critérios de seleção, 4 artigos foram selecionados para análise.

Fluxograma 41.1 Seleção dos Artigos



Os dados foram extraídos para análise em uma tabela contendo: identificação do estudo (autor, ano de publicação e país de publicação), desenho metodológico, população estudada (N), grupos de comparação, intervenção e resultados (**Tabela 41.1**).

ESTUDO DOS VIESES

A análise do risco de viés dos estudos incluídos foi feita de maneira individual e independente pelas duas autoras, usando as ferramentas de análise de risco de viés ROBINS-I e RoB 2, a depender do desenho metodológico de cada um dos estudos.

Avaliando os seguintes domínios, em RO-BINS-1:

1. Domínio de confusão.
2. Domínio de seleção de pacientes.
3. Classificação das intervenções.
4. Desvio das intervenções pretendidas.
5. Perda de dados.
6. Análise dos desfechos.
7. Seleção dos desfechos reportados.

Avaliando os seguintes domínios, em RoB

2:

1. Viés no processo de randomização.
2. Desvios da intervenção pretendida.

3. Viés devido a dados faltantes.
4. Viés na aferição dos desfechos.
5. Viés no relato dos desfechos.

Os casos em desacordo foram resolvidos por um consenso entre as autoras. O resultado da análise do risco de viés foi apresentado na **Tabela 41.2**.

RESULTADOS

A avaliação da associação entre o uso de biperideno e o declínio da performance cognitiva encontra-se na **Tabela 41.1**.

A avaliação do risco de viés dos estudos selecionados através do RoB 2 e

ROBINS-I encontra-se sumarizado na **Tabela 41.2**.

Em síntese, é possível destacar que, a partir da avaliação dos estudos utilizados nessa revisão, há uma convergência com relação à atuação do biperideno sobre a função cognitiva de indivíduos hígidos e portadores de esquizofrenia – seja pela introdução, seja pela descontinuação – a partir de testes e escalas capazes de traduzir de forma prática esses efeitos.

Sambeth *et al.* (2014) demonstraram, a partir de testes de aprendizado verbal, que as funções de reconhecimento visual, memória contínua de reconhecimento e memória espacial foram reduzidos significativamente pela medicação quando comparados à administração do placebo.

Na mesma linha de resultado, Vaselevic *et al.* (2014) apresentaram uma análise com relação à escala PANSS (*Positive and Negative Symptoms Scale*), indicando um aumento significativo desses sintomas após o uso da medicação tanto em indivíduos hígidos, quanto em portadores de esquizofrenia, apesar de serem mais expressivos no segundo grupo. Esses achados reforçam os resultados apresentados por Ogino *et al.* (2010), que demonstra a partir da escala PANSS e com base nas condições psicossociais, que a descontinuação do biperideno é capaz de reduzir a expressão desses sintomas (positivos e negativos) e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

Além disso, Ogino *et al.* (2010) avalia que a descontinuação da medicação anticolinérgica é capaz de produzir efetiva melhora sobre testes de cognição, tarefa motora, fluência verbal, atenção e processamento.

Por fim, Drimer *et al.* (2004) traz, a partir do ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive*), uma melhora pronunciada entre as pontuações expressas antes e após a descontinuação da droga, corroborando com a hipótese de que o uso desse fármaco esteja associado de fato a uma piora cognitiva em seus usuários.

Sendo assim, do mesmo modo que essa medicação se mostra capaz de desencadear declínio cognitivo/de atenção/processamento e aumento de sintomas positivos e negativos, a interrupção da sua administração demonstra-se capaz de reverter parte desses prejuízos

