

CM 045

CM

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

* CLORPROMAZINA -
EFEITOS INDESEJÁVEIS

** Nilton Shiguelo Sakae

** Antonio Carlos de Fáveri

* Trabalho apresentado no Internato Hospitalar de
Clínica Médica.

** Doutorandos da 12ª fase do Curso de Graduação em Medicina

Florianópolis, junho, 1982

Agradecemos ao Professor Doutor Ari Bertholdo Sell.
Sua ajuda tornou possível a realização deste trabalho.

ÍNDICE

ÍNDICE	III
RESUMO	IV
1. INTRODUÇÃO	1
2. CONSIDERAÇÕES GERAIS	4
3. CONCLUSÕES	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

R E S U M O

Os autores realizam levantamento informático sobre efeitos indesejáveis advindos com o uso da clorpromazina.

Salientam os efeitos sobre a psiqué e o soma concernentes à droga.

Alertam para aspectos da teratogênese comportamental e fazem rápida revisão sobre aspectos clássicos e recentes inerentes ao assunto. Questionam o uso abusivo da droga neuroléptica como instrumento de poder social e médico e sustentam a utilização moderada e conscienciosa da clorpromazina.

INTRODUÇÃO

Por acometer parcela significativa da população mundial, os distúrbios psicóticos desencadearam reações sociológicas, culturais e médicas, nas diversas épocas e civilizações. Já Hipócrates (460 a.C. - 357 a.C.) considerava uma interação mente-corpo e conceituou e desenvolveu raciocínio médico sobre distúrbios de ordem mental. A psiquiatria desenvolveu-se paralelamente à revolução industrial e científica verificada no mundo moderno. A sociedade capitalista e individualista, calcada em princípios morais advindos da degeneração das acertivas cristãs, apegada à livre iniciativa e ao capitalismo selvagem, exigindo resposta qualificada do homem frente ao trabalho e à conduta social, levaram a uma divisão entre o que se pode considerar equilíbrio mental e loucura. Isto resultou na postura de afastar do convívio social todo ser que age fora dos padrões vigentes. Esta atitude enérgica da sociedade levou à criação de instituições, verdadeiros sistemas carcerários e à idealização de métodos de supressão do comportamento tanto doentio como subversivo. Os "perturbados" agredidos por familiares, e pela comunidade, vistos como seres inúteis, desagradáveis, imprevisíveis, por vezes violentos, quando muito motivo de pesar, foram gradativamente confinados em instituições estatais e privadas. A qualificação e poder concedidas à figura do médico frente a indivíduos por ele classificados como portadores de doença mental, facultaram-lhe a possibilidade de realizar os mais diversos experimentos, com filtração gradativa dos meios terapêuticos a serem empregados no controle de distúrbios psicóticos.

Os mais diversos meios físicos foram introduzidos experimentalmente, na tentativa de "curar" o comportamento humano. Desde o transplante de órgãos endócrinos até ressecção cirúrgica de grandes partes do jejuno, remoção de focos sépticos, piritoterapia, sangrias, eletrochoques, choques insulíneos, choques térmicos, cadeiras giratórias, torturas as mais diversas, foram considerados meios terapêuticos. Até o Terror. Devido ao curso irregular e imprevisível da doença mental os pesquisadores alegavam sucesso em grau variável que no entanto não suportou o teste de exames críticos controlados.

A abordagem cirúrgica não correspondeu aos benefícios esperados e propa-

gados, pois impedindo certa área cerebral de interrelacionamento com o conjunto psico-físico acabava privando o paciente de função essencial. A integridade era pois tolhida. As lobotomias, leucotomias pré frontais levaram a graves consequências, com a perda do homem integral. A performance da experimentação levou, infelizmente, à ultrapassagem, em certos momentos, dos limites dos direitos humanos. Homens inadaptados foram submetidos à torturas terapêuticas. O relato que segue demonstra como tal pode acontecer.

" Jimmy McKenzie era uma peste no manicômio porque vivia respondendo aos gritos às próprias vozes. Só ouviamos um lado da conversa, é claro, mas podíamos deduzir o outro em termos gerais, pelo que ele dizia. Decidiu-se a certa altura aliviar sua aflição e a nossa, proporcionando-lhe os benefícios de uma leucotomia. Após a operação, ele já não zingava suas vozes, mas dizia: Que é isso? Repitam! Falem mais alto, idiotas, não consigo ouvir!" (Do livro Política da Experiência - No capítulo Ave do paraíso - R.D. Laing).

