

214P

PSICOFARMACOLOGIA

TRABALHO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
FLORIANÓPOLIS - 1983.

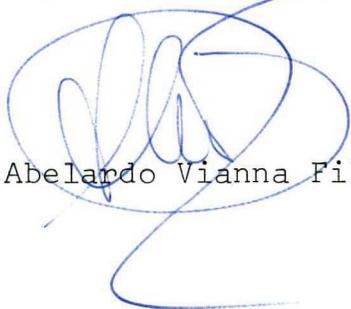
POR: PAULO EDUARDO AGOSTINI  
12ª FASE - MAT. Nº 7610217-3

ORIENTADOR: CLEBER VIEIRA RODRIGUES  
PSIQUIÁTRICO DO H.E.N.S.P. - LAGES - SC.

Excelente trabalho!, nota 10(dez).

Considerando o alto valor bibliográfico para os Ambulatórios de Saúde Mental, da Secretaria da Saúde, solicitamos e obtivemos permissão do Autor e do Orientador para reprodução e distribuição do mesmo nos referidos Ambulatórios.

Florianópolis, 16 de junho de 1983



Abelardo Vianna Filho

## INTRODUÇÃO

A psicofarmacologia é um campo que assume importância crescente em toda a medicina, experimental e clínica. Cada vez mais, são pesquisadas novas substâncias psicotrópicas atendendo as necessidades clínicas de maior eficácia e menores efeitos adversos. E os medicamentos psicotrópicos não são mais do domínio unicamente psiquiátrico, eles invadiram e firmaram-se no arsenal terapêutico da clínica médica e muitas especialidades clínicas.

Por psicotrópico entendemos aquela substância que exerça ações e efeitos Preferencialmente no Sistema Nervoso Central (S.N.C.). Dentro desta vastidão conceptual, os anestésicos gerais, os hipno-analésicos, os antipireticos e analgésicos poderiam ser enquadrados como substância psicotrópicas. Por essa razão, limitou-se o conceito de "psicotrópico" que passou a ser encarado como aquela substância capaz de alterar as "funções nervosas superiores", induzindo alterações de comportamento ou revertendo à normalidade as formas de comportamento patologicamente alterados.

A partir desse conceito procuraremos construir um breve histórico sobre estas drogas para melhor compreensão do que elas representam no arsenal terapêutico moderno.

Sobre os efeitos psicotrópicos do ópio muito foi relatado já em tempos imemoriais.

As raízes ou os extratos da Rauwolfia serpentina foram utilizados há muitos séculos atrás, como tranquilizante embora a medicina científica oficial somente a reconhecesse

e a adotasse no seu arsenal terapêutico, como anti-hipertensivo , inicialmente, e como tranquilizante muito depois.

Já neste século foram introduzidos alguns métodos que podem ser considerados como precursores da moderna psicofarmacologia.

Algumas datas merecem ser citadas.

1933 - Sakel intriduz o coma insulinico no tratamento das afecções mentais, em particular, no tratamento das Esquizofrenias.

1935 - Von Meduna dá início ao emprego da convulsoterapia, aplicando o Pentametilenotetrazol por via endovenosa.

1937 - Cerletti e Bini empregam a corrente elétrica para a obtenção de convulsões, no tratamento de várias psicoses , com realce especial na Psicose maniaco-depressiva e nas Esquizofrenias.

1950 - Este ano é um marco na Terapêutica Psiquiátrica, é quando se inicia a era da moderna Psicofarmacologia.

Em torno desses anos multiplicaram-se em todo o mundo as descrições de resultados favoráveis do emprêgo de derivado fenotiazínico, a Clorpromozina, em diferentes quadros mentais, logo nos anos imediatos mais ou menos na mesma época foi divulgado o uso da Reserpina para o tratamento da esquizofrenia e outras enfermidades psíquicas.

Quase paralelamente vinham-se desenvolvendo pesquisas bioquímicas e clínicas de alto interesse, para toda a Psiquiatria bioquímica.

O reconhecimento da Isoniazida pelos idos de 1945, como tuberculostáticos estava fadado a propiciar um outro grande achado: a identificação casual de propriedades antidepressivas desta substância em 1951.

As pesquisas se espalharam e se aprofundaram rapidamente .

Demonstrou-se em 1952, o potente efeito inibidor da MAO do derivado Isopropil da Isoniazida a Iproniazida, ainda com efeito tuberculostático e euforizante.

Subsequentemente surgiram novos derivados hidrôzinicos, todos inibidores da monoaminoxidase, porém menos tóxicos. A experiência clínica com estes IMAO, entretanto, fez arrefecer um pouco o entusiasmo dos primeiros tempos, em vista dos acidentes tóxicos que continuavam a aparecer.

Na prática, os derivados Iminodibenzila, derivados tricíclicos que se constituíram nos timolépticos, por excelência, substituíram com vantagens, quase completamente, os inibidores das monoaminoxidase.

Kuhn, em 1957, foi quem primeiro revelou as propriedades antidepressivas de Imipramina quando a ensaiava em esquizofrênicos.

Entre 1954-1957 surgiu o meprobumato e logo foi estabelecido seus efeitos terapêuticos.

Outro importante grupo de tranquilizantes miorelaxantes foi introduzido no arsenal terapêutico psiquiátrico . os derivados Benzodiazepínicos. Chamou-se a atenção para o efeito específico do clordiazepóxido contra a ansiedade. Tais compostos cedo vieram suplantar os tranquilizadores anteriormente conhecidos para o tratamento da ansiedade neurótica.

Mais tarde surgiram as chamadas substâncias psicodislépticas ou psicomiméticas ou alucinógenos ou psicodélicos.

Compreendem: os derivados do ácido lisérgico (Dietilamida do Ácido Lisérgico, como mais importante), derivados da triptamina (Bufotenina e Psilocilino etc.), derivados da Reserpina (Yobimbina, etc) Tarmina e derivados (Harmolina etc) derivados do Aminocromo ,

(Adeiocromo, Adrenolutina etc) alcalóides da Iboga (Ibogaina , etc) Mescalina, Atropabelladona, Datura stramonium (hiosciamino Tropina, Escopolamina) Cocaína, Tetrahydrocannabinol, derivado ' da Fenciclidina etc.

No presente trabalho procuraremos estudar apenas aque las drogas usadas pelo clínico de uma maneira geral ou sejam, ' as drogas mais usadas no trabalho psiquiátrico do cotidiano.

PSICOFARMACOS - CLASSIFICAÇÃO

Existem várias possibilidades de se conseguir uma classificação dos psicotrôpicos mas, entretanto todas elas trazem consigo alguma sugestão quanto aos efeitos que se deveriam esperar, menos teoricamente, quando se emprega a substância.

Uma das classificações mais utilizadas é o que se segue:

PSICOTRÓPICOS

1) Psicotrôpicos substância que diminuem as funções nervosas superior, seja por diminuição da tensão emocional, do curso do pensamento ou do humor (tônus) vital ou da vigilância.

1.a) neurolépticos : reserpina  
 derivados - fenotiazínicos  
 derivados - tioexantênicos  
 derivados - butirofenônicos  
 derivados - dibenzoxazepina

1.b) hipnóticos : barbituricos  
 não barbituricos

1.c) ansiolíticos : meprobanato  
 benzodiazepínicos  
 anti-histamínicos  
 outros.

2) Psicoanalépticos : substâncias que "aumentam" as funções nervosas superiores, seja por elevação do humor (tônus) vital, da tensão emocional ou da vigilância.

2.a) estimulantes da vigilância:

anfetamina e análogos

2.b) estimulantes do humor inibidores da monoanino<sup>M</sup>oxidase.

derivados - tríciclicos.

3) Psicodislépticos : substâncias que alteram as funções nervosas superiores, desviando-as da normalidade, sem induzir perda ou alteração profunda da consciência :mesalina

LSD - 25

Psilocibina, etc.