Tabela 41.1 Avaliação do uso de biperideno

Autor (ano) / país	Desenho metodológico	População estudada	Grupos de comparação	Protocolo de intervenção	Alteração na performance cognitiva (resultado)
Sambeth <i>et al.</i> (2014) Alemanha	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, feito em 4 vias.	16 voluntários saudáveis (idade média 23,4 anos)	Voluntários saudáveis que foram divididos em 4 grupos e foram divididos em: 1. Voluntários saudáveis recebendo biperideno 2. Voluntários saudáveis recebendo citalopram 3. Voluntários saudáveis recebendo placebo 4. Voluntários saudáveis recebendo biperideno + citalopram	Tempo: testes após 4 horas do uso do biperideno e 1 hora após o citalopram Dose: biperideno 2mg citalopram 20mg	Tarefa de Aprendizado Verbal (VLT): os participantes recordaram significativamente menos palavras após biperideno do que após placebo ou citalopram. O citalopram não afetou a recordação. Tarefa de Reconhecimento Visual (VRT): Quanto às detecções corretas de palavras, os participantes reconheceram menos palavras após biperideno em comparação com o placebo. Teste de Memória Contínua de Reconhecimento (CRMT): o biperideno prejudicou a precisão e retardou os tempos de reação neste teste em comparação com o placebo Tarefa de Memória Seriada (SMT): O biperideno prejudicou a precisão em comparação com o placebo e foi encontrado um efeito principal de atraso.
O biperideno prejudicou desempenho da memória na tarefa de aprendizagem verbal, no reconhecimento visual, no teste de memória de reconhecimento contínuo e na tarefa de memória seriada. O citalopram não afetou nada na memória ou atenção e também não foi capaz de reverter os comprometimentos de memória induzidos por Biperideno					
Autor (ano) / país	Desenho metodológico	População estudada	Grupos de comparação	Protocolo de intervenção	Alteração na performance cognitiva (resultado)
Veselinović <i>et al.</i> (2014) Alemanha	Ensaio clínico randomizado único-cego	24 voluntários no total, sendo 12 indivíduos portadores de esquizofrenia (não medicados com antipsicóticos) e 12 indivíduos saudáveis	Grupo 1: portadores de esquizofrenia recebendo biperideno. Grupo 2: voluntários saudáveis recebendo biperideno.	Dose: biperideno 5mg Tempo: teste antes da administração do biperideno, e uma após 1 semana de uso	Psicopatologia Geral: Ambos os grupos mostraram um aumento significativo nas pontuações PANSS e dos sintomas positivos. Testes de Papel e Lápis: houve aumento do tempo e prejuízo mais pronunciado em pacientes esquizofrênicos do que em voluntários do grupo de controle. Teste de Percepção Contínua (CPT): houve uma diferença significativa no parâmetro "erro aleatório log não-verbal" entre os resultados iniciais e os resultados após uso do biperideno no grupo de controle.

Para outros parâmetros, nenhuma mudança significativa foi provocada em nenhum dos grupos.

Teste de Alerta Neural (ANT): No grupo de pacientes, o tempo de reação total aumentou e a precisão diminuiu consideravelmente. No entanto, não foram encontradas diferenças relevantes nos tempos de reação individuais para as diferentes condições de congruência e de orientação.

O biperideno causou prejuízos cognitivos consideráveis em ambos os grupos. Além disso, o biperideno causou uma deterioração psicopatológica e cognitiva mais pronunciada em pacientes que sofrem de esquizofrenia do que em voluntários saudáveis.