A partir da moderna fisiologia, com a determinação de áreas cerebrais , responsáveis por funções, o vasculhamento hipotalâmico e cortical, com as determinações respectivas do centro da sede, fome, da agressividade, da fala, da motricidade extrapiramidal, do sistema límbico e cortical, a identificação de neurotransmissores, passaram os experimentadores à pesquisa de certas substâncias que agiriam predominantemente sobre as manifestações psicóticas, mudando seu curso. É ainda empírica a explicação fisiopatológica das doenças mentais, assim como o uso de drogas para o controle da atitude psicótica, seja sobre estados de agitação psicomotora e agressividade, seja sobre estados de depressão e passividade.

Em 1952 Delay e Deniker, empregavam pela primeira vez a clorpromazina no controle de acessos psicóticos e descreviam a incrível ação tranquilizante da droga. Foi sem dúvida a clorpromazina a droga, nas últimas 3 décadas e em todos os tempos, mais usada em psiquiatria. Devido ao fato de obter-se respostas animadoras e ao não surgimento de substituto inócuo, permanece na linha de frente, apesar de seu potencial toxígeno.

O uso da droga como instrumento de alijamento, sem o acompanhamento do

psicoterapeuta ao nível humano, na observação e respeito pelas capacidades contidas em cada pessoa doente, infelizmente é ainda hoje verificada. É no intuito de alertar para a periculosidade que advém do uso inadequado de tal droga que nos propusemos a trazer neste breve relato, sobre os efeitos colaterais da clorpromazina, dados que o clínico possa avaliar quando em frente ao paciente em uso da medicação e sobretudo possa, dotado pelo conhecimento, pesar os proveitos e perigos da mesma.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Neurolépticos, chamados tranquilizantes maiores, são substâncias dotadas de atividade psicotrópica mais intensa que os ataráxicos; exercendo poderosa atividade sobre estados de excitação e mecanismos de delírio nos pacientes portadores de psicose. (10) A clorpromazina, (derivado fenotiazínico), ao lado da reserpina (alcalóide da rawfóvia serpentina) e dos derivados das butirofenonas (haloperidol, triperidol) são os exemplos mais típicos e estudados de substâncias compostas capazes de modificar estados de consciência, influenciando o curso temporal dos distúrbios psíquicos. (9) Devido a características próprias a clorpromazina é o representante mor, capaz de bem manuseado servir a fins tais como na diminuição do sofrimento verificável em certos pacientes, como na contenção de manifestações comportamentais indesejáveis social e ideologicamente. Seria interessante pensarmos a quem serve este poder que a droga confere.

Já Delay e Deniker (10) estabeleceram alguns critérios a respeito da clorpromazina, que nos introduz no conhecimento das potencialidades contidas na substância.

- A - Produção de um estado de indiferença psicomotora especial.
- B - Eficácia em relação aos estados de excitação e agitação.
- C - Redução progressiva de distúrbios psicóticos agudos e crônicos.
- D - Produção de síndromes extra-piramidais e vegetativas.
- E - Efeitos subcorticais dominantes.

Admite-se que a clorpromazina seja dotada de atividade seletiva sobre as formações reticulares bulbo-mesencefálicas - diencefálicas. Formação localizada em zona de amplas conexões e potencialização de estímulos periféricos destinados à córtex, considerada o substrato anatômico das emoções. (11) (10)