## PSICOLÉPTICOS

Neurolépticos: Desde a introdução dos neurolépticos no tratamento psiquiátrico nos Estados Unidos, no início dos anos 50 , o número de pacientes necessitando de internação em hospitais para doentes crônicos caiu a menos de um quarto; a grande maioria desses pacientes sofria de esquizofrenia, um distúrbio psiquiátrico maligno que afeta aproximadamente 1% da população. Apesar do impacto considerável que os neurolépticos tiveram sobre o tratamento dos distúrbios psicóticos, seus efeitos terapêuticos foram obscurecidos pela incompreensão.

Por um lado, essas drogas foram recebidas como a "cura" da esquizofrenia, por outro foram acusados de serem "camisas-de-força químicas" que imbecilizam pacientes indiscriminadamente. Uma quantidade impressionante de evidências clínicas indica que nenhuma das descrições é correta. Quando os neurolépticos são usados em doses apropriadas, seus efeitos terapêuticos não resultam de um embotamento geral, mas sim de uma atenuação seletiva dos sintomas psicóticos.

Todavia, os neurolépticos não curam a esquizofrenia, diagnosticada por critérios estritos, nem impedem a deteriorização das interações sociais, impulsos e funções cognitivas associadas a esse distúrbio.

### MECANISMO DE AÇÃO

Estudos neuroanatômicos revelam a existência de suas vias neuronais distintas no prosencéfalo que utilizam a dopamina como seu neurotransmissor. Corpos celulares dopaminérgicos localizados na substância negra fornecem uma densa inervação do corpo estriado, uma região cerebral responsável pelo controle do movimento. Essa via degenera-se na doença de Parkinson e está provavelmente envolvida nos efeitos neurológicos colaterais que complicam o tratamento neuroléptico. Um segundo grupo de neurônios dopamínicos mais medialmente situados envia axônios ao núcleo acumbente, córtex frontal e estruturas límbicas. Acredita-se atualmente que essa última via, que inerva regiões cerebrais responsáveis pelas emoções e funções cognitivas, seja o alvo da ação dos efeitos antipsicóticos dos neurolépticos.

### PROPRIEDADES

Os tranquilizantes maiores bloqueiam os receptores dopaminérgicos e são os únicos fármacos que invertem aspectos dos transtornos mentais. Não obstante diferenças amplas que existem quanto à eficácia relativa, todos os tranquilizantes, maiores têm o mesmo efeito antipsicótico quando dados em posologia adequada.

Os fármacos antipsicóticos não geram adição, nem produzem anestesia geral. Diferenças existem entre as drogas relati

vamente aos efeitos antieméticos, às propriedades bloqueadoras adrenérgicas e anticolinérgicas, à propensão a produzir movimentos involuntários e aos efeitos sedativos não específicos em indivíduos não psicóticos.

TRANQUILIZANTES MAIORES COMUMENTE USADOS	CLOROPROMOZINA PROPORÇÃO	DOSE ORAL DIÁRIA COMUM	DOSE DIÁRIA MÁXIMA HABITUAL
<u>FENOTIAZINAS</u>			
Clorpromazina (Amplictil, Clorprozin, Clorpromazina (comp - 25 mg - amp. 25 mg gotas -10 gts = 1 mg	1:1	100-200 mg	1 mg
Tioridozina (*Melleril 50- Visergil - *Comprimido 50 mg.	1:1	100-200 mg	600 mg
Mezoridazina (não disponível no DEF-82/83	1:2	50 -100 mg	400 mg
Piperacetazina (não disponível no DEF-82/83	1:3	30 mg	160 mg
Butaperazina (não disponível no DEF-82/83	1:8	30 - 50 mg	150 mg
Perfenazina (Assoc.Duo-Tran - Mutabon A - Mutabon D (perfenazina + Amitriptilina)	1:10	8 - 16 mg	48 mg
Trifluoperazina (Stelazine, Stelapar - Assoc Cuait D, Cuait N) (*comp.1,2 e 5 mg)	1:20	5 - 15 mg	40 mg
Flufenazina (*Anatensol - Assoc,Diserin,Mo-tival) (*Comp.lmg - 2,5 mg - Amp.25 mg)	1:50	2 - 10 mg	30 mg
<u>TIOXANTENAS</u>			
Clorprotisceno (Não disponível no DEF-82/83)	1:1	100- 200 mg	600 mg

TRANQUILIZANTES MAIORES COMUMENTE USADOS	CLOROPROMOZINA PROPORÇÃO	DOSE ORAL DIÁRIA COMUM	DOSE DIÁRIA MÁXI MA HABITUAL
Tiotixene (* Wovane, Tremaril) (*Comp. 2mg 10 mg)	1:20	5-20 mg	60 mg
<u>BUTIROFENONA</u> Haloperidol (*haldol - Haloperidol) - (Com. 1-5 mg - gts 2 mg= 20 ml - amp. 5 mg)	1:50	2-10 mg	30 mg
<u>DIBENZOZOZEPIINA</u> Loxapine (não disponível no DEF-82/83)	1:10	50-75 mg	250 mg

\* Nome comercial pesquisado

## INDICAÇÕES CLÍNICAS

Os antipsicóticos são empregados no tratamento de esquizofrenias, psicoses orgânicas, depressão psicótica, mania e outras psicoses. Podem ser utilizados nos quadros decorrente do abuso de drogas psicodélicas, psicoses, anfetamínicos e em alguns casos de delirium. Eles diminuem rapidamente a agitação motora, melhorando, assim, a sociabilidade e o pensamento dos pacientes. A combinação de drogas não é mais efetiva do que o uso de uma droga única, mas é usado quando se procura atenuar os efeitos colaterais produzidos por uma delas.

Os sintomas que mais são melhorados por essas drogas são a hiperatividade, a hostilidade, os delírios, a alucinação, o negativismo e a insônia.

As personalidades razoavelmente estruturadas, em vigência de psicoses agudas são muito beneficiadas. Quando se trata de pacientes crônicos, com sintomatologia muito estruturada, os resultados são menos evidentes.

### Efeitos Colaterais:

#### Neurológicos

Agudos  
Pseudoparinsonismo  
Reações distônicas  
Acatisia  
Discinesia  
Retardados  
Discinesia Tardia.

#### Endócrinos:

Ginecomastia - galactorrêia  
Hiperprolactinemia  
Supressão da secreção do hormônio do crescimento.

#### Autônomos:

Hipotensão ortostática  
Boca seca  
Visão borrada  
Impotência

### Idiossincrásios

Síndrome maligna neuroléptica  
 Degeneração retiniana (tioridozina)  
 Fotossensibilidade  
 Hepatite e outras reações alérgicas

Desde que a eficácia antipsicótica da Clorpromazina foi descoberta há trinta anos, já fizemos considerável progresso em nossa compreensão dos mecanismos de ação e dos efeitos colaterais de grande variedade de neurolépticos disponíveis atualmente para o tratamento clínico de distúrbios psiquiátricos e neurológicos.

Essa família de medicamentos é a viga principal para o tratamento da psicose funcional aguda e é essencial na prevenção da recorrência dos sintomas nos esquizofrênicos crônicos. O bloqueio dos receptores dopamínicos centrais é o mecanismo fundamental que une esse grupo estruturalmente diferenciado de medicamentos e parece explicar tanto os seus efeitos terapêuticos quanto muitos de seus efeitos colaterais. Embora o impacto clínico dos neurolépticos tenha sido grande, como demonstra a acentuada redução do número de pacientes esquizofrênicos que necessitam de hospitalização, o potencial terapêutico dessa classe de drogas não deve ser superestimado, já que tem a possibilidade de causar um distúrbio irreversível, a discinesia tardia. Por conseguinte, o uso dos neurolépticos deve ser restrito aos distúrbios em que a sua eficácia está claramente demonstrada e o tratamento crônico só deverá ser empreendido com cuidadosa consciência dos riscos envolvidos.