Autor (ano) / país	Desenho metodológico	População estudada	Grupos de comparação	Protocolo de intervenção	Alteração na performance cognitiva (resultado)
Ogino <i>et al.</i> (2010) Holanda	Estudo coorte prospectivo	34 indivíduos portadores de esquizofrenia que fazem uso de biperideno há pelo menos 3 meses	Grupo 1: 24 pacientes foram submetidos a descontinuação/retirada do uso do biperideno Grupo 2: 10 pacientes que continuaram usando o biperideno normalmente (grupo controle)	Tempo da retirada aos resultados: 8 semanas	Efeito na Função Cognitiva: houve melhorias significativas na atenção e na velocidade de processamento após a descontinuação do biperideno Efeito na Qualidade de Vida (QOL) e Outras Avaliações Clínicas: foram encontradas melhorias significativas nas pontuações de condições psicossociais no SQLS-J e na pontuação de psicopatologia geral no PANSS após a descontinuação do biperideno.
A retirada do biperideno a longo prazo através da redução gradual da dose não tem efeitos adversos significativos. Descontinuar o uso de biperideno melhorou significativamente algumas medidas da função cognitiva, qualidade de vida subjetiva e sintomas psiquiátricos.					
Autor (ano) / país	Desenho metodológico	População estudada	Grupos de comparação	Protocolo de intervenção	Alteração na performance cognitiva (resultado)
Drimer <i>et al.</i> (2004) Estados Unidos	Estudo coorte prospectivo	27 pacientes idosos (>60 anos) com diagnóstico de esquizofrenia. 21 completaram o estudo	Os pacientes responderam a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – Cognitiva (ADAS – Cog) antes e depois da descontinuação do biperideno, buscando comparar seus resultados.	Intensidade: 2-6mg Tempo da retirada aos resultados: a partir de 10 dias	Foram encontradas diferenças significativas nos escores do ADAS - Cog antes e após a interrupção nas subescalas de praxia ideacional e orientação, bem como no escore total. Houve uma clara tendência de melhora no funcionamento cognitivo após a interrupção do biperideno em outras subescalas, embora os resultados não tenham atingido significância estatística.
Uma melhoria no funcionamento cognitivo foi evidente já em 10 dias após a descontinuação do biperideno. As melhorias cognitivas mostram que seus efeitos negativos na cognição podem ser facilmente revertidos após sua descontinuação					

Tabela 41.2 Análise do risco de viés

ROB 2

		Risk of bias domains					Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	
Study	Sambeth (2014)						
	Veselinović (2014)						

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

ROBINS-I

		Risk of bias domains							Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Study	Ogino (2010)								
	Drimer (2004)								

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Serious
 Moderate
 Low

DISCUSSÃO

A finalidade dessa revisão sistemática é analisar o impacto da correlação entre o uso do biperideno e a diminuição da performance cognitiva.

As diferentes metodologias dos diferentes estudos analisados dificultam a comparação entre eles, principalmente pelo fato de alguns estudos utilizarem como método a avaliação de seus resultados a partir da introdução do biperideno, enquanto outros avaliam seus resultados baseados nos efeitos da retirada da droga.

Nosso estudo revelou que, como já defendido por Garcia-Alloza *et al.* (2005); Little *et al.* (1995), o uso do biperideno pode estar diretamente relacionado a prejuízos nas funções cognitivas dos pacientes, assim como sua retirada está relacionada a uma melhora cognitiva, sendo esta constatação consistente com um relatório anterior de Baker *et al.*, (1983), que sugere que a retirada deste medicamento pode

melhorar deficiências cognitivas nos campos da atenção e na velocidade de processamento do pensamento.

Porém, os estudos utilizados apresentam vieses significativos, seja pelo número pequeno de participantes, perda de dados e a comparação de pacientes que já tem prejuízos cognitivos em função da própria doença de base.

Desse modo, apesar de nosso estudo corroborar as evidências apresentadas com as evidências apresentadas previamente, ainda são necessários mais estudos para poder estabelecer uma causalidade e relação ainda mais precisa entre o uso do biperideno e os prejuízos cognitivos.

CONCLUSÃO

Em resumo, nossas descobertas corroboram com os estudos que defendem que a intervenção anticolinérgica feita com o biperideno cause uma diminuição da performance cognitiva,

sendo esses efeitos mais pronunciados em pacientes com esquizofrenia se comparado com voluntários saudáveis.

Nosso estudo confirma o impacto negativo da intervenção anticolinérgica na psicopatologia e em alguns domínios cognitivos tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes com esquizofrenia. A interferência mais pronunciada é encontrada em pacientes com esquizofrenia, o que apoia a hipótese de uma transmissão colinérgica comprometida nesta doença.

Com relação à descontinuação/interrupção do uso de biperideno, ela pode ser justificada em pacientes com esquizofrenia tratados com anticolinérgicos, pois pode melhorar a função cognitiva de forma segura, sem efeitos adversos

significativos. Além disso, devemos sugerir que as desvantagens do uso do anticolinérgico de longo prazo podem superar os benefícios, principalmente por acentuar os prejuízos cognitivos nos pacientes que já apresentam diminuição dessa capacidade em razão da própria doença de base, portanto, o uso deste medicamento deve ser ponderado.