Porta ação preferencial sobre as vias dopaminérgicas. (A) Via nigro-estival, afeita ao controle motor, cuja hipofunção caracteriza o Parkinsonismo, e hipofunção: coréia de Huntington, batismos e atetose. (B) Sobre a Via mesolímbica - mesocortical, cuja hiperfunção traduz-se em sintomas esquizofrênicos. (C) Via túbero infundibular no (hipotálamo), agindo sobre a liberação de hormônios gonadotróficos somatotrófico e prolactina. Quando a conexão química entre a fibra pré-simpática e pós sináptica é bloqueada pela clorpromazina o organismo lança mão de mecanismos para estabelecer a homeostasia do sistema. Os neurônios pré-sinápticos das vias dopaminérgicas passam a sintetizar mais dopamina na tentativa de vencer o bloqueio exercido pela droga. (11) (4) Em caso de retirada abrupta da droga há um aumento da ação dopaminérgica, sobrecarregando os receptores, piorando consideravelmente o quadro psicótico. Em caso de emprego prolongado de clorpromazina o organismo tenta resolver o bloqueio pela neossíntese de neuroreceptores. (12) Este aumento do número de neuroreceptores é irreversível, levando ao aparecimento da chamada doença neuroléptica (Discinesia tardia, com movimentos buco-língua-mastigatórios). (2) Este fato inédito, observado recentemente, seja, a neo formação de receptores dopamino dependentes leva à consideração de que um indivíduo não possa ser mutado em sua animosidade levando-o à doença esquizofrênica e conseqüentemente o ser previamente doente passa a ter seu quadro agravado em decurso de tratamento com a clorpromazina. (3) Criamos, portanto, seres clorpromazino dependentes, sem perspectiva de vida digna. Seria melhor para a pessoa humana que a doença seguisse seu curso natural, ou a sobreposição iatrogênica? Parece-nos que em muitos casos dever-se-ia pensar melhor as conseqüências. Adequado seria o estabelecimento de parâmetros precisos para a utilização da droga em questão. O tempo nos trará, por certo, a resposta, e o julgamento científico abalizará estas prerrogativas.

Há muitas evidências que sugerem que os efeitos exercidos pela droga dependem, em termos de progresso efetivo e benefício real ao paciente na qualidade global do tratamento junto a aspectos sociais, familiares, econômicos, educacionais

adotada frente ao "desgarrado".

Parece evidente que cuidados intensivos, programas de trabalho em grupo, socialização, afeto, organização intelectual e afetiva e relacionamento médico-paciente, sociedade-paciente podem dar resultados semelhantes aos observados com o uso da droga.⁽⁸⁾ Hamilton (1960) demonstra que as drogas neurolépticas podem exercer efeito inibitório sobre os benefícios obtidos com terapia ocupacional em indivíduos portadores de esquizofrenia crônica de longa data.⁽⁸⁾

Havemos de considerar que a clorpromazina exibe largo espectro de atividade sobre o sistema nervoso, tanto central como periférico, atua como sedativo, hipnótico, hipotensor, potencializador de barbitúricos, anestésicos e analgésicos.⁽⁴⁾ Alivia as manifestações de tensão, agitação, ansiedade, assim como hiperatividade motora de pacientes psicóticos e neuróticos.⁽¹⁰⁾ É eficaz em estados de agitação por esquizofrenia e psicose maníaco depressiva, e em presença de tendências violentas e agressivas.^{(4) (8) (10)} A tensão diminui, a inquietação acalma, as atitudes hostis se atenuam gradualmente e as alucinações em geral perdem sua carga afetiva. O mutismo, o negativismo e os distúrbios catatônicos também podem responder.⁽⁸⁾ Embora a melhoria com a droga fenotiazínica comece em geral durante os primeiros 7 a 14 dias pós instituição do tratamento, ela pode demorar 5 a 6 semanas para apresentar resultados. Muitas vezes o uso se prolonga por anos ininterruptamente.

As reações advêm da droga antipsicótica; são uma extensão de suas ações farmacológicas relacionadas à refratariedade orgânica. Efeitos motores bizarros são bastante comuns em uso de derivados fenotiazínicos. Estes efeitos respondem ao uso simultâneo de antiparkinsonianos.⁽⁷⁾ As reações extrapiramidais observadas em pacientes que estão ou estiveram fazendo uso da clorpromazina podem ser enumeradas na seguinte ordenação:⁽¹³⁾

1. Síndrome Parkinsoniano

- retardo motor
- depressão
- fâcies em máscara
- tremores em repouso

...

- rigidez
- salivação abundante
- fala arrastada
- marcha arrastada

2. Distonia e Discinesia

- movimentos musculares involuntários
 - torcicolo
 - tiques
 - caretas
 - crise oculógira

mais comumente observadas em homem.