### HIPNÓTICOS

#### As drogas hipo-sedativas

De um modo geral, pode dizer-se<sup>R</sup> que na raiz de qualquer sofrimento mental encontra-se a depressão ou a excitação. A excitação ansiosa é a semente das situações neuróticas e psicóticas carreando, entre muitos sintomas psiquiátricos, a tensão emocional durante a insônia à noite. Um grupo de drogas para sedar a excitação diurna e que tem em doses altas, ação indutora do so

no à noite, é conhecido há longos anos e tem recebido progressos com o advento das drogas psicotrópicas.

São as drogas hipno-sedativas.

Blair apresenta as seguintes características para o hipnótico ideal.

- 1 - suave e razoavelmente rápido produção do sono;
- 2 - o sono angustiante deve ser tranquilo e sem sonhos angustiosos;
- 3 - ao despertar, o paciente não deve mostrar sintomas ditos "hongover" e turvação da consciência;
- 4 - não produzir intensos e desagradáveis efeitos colaterais;
- 5 - seu prolongado uso não deve implicar aumento da tolerância, hábito ou dependência;
- 6 - não deve ser desagradável de tomar.

### BARBITÚRICOS

São compostos derivados do ácido barbitúrico, formado pelo ácido malônico e pela uréia.

#### Mecanismo de Ação:

De maneira geral acredita-se que os barbitúricos atuem sobre os centros mesodiencefálicos (centros vegetativos)

Do ponto de vista neurofisiológico os barbituratos bloqueiam os transmissores sinópticos (principalmente em redes multissinápticos), sendo primeiramente bloqueados as sinapses inibitórias e posteriormente as excitatorias. Esse fato permite o emprego de barbituratos em doses sub-hipnóticas, por via venosa, para se efetuar o que é chamado de marco-análise (ou marca-sintese) onde o paciente, sem inibição, associa livremente, responden-

do as perguntas e sugestões do terapeuta.

Por outro lado, ao se aumentar a dose, o efeito hipnótico é obtido principalmente, por bloqueio do sistema meso-diencefálico de ativação (formação reticula ascendente) cujo limiar para excitação é grandemente aumentado, graças ao aumento de duração do período refratário na condução neuronal e também ao aumento de duração da fase de hiperpolarização, durante a recuperação do neurônio após sua descarga.

Esse bloqueio leva à obtenção de hipnose que só difere do sono fisiológico pela diminuição das fases do sono paradoxal (diminuindo conseqüentemente, a duração relativa dos períodos de sonho).

Ainda não existe uma hipótese unitária para explicar o mecanismo de ação dos barbiturados.

### Propriedades

Os barbiturados são substâncias capaz de produzir um sono próximo do fisiológico.

Além disso, os barbituratos - anestésicos (tiobarbiturados hexabarbital) são utilizados como indutores de anestesia geral ou como anestésicos gerais, além disso possuem propriedades anti-convulsivantes.

BARBITURICOS	DOSE HIPNÓTICA ORAL COMUM	DOSE ORAL MÁXIMA DIÁRIA
Amobarbital (Assoc. Cuait)	100 mg	300 mg
Secobarbital (não dispo nível ao DEF-82/83)	100 mg	300 mg
Fenobarbital (*Gardenal Fenobarbital-Alepsal ) (*Comp. 50-100 mg, gts 1 mg - amp. 200 mg	150 mg	300-400 mg
Pentobarbital (Assoc - Dilacoron S.)	100 mg	300 mg

\* Nome comercial pesquisado  
Assoc. Associado à outras drogas

### INDICAÇÃO CLÍNICA

São indicados para os distúrbios do sono como: Insônia Sonambulismo, Tremores noturno, Pesadelos, principalmente nos últimos no qual a supressão do som REM faz regredirem os sintomas.

O fenobarbital por causa de suas propriedades anticonvulsivantes, é um sedativo seguro e barato, mas tem a desvantagem da estimulação enzimática, o que reduz, consideravelmente, sua utilidade, quando o paciente já usa qualquer outro medicamento. Os seus efeitos sobre o dicumêrol são muito conhecidos ' ele aumenta o catabolismo de praticamente todas as outras drogas, incluindo os antipsicóticos e antidepressivos.

Além disso os barbituratos são usados como indutores e anestésicos gerais.

#### Efeitos Colaterais

Além da idiosincrasia (inata) ou hipersensibilidade alérgica (adquirida), as doses terapêuticas de barbituratos causam apenas poucos efeitos colaterais.

A resposta idiosincrática toma a forma de distúrbios gastrointestinais, tonturas, fraqueza, instabilidade de emocional. Excitação psicomotora, inquietação e mesmo quadros delirantes podem ser produzidos, paradoxalmente ao que se esperava quando da prescrição do medicamento.

A hipersensibilidade alérgica pode tomar várias formas sendo comum as edemas palpebrais e faciais e as dermatites esfoliativas.

Outro efeito colateral comum é o desenvolvimento da dependência psíquica e física aos efeitos dos barbituratos.

Quadros confusionais são também observados com o uso de barbituratos, principalmente em pacientes com deficiência circulatória cerebral (arteriosclerose cerebral).

### SEDATIVOS E HIPNÓTICOS NÃO BARBITÚRICOS

Entre os hipnóticos não barbitúricos podemos classificá-los também em duas classes bem distintas, os quais seriam os derivados benzodiazepínicos e os que não se enquadram nessa categoria.

Como todas estas drogas tem em comum a propriedade ser sedativos ou hipnóticos doses dependentes procuraremos abranger 'esses dois aspectos dentro do mesmo estudo.

Dentre os compostos hipnosedativos não benzodiazepínicos encontramos apenas três drogas a disposição do médico brasileiro, de acordo com o DEF-82/83 produzido pelo jornal brasileiro de medicina.

#### 1 - Cloral hidratado

Introduzido por Liebreich em 1869, possuindo a seguinte ' estrutura:  $\text{CCl}_3 - \text{CH}(\text{OH})_2$ . Parte de sua ação hipnótica se deve a sua transformação num álcool primário o tricloroetanol  $\text{CCl}_3 - \text{CH}_2 \text{OH}$ .

Devido à sua ação irritante da mucosa gástrica é, por vezes, administrado pela via retal.

Devido às suas ações serem consideradas mais suaves que os dos barbituratos, o cloral hidratado goza de bastante prestígio em geriatria e pediatria.

Existem inúmeras substâncias semelhantes ao cloral hidra

tado, ou que se transforma em cloral no metabolismo, que são usados clinicamente como: petricloral, clorhexadrol, cloral betaina, hidrato de buticloral.

A clordose, glucocloral, se bem que não seja utilizada clinicamente é de bastante utilidade nas experiências de fisiologia e farmacologia, pois, em doses elevadas e por via venosa, induz hipnose e anestesia sem interferir com a respiração, a pressão arterial, a transmissão mio-neural ou a ganliou-nar.

Cloral Hidratado	Dose sedativa oral comum	Dose hipnótica oral comum	Dose oral máx.diária
Nome Comercial Cloral Brometa <u>do</u> (Assoc.)	250 mg	500-1000 mg	2 mg

#### MEPROBOMATO

Os derivados dos sais inorgânicos, além de hipnóticos, são também sedativos e anticonvulsivantes. Seu potencial de atuação é rápido; como muitos outros hipnóticos, levam à dependência física e/ou psicológica, propiciando o aparecimento de convulsões e/ou delírios, quando o medicamento é abruptamente suspenso.

São pouco utilizados hoje em dia.

Os Brometos, tomados durante muito tempo, provocam uma série de sintomas e sinais, conhecida com o nome de BROMISMO.

Meproboato	Dose sedativa oral comum	Dose hipnótico oral comum	Dose oral máxima diária
Fidepax (comp 400 mg)	200-400 mg	800 mg	1,2 mg

### 3 - DOXEPINA

A doxepina é um novo agente psicotrópico derivado da dibenzoxepina, eficaz no tratamento de pacientes com ampla gama de distúrbios psiconeuróticos, em que ansiedades e/ou depressão são sintomas proeminentes. Além disto, este composto também é eficaz no tratamento psicótico de várias categorias diagnósticas.

#### MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo exato de ação da Doxepina este não é bem conhecido. Ele não é um estimulante do sistema nervoso central, nem um inibidor da monooxidase. Acredita-se que seus efeitos clínicos sejam devidos pelo menos em parte, à atividade adrenérgica nas sinapses, de tal forma que a desativação da noradrenalina por recaptação nas terminações nervosas é impedida. Estudos em animais sugerem que o cloridato de doxepina não antagoniza apreciavelmente a ação anti-hipertensiva da guaneditina.

Nestes estudos foi demonstrado efeito anticolinérgico, antiacetilcolina e anti-histamínico no músculo liso.

DOXEPINA	Dose sedativa oral comum	Dose hipnótica oral comum	Dose oral máxima diária
Nome Comerc. Sinequan (Comp. 10-25 mg).	25 mg	500-100 mg	300 mg

## INDICAÇÕES CLÍNICAS

Doxepina é um agente psicotrópico seguro e eficaz no tratamento de pacientes com ampla gama de distúrbios psiconeuróticos, onde ansiedade é/ou depressão são sintomas proeminentes.

Assim, onde estes sintomas estão presentes, o composto tem mostrado ser de valor de ansiedade, com ou sem sintomas somáticos; depressão reativa; formas mistas de ansiedade e de depressão. Além disso Doxepina é também eficaz no tratamento de pacientes com depressões psicóticas, inclusive depressão endógena, melancolia involutiva, depressão senil, depressão pós-parto e fase depressiva da psicose maníaco-depressiva. Os sintomas que respondem ao tratamento incluem ansiedade, depressão, tensão, apreensão, agitação, distúrbios funcionais somáticos, insônia, perda de interesse, sentimento de culpa, retardo psicomotor e hipocondria.

## EFEITOS COLATERAIS

Efeitos anticolinérgicos: Boca seca, turvação visual, obstipação e retenção urinária.

Efeitos sobre Sistema Nervoso Central: sonolência, confusão, perda de orientação, alucinações, parestesias, ataxia.

Cardiovasculares: Hipotensão e taquicardia.

Alérgias: Erupção cutânea, edema facial, fotossensibilização e prurido.

Hematológicos: eosinofilia, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e púrpura.

Gastrintestinais: Náusea, Vômito, má digestão, distúrbios do paladar, diarreia e anorexia.

Endócrinos: aumento ou diminuição da libido, entumescimento testicular, ginecomastia no homem, aumento das mamas e galactorrêia na mulher.

### BENZODIAZEPÍNICOS

Incluídos entre as drogas que mais se prescrevem nos Estados Unidos os benzodiazepinas tem revelado, em confronto com os barbitúricos e propanodios, eficácia maior, mais constante, e espectro mais amplo de utilidade, além de causar menos sono lência desagradável. Sem serem os derradeiros entre os ansiolíticos, os benzodiazepinas são os mais eficazes dentre os comentes comercializados.

Sinonímia: tranquilizantes menores, calmantes, ansiolíticos, atáxicos etc...

A principal ação desses psicolépticos se objetiva sobre os múltiplos sintomas e sinais provenientes dos transtornos emocionais e afetivos que acometem os neuróticos. Exercem pouca influência sobre a ansiedade dos psicóticos. Ao contrário, podem agravá-la. E, associação com os neurolépticos, no entanto, seu efeito específico se patenteia, possibilitando rebaixar as doses dos primeiros. Nossa experiência com esse tipo de associação permite-nos dizer que essa conjunção nos dá o ensejo de diminuir a posologia dos neurolépticos, sem lhes tirar o poder terapêutico, ao mesmo tempo que conseguimos diminuir-lhes os efeitos colaterais. Os tranquilizantes, assim associados, conduzem a uma sensível melhora da ansiedade, dos distúrbios do sono e do apetite.

Verifica-se o salutar efeito dos tranquilizantes sobre as excitações psicomotoras, principalmente com alguns derivados benzodiazepínicos. Atuam benéficamente, também sobre alguns ti

pos de depressão, por diminuírem a ansiedade que os acompanha. Aliviam, pois os sintomas depressivos de maneira indireta. Agem sobre sintomas psicóticos, como os fenômenos delirantes e alucinatórios, do "delirium tremens".

Possuem atividades miorrelaxantes anticonvulsivante e hipnógena. Não produzem efeitos extrapiramidais. A capacidade de anticonvulsivante que tem, faz que, atualmente, sejam empregados, como medicação de emergência, nas crises convulsivas notadamente nos estados de mal epilético. As manifestações somáticas de fundo emocional, encontram nos tranquilizantes inúmeras indicações dado o fato de agirem sobre o sistema límbico e hipotálomo, centro neválgico da emotividade. Potencializam pela mesma razão o efeito dos hipnóticos permitindo quando a eles associados baixar-lhes a posologia.

#### MECANISMO DE AÇÃO:

A mais marcante característica dos benzodiazepínicos é sua predominante propriedade ansiolítica sem interferir de maneira marcante com a vigília (alerta).

Esse efeito reflete uma maior afinidade da substância pelo sistema límbico (circuito de Papez).

Os benzodiazepínicos deprimem, realmente a atividade do septo, da amígdala e do hipo-campo, fazendo com que sejam essas substâncias os mais específicos ansiolíticos existentes.

As ações medulares dos benzodiazepínicos se traduzem num bloqueio característico dos reflexos mono e polisinápticos.

As ações bulbares dos benzodiazepínicos são incon

sistentes em doses terapêuticas. Em doses elevadas ocorre de pressão respiratória (mais acentuada em criança).

A formação reticular, em doses normais, há facilitação de transmissão enquanto com doses elevadas ocorre bloqueio da reação de alerta.

Tálamo e hipotálamo são também inibidos pelas ações dos benzodiazepínicos.

Entretanto, as áreas subcorticais mais sensíveis aos benzodiazepínicos são: o septo, o hipocampo e a amígdala. Tem sido cabalmente demonstrado, através de eletródios-de demora colocados nas áreas amigdaloides que os benzodiazepínicos, deprimem a atividade espontânea dessas áreas, aumentando também seu limiar de excitação. As ações dos benzodiazepínicos nessas áreas é que os tornam os ansiolíticos mais específicos que existem no arsenal terapêutico.

Além disso, induzem relaxamento muscular por ações medulares e extra-piramidais.

#### PROPRIEDADES

Diminuição da tensão emocional sem produção de qualquer enfraquecimento ou obscurecimento da consciência.

Eficácia em relação à ansiedade neurótica;

Negligente ação ataróxica;

Produção central de miorrelaxação com efeitos secundários otáticos;

Ação depressiva sobre as estruturas límbicas;

Ação enhipnica, isto é indução de sono fisiológico, pela consequente miorrelaxação periférica.

NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL	DOSE
(ANS) Clorodiazepóxido (comp.10-25mg)	Librium-Psicosedin relaxiu	15-60 mg
(ANS) Diazepan (comp 2-5-10 mg) amp.10 mg-gts 2 mg= 5 ml)	Atumban-Calmositemo -Calmovita - Diazelong - Diazepan - Diempax . Kiatrium - Melpazil - Noan - Uzempax *Valium	5-30 mg
(ANS) Oxazepam	clizepina - ansiejox- Miorel - Oxa-sedanium (todos Assoc.)	30-150 mg
(ANS) Medazepan Comp 5-10-25 mg.	Diepin - Medazefol	10-40 mg
(ANS) Temazepan comp 15 mg.	Levanxol - Temazepax	25-75 mg
(ANS) Lorazepam comp 1 mg, 2 mg	Ansiotex-Loratenal *Lorax - Lorepan -Mesmerin Psicopax Vagolene	1,5-6 mg
(ANS) Bromazepan comp 1.5.3.6 mg suspen 3 mg = 5 ml amp. 10 mg	Deptran - Lexil -Lexoton	5-10 mg
(EUHIPN) Nitrozepan (*comp = 5 mg)	Mogadon - Nitroze-Nitrozepol- Nitrenpox - sonebon - sonotrat	5-10 mg
(EUHIPN) Flurozepam *(com 30 mg)	Dalmadorm-Insonium - Lunipox	15-30 mg
(EUHIPN) Triozolam (*comp 0,5 mg)	*Halcion	0,25-1 mg

NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL	DOSE
(EUIHPN) Flunitrozepan (*comp 2 mg)	*Rohypnol	0,5-4 mg
(EUIHPN) Clorozepato	* Transl <sup>x</sup> ene	15.25 mg
Dipotássico		
*(comp. 5-10-15 mg)		

ANS- Preferencialmente Ansiolíticos  
 EUIHPN - Preferencialmente Euihpnicos  
INDICAÇÕES CLÍNICAS \* Nome comercial pesquisado

Ansiolíticos - sedação, crises de ansiedade, psiconeuroses, agitação psicótica, alcoolismo e toxicomanias (delirium tremens, estados confusionais síndromes de abstinências). Crises convulsivas. Espasmos musculares de origem central e periférica ou hemiplégia espásticas. Ansiedade de cardíaco, infarto do miocárdio e hipertensão. Enxaqueca, distúrbios respiratórios de origem psíquica, síndrome gastrintestinais, afecções cutâneas psicossomáticas. Ansiedade, agitação e agressividade na criança. Disminor<sup>u</sup> r<sup>u</sup>ia funcional, distúrbios da menopausa, intervenções cirúrgicas e procedimentos diagnósticos instrumentais em ginecologia. Aborto iminente ou ameaça de parto prematuro, placenta prévia, eclâmpsia e toxemia pré-e-clâmp<sup>t</sup>ica. Facilitação do parto normal ou operat<sup>u</sup>rio, sem risco para o feto. Pré-anestesia, indução da anestesia e agitação pós-operat<sup>u</sup>ria. Como sedativo na cardioversão, cateterismo cardíaco, intervenções em oftalmologia, ORL, odontoesl<sup>o</sup>mdo<sup>l</sup>ogia, redução de fraturas e luxações. Nas intoxicações por substâncias convulsivantes.

### INDICAÇÕES CLÍNICAS DOS EUIPNICOS

Para todas as formas de insônia, dificuldade em adormecer. Nas interrupções frequentes do sono ou do despertar precoce. Pode ser associado a outros psicofármacos, a anticoagulantes e a outros medicamentos habitualmente usados na clínica.

"Distúrbios do sono" : sono agitado, pesado, sonambulismo sonilóquio. Terapia de reedução do sono e no insone em razão dos estados alzicos.

### EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais são, principalmente, do comportamento e dependem da dose e das reações do paciente. Quando a dosagem excede o nível necessário para sedação, os efeitos colaterais incluem a desinibição, otaxia, disartria, nistagmo, erros de comando (os pacientes não devem operar máquinas até que sua dosagem esteja bem estabelecida); com altas dosagens temos sedação excessiva, com sono seguido por coma e morte.

O uso endovenoso de diazepam pode provocar bradicardia hipotensão e parada respiratória em pacientes com doenças cardiopulmonares pré-existentes.

Um perigo colateral do uso crônico de altas doses é a dependência, que envolve tolerância e dependência fisiológica, com sintomas de abstinência semelhantes em morbidade e mortalidade, aos da abstinência alcoólica.

A dependência com benzodiasenpnicos começa com 30 ou mais doses diárias (exemplo 30 comp. de 10 mg de cloriazepóxido). A duração do tempo do seu uso é outro fator. No caso de

drogas seguras, muitos meses de super-dosagem precederam o desenvolvimento da dependência, no caso de drogas menos seguros, como os barbitúricos, o uso de doses exageradas, por semanas, pode resultar em um estado de dependência que requer uma suspensão planejada.

Os sedativos produzem efeitos clínicos acumulativos com doses repetidas (especialmente se o paciente não teve tempo para metabolizar a dose anterior); efeitos aditivos quando não ministrados, conjuntamente, com outras classes de sedativo ou álcool (muitas mortes "acidentais" são resultantes de uso simultâneo de sedativos e álcool) e efeitos residuais, após o término do tratamento (particularmente no caso de drogas com lenta biotransformação).

### Principais diferenças entre drogas hipnóticas e drogas euhípnicas

1 - Os hipnóticos afetam todos os graus da consciência (hipoatividade mental, sedação, sonolência, confusão, sono coma e morte nos sintomas da desintoxicação há regressão em ordem inversa).

A intensidade da ação dos euhípnicos não depende da dosagem ou modo de administração mas sim da sensibilidade do paciente, embora não tendo ação narcótico, facilitam a indução da anestesia.

2 - Os hipnóticos tem efeitos colaterais cuja intensidade depende do grau da intoxicação e da dosagem. Os euhípnicos são, geralmente, sem efeitos colaterais, mesmo em altas doses; os efeitos colaterais, também dependem mais da sensibilidade individual do que da droga.

3 - Os hipnóticos tem acentuada ação nas funções vegetati-

vas (pulso, temperatura, pressão arterial, respiração). Os euhípnicos virtualmente não modificam as funções autônomas ' mesmo em altas doses.

4 - Nos hipnóticos, há tolerância adquirida frequente ( tam**u** bém tolerância cruzada) Nos euhípnicos, a tolerância adquiri**u** da também é rara..

5 - Os hipnóticos apresentam sintomas de hábitos e de absti**u** nência. Os euhípnicos não.

6 - Quanto aos hipnóticos, a ação sobre o sono faz-se:

- a) começo do sono acompanhado de sonolência.
- b) o sono é forçado e vivenciado como anormal.
- c) os pacientes despertam com difícu**l**dades.
- d) é imediato o começo do sono.
- e) a ação hipnótica é imediata, tendo os indivíduos in**u** sônia ou não.
- f) há excitação frequente e pequena eficácia no sofrimen**u** to indutor da insônia.

Quanto aos euhípnicos, a ação sobre o sono faz-se:

- a) começo do sono novamente acompanhado de sonolência.
- b) o sono é sentido ser induzido e vivenciado como natu**r**al.
- c) os pacientes podem ser despertados a qualquer momento.
- d) o sono induzido no ritmo normal guarda relação com o ritmo diário em que a droga é administrada.
- e) o efeito é mais acentuado nos sujeitos sofrendo de in**u** sônia.
- f) não há excitação e há boa eficácia no sofrimento in**u** dutor da insônia.

## ANTIDEPRESSIVOS

Quando a atividade dos psicoanalépticos se manifesta por uma ação antipsicótica, que modifica os estados francamente distímicos, recebem eles a denominação de Timanalépticos. Esse efeito se mostra, no mais das vezes alguns dias ou semanas após o início da tomada do medicamento.

Ao surgirem os primeiros sinais dos efeitos anti-psicóticos, estes comumente, se mantêm ou continuam em crescendo, a ponto de poderem transformar uma depressão em mania. Isto nos deve alertar para a determinação da dose ótima da droga.

A influência dos psicoanalépticos sobre o sono é variável. Em pequenas doses, produzem sonolência, com aumento da posologia, chegam a regular o ritmo nictérico; em doses elevadas, ocasionam insônia. Desigual é também, a influência que exercem sobre a ansiedade. Alguns a aumentam, enquanto outros, se bem que pouco, a diminuem.

Estes fatos confundem o médico nas depressões ansiosas pode-se ter a impressão da piora do estado do enfermo o que nem sempre é verdade. O aumento da ansiedade marca a depressão. Os timoanalépticos que incrementam a ansiedade exigem a sua associação com neurolépticos ou tranquilizantes. Os tianoranalépticos, por sua atividade dessincronizante, são, potencialmente, convulsígenos.