Nossas evidências têm implicações contundentes para a prática clínica, especialmente no que diz respeito ao uso de agentes anticolinérgicos em pacientes portadores de transtornos mentais, particularmente aqueles com esquizofrenia que fazem uso desse medicamento para tratamento dos sintomas extrapiramidais, sugerindo uma utilização mais restrita

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKER, L.A. *et al.* The withdrawal of benztropine mesylate in chronic schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, v. 143, p. 584–90, 1983. DOI: 10.1192/bjp.143.6.584.
- BROCKS, D.R. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, v. 2, n. 2, p. 39–46, 1999.
- DRIMER, T. *et al.* Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. *Israel: International Clinical Psychopharmacology*, v. 19, n. 1, p. 27–9, 2004. DOI: 10.1097/00004850-200401000-00005.
- FEINBERG, M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging* v. 3, p. 335–348, 1993. DOI: 10.2165/00002512-199303040-00004.
- GARCIA-ALLOZA, M. *et al.* Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* v. 43, n. 3, p. 442–449, 2005. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.007.
- GUO, J.Y. *et al.* Memory and cognition in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, v. 24, n. 5, p. 633–642, 2019. DOI: 10.1038/s41380-018-0231-1.
- JÚNIOR, Q.C. Estudo de associação entre genes do sistema dopaminérgico e esquizofrenia. Tese (Doutorado em Psiquiatria) - Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- LITTLE, J.T. *et al.* Serotonergic modulation of anticholinergic effects on cognition and behavior in elderly humans. *Psychopharmacology (Berl)* v. 120, n. 3, p. 280–288, 1995. DOI: 10.1007/BF02311175.
- MINTZER, J.; BURNS, A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 93, p. 457–462, 2000. DOI: 10.1177/014107680009300903.
- MINZENBERG, M.J. *et al.* Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, v. 161, ed. 1, p. 116–124, 2004. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.1.116.
- MIYAMOTO, S. *et al.* Antipsychotic Drugs. *Psychiatry*. Third edition. Chichester: John Wiley and Sons. p. 2161–201, 2008.
- OGINO, S. *et al.* Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Japan: Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 35, n. 1, p. 78–83, 2010. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.030.
- PINHEIRO, T.M. Hipótese glutamatérgica e hipofunção dos receptores NMDA no tratamento da esquizofrenia. *Revista Sanarmed*, n. 3, p. 11, 2020.
- SAMBETH, A. *et al.* Biperiden selectively induces memory impairment in healthy volunteers: no interaction with citalopram. *Finland: Psychopharmacology (Berl)*, v. 232, n. 11, p. 1887–97, 2014. DOI: 10.1007/s00213-014-3822-9.
- SILVER, H.; GERAISY, N. Effects of biperiden and amantadine on memory in medicated chronic schizophrenic patients: A double-blind cross-over study. *British Journal of Psychiatry*, v. 166, n. 2, p. 241–3, 1995. DOI: 10.1192/bjp.166.2.241.
- STRAUSS, M.E. *et al.* Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia. *EUA: Schizophrenia Research*, v. 3, p. 127–129, 1990.
- TOSCANO, L.F.; FREITAS, T.A. Influência do estresse no Desenvolvimento da esquizofrenia. In: Saúde, 2019.
- TOSTES, J.G., *et al.* Esquizofrenia e Cognição: Entendendo as Dimensões Atentivas, Perceptuais e Mnemônicas da Esquizofrenia. *Revista Psicologia em Pesquisa*, v. 14, n. 4, p. 102–119, 2020.
- VESELINOVIĆ, T. *et al.* Effects of anticholinergic challenge on psychopathology and cognition in drug-free patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Germany: Psychopharmacology (Berl)*, v. 232, n. 9, p. 1607–17, 2014. DOI: 10.1007/s00213-014-3794-9.