3. Akatisia

- inquietação motora
- dificuldade em ficar sentado quieto
- compulsão à marcha

mais comumente observadas em mulheres

A discinesia tardia, primeiro reportada em 1956, recebia pequena atenção.⁽¹³⁾ Nos últimos anos tem sido salientada sua inconveniência no decurso do tratamento e na evolução da doença. A discinesia tardia é provavelmente o resultado da supersensibilização de receptores dopaminérgicos e sua neoformação na via nigro estival, induzida pelo uso crônico da clorpromazina. Resulta em psicose por hipersensibilidade. Os sintomas aparecem quando há diminuição ou interrupção da dosagem do neuroléptico. Esta associada com a história do uso da droga desde semanas à anos. Como há tolerabilidade crescente ao uso da droga, o aumento gradual da dose é necessário para manutenção do efeito terapêutico desejável. Aumenta o risco de instalação da síndrome.⁽¹²⁾ Em 20% dos pacientes cronicamente internados pode-se evidenciar a síndrome.⁽⁴⁾ Sua prevalência anda cotada entre 0,5% a 40%. (CRANE - 1973).⁽¹³⁾

Esta variação ampla é devida a uma ausência de clareza em definir uma síndrome que tem se expandido. Desde a inicial síndrome buco-lingual-mastigatória até diversos movimentos coreo-atetósicos dos dedos, membros, grupos musculares va-

riados. (1) (4) (8) Há na atualidade meios técnicos mais eficientes e discernimento maior no estudo desta ocorrência. Aproxima-se de uma classificação dividindo a síndrome em 2 estágios, sendo o primeiro reversível e o segundo irreversível. Este dado de reversibilidade é citado e a solução varia de 0 a 90% dos pacientes. O risco de irreversibilidade aumenta diretamente relacionado com a manutenção do uso. Torna-se necessário o reconhecimento imediato da síndrome e a imediata retirada da droga.

É considerado o argumento de que em pessoas idosas encontramos a chamada discinesia Senil, sem uso do neuroléptico em aproximadamente 9% desta população. Não podemos no entanto inocentar a droga se considerarmos população jovem. Um método assaz utilizado na atualidade é tentar inibir os sintomas discinésicos com uso concomitante de outras drogas: a lecitina, deanol, reserpina, L-metil-Dopa, lítium, etc., que afetam o sistema dopaminérgico, colinérgico, GABA, tem sido colocadas em evidência. (13) (4) A falta de sucesso e a fusão de efeitos colaterais indica que a prevenção ainda é o melhor método. O uso mínimo de antiparkinsonianos deve ser considerado. A indicação restrita de neurolépticos da mesma forma.

Se a presença de discinesia tardia é notada em uso da droga, uma evolução cuidadosa deve ser observada quanto ao risco. Discinesia versus psicose. A experiência da descontinuidade da medicação poderia ser feita. Pode resultar em prova inicial da discinesia tardia, chamada discinesia desviada. Sinais precoces da discinesia tardia são mais frequentes na área facial, movimento da língua ou parte da língua. Certo edema lingual ou depressões linguais com contrações de seu eixo longitudinal. Podemos observar o paciente com a boca aparentemente aberta, a língua em movimento, nesta cavidade e ao mesmo tempo batidas ritmadas entre os polegares e os mínimos em ambas as mãos. (8) (13) Os movimentos podem ser exterióticos (estalar de língua) ou movimentos rápidos, coreiformes dos membros, que desaparecem durante o sono. Há umas vezes a córeo-atetose. A discinesia respiratória pode ser também associada com desordem de caráter coreiforme. (4) A respiração torna-se mais curta e acompanhada de grunhidos. Uma descrição detalhada de sinais de discinesia tardia pode ser encontrada em escala de velocidade feita por Simpson e outros. (13)

A reação distônica aguda caracteriza-se por ataques abruptos, dramáticos.

Uma reação tônica com espasmo muscular envolvendo principalmente os músculos da cabeça e pescoço (hiperextensão ou torcicolo). A musculatura facial, com crises oculares, opistótomos, com ou sem protusão da língua, dificuldade para falar ou deglutir, acompanham o quadro. (1) (13) (4) (8) Estes sintomas aparecem geralmente nas primeiras 24 a 48 horas após o início da terapia, ou quando a dosagem é aumentada. É mais comum no sexo masculino, em jovens. Interessantemente prepondera no período noturno. (13) Incide em torno de 2% dos submetidos à droga. (8) (4) Deve-se diferenciar a reação distônica aguda da histeria, catatonia, tétano, desordens convulsivas e musculares.