Do ponto de vista químico, as substâncias antidepressivas ou timolépticas, podem ser divididas em dois grandes grupos:

- a) Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)
- b) Antidepressivos tricíclicos ou derivados iminodabenzílicos.

MECANISMO DE AÇÃO

Inibidores da IMAO

A monoaminoxidase promove a desonimação oxidativa dos catecolaminos e indolaminas levando à formação de metabólitos como o ácido homovanílico.

Em 1952 demonstrou-se as propriedades inibidoras da iproniazida e da improniazida sobre a monoaminoxidase e chamavam a atenção para possíveis efeitos dessa inibição sobre o metabolismo das catecolaminos.

Em 1957 demonstraram o aumento das concentrações cerebrais da monoamina-serotonina e norafrenalina após a administração de iproniazida.

	Uso diário dose ORAL	Máximo diário 'normal dose oral
Tranilcipromina (Parmate-comp 10 mg)	20-30 mg	30 mg
Fenelzina (Não disponível do DEF-82/83.	45 mg	75 mg

INDICAÇÕES CLÍNICAS

Síndromes depressivas, endógenas, neuróticas, sintomáticas, involutivas e reacionais. Os resultados favoráveis não são iguais em todos os síndromes de que falamos. Os

feitos melhores notam-se nos distúrbios afetivos de fundo engôgeno.

#### CONTRA INDICAÇÕES

Sofrimento hepático, feocromocitoma, sofrimento renal, estados moníacos ou moniformes descompensação cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, desordens vasculares cerebrais, estados esquizofrênicos e espilêpticos.

#### DERIVADOS TRICÍCLICOS

Em 1957, Kuhn, procurando efeitos sedantes no Imipramina, verificou seu poder antidepressivo.

A droga é um timoanclêptico verdadeiro, no sentido de que modifica o humor psicoticamente deprimido. Produz um gradual aumento da atividade geral e a regularização do sono e do apetite.

Seus efeitos antidepressivos aparecem em geral, três semanas após o início do uso da medicação. A ansiedade, na maioria dos casos, é piorada.

A Imipramina está para os psicoanalêpticos, assim como a Clorpromozina está para os neurolêpticos.

#### MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação das drogas antidepressivas far-se-ia sobre os depósitos dos animais biogênicos centrais através do impacto neuro-anatômico sobre o hipocampo.

A excitação elétrica do núcleo amigdalino produz uma elevação de potencial no hipocampo. Esta hiperativa hipocâmpica da sedação. No hipocampo não há norepinefrina e as modificações ocorridas sob o impacto das drogas devem

ocorrer por conta da 5-hidroxitriptamina "in situ", ou então devem ser por falta de oferências partidas de outros centros funcionais.

A clorpromozina teria seu efeito tranquilizante, sedante, por este aumento de potenciais no hipocampo, ela facilitaria as respostas do hipocampo.

A ação das drogas antidepressivas, teoricamente, coincide com uma diminuição destas respostas, pelo menos nos casos em que haja uma ação ativadora da psicomotilidade.

No aspecto bioquímico, passar-se-ia o seguinte: a imipramina aumenta a 5-hidroxitriptamina fixa, a reserpina a baixa: a clorpromazina não atua sobre a 5-hidroxitriptamina livre, atranilcipromina eleva esta taxa muito mais, os anfetaminas não a modificam.

#### PROPRIEDADES

Do ponto de vista clínico, as drogas antidepressivas colocam-se entre as drogas ditas comumente estimulantes psíquicos ou psico-analépticos: atuam como tais sobre a regulação do sono e são geralmente anti-hipnóticos, mesmo se transitariamente efeitos de sonolência passam ser observados com certos compostos; como a maioria dos psico-analépticos, elas podem dar lugar a complicações psiquiátricas.

Atuam de maneira eletiva sobre a regulação do humor e são timo-analépticas: sua propriedade essencial é agir de modo radical sobre as psicoses depressivas e de reconduzir à euforia normal, e mesmo inverter disposições tímicas até a excitação hipomaniaca, cujo evento é a prova de uma ação autêntica sobre a regulação do humor.

A ação terapêutica dos antidepressivos é essencialmente biológica: invoca-se, no seu mecanismo, a estimulação das funções adrenergicas; de outro lado, estes medicamentos comportam-se como ativadores e desincronizantes do EEG e, em casos, como epileptógenos (aproximação da ação destes medicamentos àquela dos terapêuticos de choque).

NOME QUÍMICO - COMERCIAL	DOSE ORAL DIÁRIA
Imipramina (Titisan- *Imipramine) (*comp. 25 mg - amp. 25 mg).	30-300 mg
Iminodibenzila (Tofranil comp.10.25 mg)	30-300 mg
Clorimipramina (Anafranil comp. 25 mg)	50-200 mg
Amitriptilina (* Tryptonol-Limpritol - mutabom (*comp-10-25 mg)	30-200 mg
Nortriptilina (motival-Assoc	50-150 mg
Butriptilina (Evodyna comp.25 mg)	75-200 mg
Doxiptina (Sinequam comp.10,25mg)	30-300 mg
Matrotilina (Ludiomil comp.75 mg. amp. 25 mg).	25-100 mg

\* nome comercial pesquisado - Assoc.Associado a outras drogas

#### INDICAÇÕES CLÍNICAS

Os antidepressivos tricíclicos são úteis nas desordens afetivas primárias e em qualquer outra depressão com as seguintes características:

1) retardo psicomotor,

- 2) distúrbios severo do humor com sentimentos de culpa desesperança e de inadequação,
- 3) retraimento das atividades diárias e do convívio com as pessoas;
- 4) preocupação físicas de problemas emocionais como: insônia constipação, anorexia e perda de peso.

As reações depressivas moderadas, geralmente, não respondem bem aos antidepressivos. Pode haver resposta satisfatória na enurese, narcolepsia, nos estados hipercinéticos e em algumas crises de pânico com fobias.

#### EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos anticolinérgicos mais comuns incluem secreta de boca o mais persistente visão nublada, constipação e retenção urinária, em graus variáveis, sendo os mais sérios, os que ocorrem em indivíduos com hipertrofia prostática. Raramente, temos a ocorrência de hipotensão ortostática.

Os efeitos cardíacos incluem alterações do ritmo e da contratilidade. As alterações cardíacas são decorrentes do efeito anticolinérgico, depressão miocárdica direta e interferência nos neurônios adrenérgicos.

As mudanças do EGG variam desde uma alteração benigna do segmento ST, mudanças da onda T e taquicardia auricular até complexos e graves arritmias. A hipotensão ortostática quando acontece é mais frequente no começo dos tratamentos.

O limiar de crise <sup>é REBAIXADO</sup> e o paciente pode, às vezes, torna-se psicótico. Delirium e agitações severas são complicações raras. Também são raras reações da alergia semelhantes àquelas causadas pelos fenotiozinas. Os antidepressivos tricíclicos antagonizam, com exceção da doxepina em

baixa dosagem , os efeitos da guanetidina e tendem a aumentar as necessidades de insulina dos diabéticos. A amitriptilina e a doxepina possuem um poder sedativo maior do que os outros tricíclicos.

A margem de segurança é pequena, é muito importante ter cautela na prescrição destes antidepressivos. A ingestão de mais de uma grama é grave (200 mg protriptilina e 800 mg de nortriptilina). Os distúrbios do ritmo cardíaco e da condução cardíaca são muito difíceis de serem controlados. Convulsões, paralisia do intestino e da bexiga e as complicações do coma-particularmente pneumonites-são comuns. Os tricíclicos não são dialisáveis, mas respondem bem a fisostigmina (a única anticolinesterose que atravessa a barreira sanguínea cerebral, facilmente). Aplica 1-2 mg intramuscular e repetir , se necessário, nos próximos 15-30 minutos. Doses adicionais podem ser necessários nos próximos 30 minutos a 2 horas.