O parkinsonismo induzido por uso de neurolépticos é indistinto da Doença de Parkinson. (1) Como a forma clássica, começa centralmente com perda dos movimentos da face, os quais difundiu-se periféricamente. (4) Pode prontamente ser identificado em pacientes conhecidos do examinador. Pode ser óbvia ou bastante difícil esta verificação, dependendo da intensidade com que se manifesta e da capacidade de observação do terapeuta. (13) Pode-se pedir ao paciente que ande livremente na sala e se notar uma diminuição na mobilidade dos braços. A conduta frente a tal situação tem sido o uso de antiparkinsonianos. Tenta-se tratar a doença iatrogênica.

A impulsividade para o movimento contínuo que se observa em pessoas impregnadas pelos neurolépticos legou aos hospitais psiquiátricos a triste imagem de pessoas "sonâmbulas" ou "hipnotizadas", com a mente e o corpo em profunda angústia. Pode-se ver espaços, trilhas, círculos em pátios, escavados pelo contínuo movimento desses infelizes e compará-los a animais com viseiras. Neste grupo humano predominam as mulheres. A akatisia, necessidade compulsiva de manter-se o indivíduo em movimento constante (inquietação motora forçada), que torna o paciente incapaz de ficar parado por mais de um momento. (4) É muitas vezes acompanhada de extrema agitação (sofrimento) interior. Dever-se-ia atentar sempre a este sintoma e indicar a interrupção da droga, mas isso em muitos centros ainda não é considerado. É a domesticação do louco. A akatisia é sempre associada a disforia. O componente físico pode imitar uma exacerbação da doença. Pode haver um comportamento histriônico. (13) O paciente sente necessidade de parar de usar o neuroléptico. Se é consciente do que lhe provoca a droga. Quando não, torna-se passivo instrumento nas mãos do terapeuta. O efeito adverso mais comum da clorpromazina sobre o S.N.C. é a superseda-

ção e/ou sonolência. (10) (4) (8) Aparece geralmente na primeira ou segunda semana, (13)
 Ocorre particularmente se outros sedativos são dados concomitantemente, pois os
 potencializa. (10)(4) Este sinal é notado imediatamente. Devido à sua ação depresso-
 ra do S.N.C. deveria ser usada com cuidado em pacientes com desordens respiratóri-
 as. Quando a atividade sedativa for intensa deve-se baixar a dose.

A clorpromazina age de maneira complexa sobre o sistema nervoso autônomo.
 Age sobre o sistema colinérgico, promovendo a opacificação da visão, experimentada
 por grande número de pacientes. Seria este sintoma decorrência da ação anticoliné-
 rgica sobre o m.m. ciliar. (13)(4) Produz regularmente miose por bloqueio α -adre-
 nérgico. (4)

A clorpromazina tanto bloqueia quanto reverte os efeitos pressores da
 adrenalina. (4)

Pode ocorrer psicose tóxica anticolinérgica. Este estado de confusão men-
 tal aparece cedo no decurso do tratamento; é mais comum em velhos e no período no-
 turno. A condição se limita ao período em que se usa a droga.

Ocasionalmente há pele ruborizada, disúria, raramente há retenção uri-
 nária. Inibição da ejaculação pode acompanhar o uso da clorpromazina. (4) Pode ha-
 ver constipação e diminuição da secreção gástrica, redução da sudorese e salivação. (4)(10)(13)
 A dilatação intestinal (íleo) fatal tem sido relatada, podendo ser encontrada. A a-
 valiação cuidadosa do paciente está indicada quando ocorre constipação, vômitos,
 dor abdominal. (Abdomem agudo obstrutivo funcional). (4)

Efeitos sobre o sistema cárdio vascular, seja de forma direta sobre va-
 sos e coração ou indiretos, a partir do S.N.C. ou S.N.A. são verificados rotineira-
 mente. No homem normal, hígido, a administração intravenosa de clorpromazina leva
 à hipotensão ortostática devido a uma combinação central e à bloqueio α -adre-
 nérgico, com taquicardia reflexa. (4) O tratamento via oral causa ligeira hipoten-
 são, afetando sobremaneira a pressão sistólica. A P.A. pode tanto voltar ao normal
 no curso do tratamento crônico, como persistir indefinidamente. Assume a forma de
 hipotensão ortostática por aumento do pool vascular. Mesmo a tentativa de manter
 os pacientes deitados durante tempo variável não dá segurança frente à hipotensão.

A mesma pode se manifestar após uma noite de sono da administração. (13)

Certa gama de alterações sobre o traçado eletrocardiográfico são observadas em pacientes sob efeito do neuroléptico. Prolongamento do intervalo Q-T e P-R, achatamento da onda T e depressão do segmento S-T, além do aparecimento de ondas U. (4) (13)

Diversos fatores podem predispor ao desenvolvimento de sérios efeitos cardíacos. Isto inclui a hipocalcemia, freqüente em alcoólatras, uso de antidepressivos, doença cardíaca prévia, alta dosagem. A idade não parece modificar a incidência. Alexander e Nino (1969) registraram cardiotoxicidade grave em jovens.

Morte súbita por clorpromazina tem sido relatada. Há no presente aumento no interesse por esta complicação. Pode resultar de efeitos cardíacos (fibrilação ventricular). Pode ocorrer também por asfixia, convulsões, ou hiperpirexia. (4)

O efeito hipotalâmico efetuado sobre o centro termo-regulador resulta em perda do controle térmico (poikilotermia). Em climas frios a hipotermia pode ser observada e em clima quente e úmido pode resultar a hipertermia. (4) (13)

Efeitos da clorpromazina sobre os hormônios reguladores hipotalâmicos resultam em alterações profundas sobre o sistema endócrino. A liberação do hormônio inibidor da liberação da prolactina está prejudicada. O aumento da prolactina plasmática foi verificado principalmente nos portadores de discinesia tardia. (5) Ocorre redução da concentração urinária das gonadotrofinas e estrogênios. Pode haver sinais como a galactorrêia e a ginecomastia. Amenorréia, inibição da ovulação, sinais de pseudociese e reação decidual endometrial foram constatadas. (5)(13) A diminuição do peso testicular está comprovada. Pode haver redução na secreção de adrenocorticosteróides, com suas conseqüências. Há interferência como crescimento por inibição da secreção de hormônio somatotrófico pela hipófise. O Edema periférico que ocorre em 1 a 3% dos pacientes pode ser de origem endócrina. Muito será revelado pela moderna pesquisa neuro-endócrina nos próximos anos sobre semelhantes distúrbios. (13)

Há de ser salientado o poder teratogênico da droga. Sua interferência

nos mecanismos naturais da ontogênese animal não se traduziu em alterações somáticas, mas sim em modificações comportamentais. A prole de ratas grávidas sujeitas ao uso de clorpromazina apresentou a chamada teratogênese comportamental. (6) Esta ação tem provável explicação no intrincado mundo neurotransmissor do embrião, do feto e do neonato. Seu efeito bloqueador, aliado a alterações enzimáticas e de síntese seriam responsáveis pela teratogênese comportamental. Está estabelecido que certos sistemas neurotransmissores estão definidos 2 a 3 semanas antes do nascimento.

O álcool que tem potencial sobre o comportamento semelhante em observação clínica, assim o faz devido a ação modificadora da membrana neuronal. (4)

O uso da clorpromazina, tão conveniente em certas ocasiões durante a gravidez deve ter pesada suas indicações e não deveria ser usada nos 3 primeiros meses, pelo menos. (13)

Logo após a introdução da clorpromazina na terapêutica psiquiátrica, verificaram-se casos de icterícia. Sua incidência é em torno de 2 a 4% e 1,2 % a média. (4) Ocorre geralmente entre a segunda e quarta semana do tratamento e se caracteriza por mucosas e pele ictéricas, bile na urina, aumento da fosfatase alcalina no plasma. Bilirrubinas em torno de 15 mg/100 ml, predomínio da Bilirrubina Direta. Raramente há prurido cutâneo, provavelmente devido à ação antihistamínica concomitante. (4) Pode haver, embora raramente, febre, hiperestesia hepática, anorexia.