A obtenção de uma resposta rápida é a confirmação do diagnóstico de envenenamento com agentes anticolinérgico. Há necessidade de prudência particular na administração dessas drogas em pacientes com história de queixas respiratórias asma ou problemas na condução cardíaca.

### PSICODISLÉPTICOS

São substâncias que alteram as funções nervosas superiores, desviando-as da normalidade, sem induzir perda ou alteração profunda da consciência.

Mas como essas substâncias são precariamente ou quase nula sua utilidade na clínica abstermos de falar sobre es

sas e preferimos fazer um apanhado sobre o lítio que é prescrito cada dia mais principalmente nas desordens afetivas primárias tipo bipolar.

## LÍTIO

### MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo pelo qual o lítio age ainda não está totalmente esclarecido. É provável que envolva processos iônicos da membrana celular que, por sua vez, afetam o fluxo dos neuro-transmissores, regulado pela ciclase adenilado ou o AMP. Difere dos outros psicofármacos por ser um sal que é usado em uma só forma e sua dosagem é determinada, cuidadosamente, pela dosagem do lítio plasmático.

NOME QUÍMICO	NOME COMERCIAL	DOSE
Lítio	Carbolitiun carbopax (comp 300 mg)	As doses variam de acordo com o nível sanguíneo de lítio que deve estar entre 0,6-1,6 mEq/l.

### INDICAÇÕES CLÍNICAS

A mania aguda é a grande indicação do lítio. Para serem alcançados os níveis terapêuticos (0,8-1,2 mEq/l no sangue) são

necessários 4-10 dias, pelo que é desejável combiná-lo no início com outra droga antipsicótica para o controle rápido dos sintomas maníacos. Pode-se empregar haldol 5.30 mg diárias que, serão diminuídos, progressivamente, durante a 1ª semana, coincidindo com o desejável estabelecimento do nível terapêutico do lítio plasmático.

A depressão aguda em pacientes bipolares é também uma indicação para o lítio. Quando o lítio não trouxe melhoria, devem ser empregados os outros antidepressivos como droga profilática para as crises de mania e de depressão, o lítio age diminuindo, significativamente, a severidade e a frequência dos surtos.

O prognóstico é melhor se há parentes com diagnóstico de crises de mania ou de hipomania e se o paciente for jovem com um passado de crises graves de mania.

Os pacientes que apresentam oscilações rápidas entre as fases de mania de depressão (no mínimo 4 ciclos anuais), usualmente, respondem muito pouco ao tratamento profilático com o lítio, mas com a insistência do lítio a longo prazo, tem-se conseguido melhoras substanciais do quadro.

A atividade profilática do lítio não foi comprovada em desordens afetivas unipolar. O lítio deve ser usado nos casos em que o problema básico é uma desordem afetiva e não episódios esquizofrênicos com depressão.

As formas atípicas de mania podem assemelhar-se a esquizofrênia (incluindo a ideação paranóide e alucinações auditivas), mas diferem quanto a instalação abrupta dos sintomas e a história de oscilação do humor, com comportamento, nos intervalos, relativamente normal. O lítio não é eficaz no al

coolismo, abuso de barbitúricos, hipercinesia, neurose obsessiva compulsiva a não ser que haja subjacente, uma desordem afetiva primária.

#### FORMAS E TIPOS DE DOSAGEM

Há variação na dosagem necessária para manter a concentração sanguínea terapêutica do lítio. A concentração plasmática varia, no caso de crises agudas, entre 1 e 1,6 mEq/l, enquanto que no caso de tratamento profilático a variação é de 0,6-1,2 mEq/l.

A dosagem a ser prescrita para alcançar tais níveis sanguíneos deve ser testada individualmente. Pode-se usar, como prova, 600 mg de carbonato de lítio, depois de um exame físico completo, acompanhado de hemograma, de dosagem da creatinina, dos eletrólitos, exame de urina e EEG.

24 horas após a ingestão do lítio deve-se fazer sua determinação no sangue. Se o nível encontrado for menor de 0,05 mEq/l o paciente necessitará 1.200 mg de lítio, 3 vezes ao dia: um nível entre 0,05-0,09 mEq/l necessitará 900 mg de lítio 3 vezes ao dia: 0,1-0,14 mEq/l necessitará de 600 mg de lítio 3 vezes ao dia: o nível sanguíneo entre 0,15-0,19 mEq/L requerá de 300 mg de lítio 4 vezes ao dia 0,2-0,23 mEq/L requerá 300 mg 3 vezes ao dia: e níveis acima de 0,24 mEq/L necessita rão de 300 mg uma ou duas vezes ao dia.

As posteriores determinações das taxas de lítio sanguíneo devem ser feitas, cada poucos dias, para a verificação se ele permanece dentro dos limites terapêuticos desejados. Os níveis sanguíneos devem ser depois confirmados, se

manalmente depois mensalmente.

Quando os níveis sanguíneos de lítio se mantêm constantes durante 6 meses a 1 ano as futuras solicitações devem obedecer ao Juízo Clínico. Observar que, para a determinação do lítio, o sangue deve ser retirado 12 horas após a última tomada e antes da dose matinal. A droga é rápida e completamente absorvida pelo trato gastrintestinal e metade da dose ingerida é excretada nas 24 horas. A determinação das taxas sanguíneas do lítio devem ser indicados nos episódios que determinam alteração do sódio (diarreia, desidratação), e o uso concomitante de diméticos, é contra-indicado.

#### EFEITOS COLATERAIS

A) Precoces - os efeitos colaterais precoces, usualmente, desaparecem com o uso continuado do medicamento. São constituídos por sintomas gastrintestinais (náuseas, vômito, diarreia) e dor abdominal. Outros sintomas como: tremores finos, leve fraqueza muscular, leve sonolência e moderada poliúria, ocorrem com menor frequência.

B) Intoxicação lítico: a franca intoxicação acontece, em níveis plasmáticos acima de 2 mEq/L, e é na maioria das vezes, o resultado da alteração do balanço sódio/lítio. O desenvolvimento da intoxicação é lento e insidioso podendo resultar de patologias simples e comuns como desarranjos intestinais e influenza. Pode ser também o resultado de uma diminuição da ingestão do sódio ou por sua perda excessiva, por diarreia, desidratação ou uso de diméticos. A super dosagem do lítio pode ser acidental ou intencional, ocorrendo também por manejo inadequado. As doenças renais são os fatores mais importantes nas laterações tóxicas do balanço sódio/lítio.

Os sintomas de intoxicação por lítio incluem vômitos rebeldes e diarréias, o que piora o problema da perda do NA. Outros sinais são tremores, acentuada fraqueza muscular, disartria, vertigem ataxia, hiper.reflexia, rigidez, convulsões, opistôtono, coma e morte.

C) Outros efeitos colaterais: aqui podemos citar o bôcio (geralmente entiróideo) ocasionalmente, hipotiridismo (o emprego concomitante de iodo e lítio potencializa o efeito hipotiroideano e bociogênico de cada droga): mudança no teste de tolerância a glicose, com o aparecimento de uma curva tipo diabética, precipitação ocasional de diabete insípido, por problema renal, edema e leucocitose.

A maioria destes sintomas desaparecem quando o lítio é descontinuado; os efeitos colaterais residuais, geralmente não são sérios. Durante a administração do lítio podem ocorrer achados eletro encefalográficos, que indicam anormalidades pré-existentes e não os efeitos específicos da droga nos EEG normais. Os pacientes submetidos, durante longos períodos, a tratamento com lítio apresentam "sinal da rodadenteada" e, ocasionalmente, outros sinais extrapiramidais. O uso prolongado do lítio causa, em alguns pacientes efeitos nocivos à função renal (geralmente associados a uma história de intoxicação por lítio). A ocorrência do diabete insípido nefrogênico é raro. O outro efeito pouco frequente, a longo prazo, é a tireofoxicose. Todos os pacientes submetidos a tratamento com lítio devem ter controles semestrais dos níveis de T4 e exames periódicos

da função renal. Durante o 1º trimestre da gravidez a ingestão de lítio aumenta a frequência de anomalias cardio-vasculares graves do bebê; mas não aumenta significativamente, as taxas de outras anormalidades. É recomendável que a mulher, sob tratamento com lítio, evite engravidar ou então descontinuar seu uso durante uma gravidez planejada, particularmente durante o 1º trimestre. O uso do lítio durante o 1º trimestre pode causar distúrbios eletrolíticos na mãe e má-formação no feto. Tendo havido exposição durante o 1º trimestre, especialmente entre a 8ª e 12ª semana, a possibilidade do aborto terapêutico tem que ser estudada. Aos bebês de gestantes, usando lítio, deve ser prescrita alimentação artificial, já que a concentração do lítio no leite materno é 1/3 ou 1/2 da existente no sangue. Os pacientes, com ingestão maciça de lítio, ou com mais de 3 mEq/l devem ser tratados por provocação de vômitos ou com lavagem gástrica. Com uma função renal normal a diurese osmótica e salina aumenta a excreção do lítio pelos rins. A alcalinização da urina é também útil, porque o bicarbonato de sódio, como a acetazolamida, diminuem a reabsorção do lítio no rubo proximal.

A aminofilina potencializa o efeito dimético, aumentando a taxa de filtração glomerular do lítio.

As drogas que afetam a parte distal não produzem efeitos na reabsorção do lítio. Em casos excepcionais, há um decréscimo da concentração plasmática com a hemodialise ou com a dialise peritoneal.

## C O N C L U S Ã O

A psicofarmacoterapia não é uma solução mas faz parte da solução.

Não temos a menor dúvida que os neurolépticos reduzem os sintomas psicóticos. Que os hipnoindutores aliviam a insônia como as analgésicos a dor.

Que os ansiolíticos por seu efeito redutor da atividade cerebral aliviam os estados de ansiedade.

Que obtemos espetaculares resultados do tratamento de uma depressão endógena por antidepressivos na dosagem adequada.

Que o lítio tem realmente um efeito profilático dos surtos maníacos e das manifestações circulares da PMD.

E que a psicofarmacoterapia não satisfaz todas as expectativas de sucesso terapêutico.

Todos os que trabalham com doentes e especialmente psiquiátricos sabem que a melhoria ou piora de uma doença depende muito da idéia que seu portador tem dela. Não menos importante é o julgamento que os familiares fazem desta doença ou problema.

A relação médico paciente firma o sucesso ou insucesso da psicofarmacoterapia além dos aspectos circunscritos e específicos: como a ação que o organismo do paciente exerce sobre a droga, isto é a farmacocinetria dos psicotrópicos. Está neste capítulo incluindo os problemas da absorção, distribuição, metabolismo, excreção, tempo de ação das drogas.

Outro aspecto importante refere-se a psicodinâmica que é a ação que o psicotrópico exerce sobre o organismo.

Detaque importante para os efeitos colaterais dos psicotrópicos bem como o uso abusivo dos mesmos, quer pela automedicação quer pelo excesso de prescrição.

Quanto menos remédio melhor. A psicofarmacoterapia é um tratamento biológico com resultados previstos. É uma boa arma para merecer uma parte dos problemas e tem resultados rápidos.

Não devemos esquecer porém que estamos tratando com ser humano que apresenta um comportamento dinâmico biopsico social.

Afora isto quando um médico se decide fazer uso de psicotrópicos algumas regras gerais não podem deixar de ser levados em conta:

1º - Fazer um correto diagnóstico da doença, solução é estabelecer sua gravidade

2º - Conhecer bem poucas drogas das diversas categorias de psicofarmacos existentes e saber trabalhar com elas, ao invés de memorizar uma lista extensa dos mesmos com conhecimentos superficiais sobre as mesmas. Pois todo medicamento é um toxico seletivo. O efeito terapêutico tem que ter saldo positivo sobre o efeito colateral.

3º O remédio tem que ser pratico. Devemos adequar a dose certa no tempo exato do uso do ou dos medicamentos de acordo com a idade, sexo e habitos particulares de cada paciente.

Quanto ao futuro da psicofarmacoterapia esta na dependência de um melhor conhecimento sobre a etiologia

das doenças mentais e na melhora da eficácia das drogas. Melhor efeito em doses menores e com menos efeitos co laterais.

Como conclusão final acreditamos na psicofarmacoterapia como coadjuvante da psicoterapia .

Tem sua primasia quando esta segunda for insuficiente, ineficaz ou contra indicada.

Passa a ser desnecessária quando a psicoterapia sózinha for suficiente indicada e possível lhe ser pra ticada no paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) AMREIN, R. & ECKERT, M.  
Farmacocinética dos Soníferos.  
Z.Allg.Med, 56 - 1980
- 2) ANEST, J ACCIÓN  
Clinica de larinipramina.  
Editorial Stampfli Y Cia S.A. Berna - 1970
- 3) BROPHY, J.J. Desordens Psiquiátricas  
CURRENT Diagnóstico e Tratamento - 1980
- 4) COYLE, JOSEPH T. Uso Clínico de Medicacões Antipsicóticas  
Clinica Médicas da America do Norte - 1982
- 5) GLASSMAN, ALEXANDRE H. & ROOSE  
STEVEN P. Drogas triciclicas no tratamento  
da depressão. Clinica Médica da América do  
Norte - 1982
- 6) GUZ, ISAC. Terapêuticos Biológicos nos Distúrbios Mentais  
Edit. Artes Médicas - 1974
- 7) HAEFELY, WILLY E. Base Biológica dos efeitos Terapêuticos  
das Benzodiazepinas. Trabalho apresentado ao I  
Simpósio Internacional Benzodiazepinas Rio de Janeiro  
- 1979.
- 8) KALES A. & KALES, J.D. & SOLDATOS C.R.  
Insônia e outros distúrbios do sono  
Clinicas Médicas da América do Norte - 1982
- 9) KALINAWSKY, L.B. & HIPPIUS, H.  
Tratamento Somáticos En Psiquiatria  
Editorial científico-Médico - 1972

- 10) KELLY, D. EVALUCIÓN Clínica de los Betabloqueadores en psiquiatria.  
Conferência pronunciada no VI Congresso Mundial de Psiquiatria Havai - 1977.
- 11) MADALENA, J.C. As mais recentes aquisições quimiote-rápicas em Psiquiatria.  
Tribuna Médica nº 355 - novembro 1969
- 12) MADALENA J.C. PSICO- Farmacologia  
Clínica Básica - Fundo editorial BYYK PROCIENTX-1975
- 13) MOHLER, H. & OKADA, T.O. receptor de Benzodiazepinas no Cerebro Humano - Revista diálogo Médico nº 3 Ano-6 - 1978
- 14) MAN, P.L. Efeitos a Longo Prazo Haloperidol  
Separata do Diseases Of the Nervous System  
v.34 - 1973.
- 15) MATARAZZO, E.B. Efeitos Colaterais dos Medicamentos Antiepiléticos . Rev.Ass. Med.Brasil, vol.22-1976
- 16) RITH, T. & KRAMER, M. & LUTZ T.  
The Effects of Hypnotics on Sleep.  
Performance, and subjective state  
Separata do DRUGS EXPTL.Clin Res.1972
- 17) STTLE Jr. E.C. Regime de Utilização do Haloperidol no Tratamento das psicoses Agudas: Quanto e quão frequentes. Separata do Ayd Medical Communications 1980.
- 18) SHADERS, R.J. Manual de Terapêutica Psiquiátrica  
Livraria ATHENEU - 1978
- 19) DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS  
Publicação do Jornal Brs. de Medicina - 1982-1983.

**TCC  
UFSC  
PE  
0214**

**Ex.1**

**N.Cham. TCC UFSC PE 0214**

**Autor: Agostini, Paulo Ed**

**Título: Psicofarmacologia..**



972809381

Ac. 253851

Ex.1 UFSC BSCCSM