A icterícia é do tipo obstrutivo (hepatite colangioliática) com colestase no centro dos lóbulos hepáticos acompanhados de lesão parenquimatosa mínima e pequena reação inflamatória. (8) É frequentemente aceito que seja devida à uma reação de hipersensibilidade que independe da dose utilizada. Frequentemente há infiltrado eozinofílico no fígado e eozinofilia. (4) Embora seja na maioria dos casos reversível com a retirada da droga, há casos que progridem, até necrose total do fígado. Até 1965 foram relatados 14 casos fatais. Se no começo do tratamento não for evidenciada icterícia a probabilidade de aparecimento tardio vai diminuindo com o tempo. Há imediato reaparecimento da icterícia com a reintrodução da droga, independentemente da dosagem empregada. (4)

A clorpromazina eleva os níveis de colesterol plasmático de modo constan-

te e significativo. (4)

Reações cutâneas diversas tem sido observadas e relacionadas ao uso da clorpromazina. Reação urticariforme é encontrada em 5 a 10% dos pacientes em tratamento com a droga. (4) (18) Inicia na forma máculo-pápular, urticária edema e petéquias. Ocorre entre a 1ª e 5ª semana pós introdução de neuroléptico. Regrida com a retirada do mesmo. (4)

O pessoal que manuseia a droga está sujeito a desenvolver dermatite de contato e sensibilidade cruzada. Reações de fotossensibilidade, semelhantes a forte queimadura solar foram vistas em 3% dos pacientes em uso da clorpromazina.

As regiões expostas ao sol apresentarão, com o tempo, modificações da pigmentação, tomando coloração cinza-azulada. Isto se deve provavelmente a interação com luz ultra violeta com comprimento de onda acima de 3.200 \AA . (4)(13)

Alterações no hemograma são comumente detectadas quando usamos a clorpromazina. Há leucocitose ou leucopenia, e quase sempre eozinofilia. É difícil dizer que a leucopenia seja prenúncio de agranulocitose. Esta complicação grave ocorre em cerca de 1 para 10.000 doentes. Incide preferencialmente em mulheres idosas, nas primeiras 6 semanas de tratamento. (4)(8)

Os neurolépticos podem produzir efeitos oculares. A CPZ pode produzir depósitos granulares marrom-esbranquiçado na área sub-capsular anterior, e isto pode ser encontrado na lente tanto quanto na córnea posterior, frequentemente progredindo para grânulos branco opaco ou marrom-amarelo. Estes depósitos, visíveis somente por exame microscópico normalmente não produzem dano permanente podem ser reversíveis. Podem desenvolver e interferir na visão após muitos anos de terapia dependendo da quantidade de drogas ingerida.

Outro efeito ocular bem conhecido é a retinopatia pigmentária (4) associada com Tioridazina. Isto pode debilitar a visão e pode somente ser detectada por exame oftalmoscópico.

Diferente a situação de opacidades de lentes, o paciente pode relatar u-

ma descoloração pardacenta da visão ou adaptação deteriorada na escuridão, e estas queixas deveriam receber avaliação cuidadosa. Geralmente estas complicações tem ocorrido com dosagem acima de 1600 mg por dia por períodos de semanas ou meses, mas alguns casos individuais relatados têm descrito estas condições em dosagem abaixo do usualmente limite considerado seguro de 800 mg por dia. (13)

Outros efeitos oculares menos comuns têm sido relatados incluindo paralisias óculo-motoras, breves miopias e atrofia ótica.

A habilidade para medir o controle de drogas no plasma sugere que isto poderia auxiliar na redução de efeitos colaterais também quanto a improvisar resultados terapêuticos.

O problema com os neurolépticos (ignorando quanto as complexidades dos processos de análise) não é somente que eles estão presentes em quantias mínimas ligadas a proteínas em graus variáveis, mas também podem ter múltiplos metabólitos do qual são ativos. Curry e colls. (1970), sugeriram que altos índices de CPZ no plasma eram associados com resultados terapêuticos negativos, isto é, de 700ng / ml são associadas com agravamento do comportamento. Simpson e Cooper (1978), mostraram que altos níveis de Clozapina no plasma foram associados com convulsões, Morselli e outros em 1979 mostraram que alta concentração de Haloperidol, isto é, níveis mais altos que 9 ng/ml era associado com quase 90% de efeitos colaterais, enquanto que níveis de 3-6 ng/ml eram associados com menos de 20% de incidência de efeitos colaterais. Não menos, estes achados sugerem que no futuro como convém que seja disponível medidas de neurolépticos no plasma para poder bem dirigir uma melhora da dosagem para pacientes individualmente reduzindo os efeitos colaterais sem perda de efeitos terapêuticos. (13)

CONCLUSÃO

Considerando a efetividade da clorpromazina frente às mais variadas manifestações da emotividade humana e suas inúmeras indicações tanto em psiquiatria como na medicina geral, somos levados a mantê-la como recurso terapêutico utilizável. Não podemos, porém, usá-la inadvertidamente, sem pesarmos as potencialidades tóxicas da droga. Há de se considerar sérias dificuldades, advindas do relacionamento médico-paciente, da instituição hospitalar e familiar, além dos efeitos adversos inerentes à clorpromazina. A Individualidade do paciente, sua performance orgânica e comportamental, sua herança genética e ambiental devem ser analisadas. Em diversas situações o uso da droga pode ser evitado, sendo a psicoterapia, a terapia ocupacional em grupo, métodos mais apropriados e com melhores resultados em grande número de pacientes.

Se no entanto for necessário fazer uso da droga devemos levar em conta sem riscos e respeitar certos critérios básicos:

1. Retirada total da clorpromazina a cada 6 meses do uso contínuo.
2. Retirada do neuroléptico em doses decrescentes.
3. Evitar o uso diário de anti-parkinsoniano.
4. Sempre que possível, deveria ser medida a taxa plasmática de clorpromazina. Manter-se-ia assim os níveis abaixo de 3 a 6 nanogramas por ml, considerado seguro quanto à incidência de efeitos colaterais.
5. Diminuição ou retirada da CPZ sempre que houver indícios de efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BURROWS, G.D.; NORMAN, T.R.: Psychotherapeutic Drugs: Important Adverse Reactions and Interactions. Practical Therapeutic Drugs. 20: 485-493, 1980.
- 2- CHOUINARD, G.; M.SC; JONES, B.D.: Neuroleptic- Induced Supersensitivity Psychosis : Clinical and Pharmacologic Characteristics. Am. J. Psychiatry. 137:1, Jan 1980.
- 3 - GOLDSTONE, S.; NURNBERG, G.H.; LHAMON, W.T.; Effects of Trifluoperazine, Chlorpromazine and Haloperidol upon Temporal Information Processing by Schizophrenic Patients. Psychopharmacology. 65:119-124, 1979.
- 4 - GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.: Medicamentos e tratamento das doenças psiquiátricas. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 5a.ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978.
- 5 - KOLAKOWSKA, T.; FRASER, S.; FRANKLIN, M.; KNOX, J.: Neuroendocrine Tests During Treatment with Neuroleptic Drugs. Psychopharmacology. 72:283-285, 1981.
- 6 - LEONARD, B.E.: Effect of Psychotropic Drugs Administered to Pregnant Rats on the Behaviour of Offspring. Neuropharmacology. vol 20:1237-1242, 1981.
- 7 - LIEBMAN, J.; NEALE, R.: Neuroleptic -Induced Acute Dyskenesias in Squirrel Monkeys Correlation with Propensity to Cause Extrapiramidal side Effects. Psychopharmacology. 68:25-29, 1980.
- 8 - MAYER-GROSS, W.; SLATER, E.; ROTH, M.: Psiquiatria Clínica, vol 1: 343-355. São Paulo, Ed.Mestre Jou, 1969.
- 9 - MCGAUGH, J.L.; WEINBERGER, N.M.; WHALEN; RICHARD: Psicologia - As Bases Biológicas do Comportamento. Textos do Scientific American. 42:370-375, 1973.
- 10 - MILLER, O. et alli.: Medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso. Terapêutica. 8a.ed., Rio de Janeiro, Atheneu, 1970.
- 11 - SELL, A.: Neurotransmissores Centrais. Textos da divisão de farmacologia: Dep. Patologia; UFSC, 1981.

- SELL, A.: Uso clínico de Neuroléptico: Implicações Neurológicas. Textos da divisão de Farmacologia: Dep. Patologia, UFSC, 1981.
- SIMPSON, G.M.; PI, E.H.; SRAMEX Jr., J.J.: Adverse Effects of Antipsychotic Agents Practical Therapeutic Drugs. 21:138-151, 1981.

TCC
UFSC
CM
0045

N.Cham. TCC UFSC CM 0045
Autor: Sakae, Nilton Shig
Título: Clorpromazina : efeitos indesej



972803668

Ac. 253244

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM