

FENOTIAZÍNICOS: USOS, EFEITOS E TOXICIDADE EM ANIMAIS DE GRANDE E PEQUENO PORTE

ARENA, Gustavo;
BOTELHO, Anderson;
EVARISTO, Bruno;
MORAIS, Paulo Vitor;
NEGRI, Daísa de.

Acadêmicos da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça

PEREIRA, Daniela Mello
Docente da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça

RESUMO

Os fenotiazínicos são classificados como antipsicóticos e neurolépticos e promovem tranquilização leve sem que ocorra desligamento do paciente com o meio, promovem pouco ou nenhum efeito analgésico, mas podem potencializar as propriedades analgésicas de outros fármacos. Seu principal efeito hemodinâmico é a hipotensão arterial, resultante do bloqueio de receptores α -adrenérgicos periféricos e conseqüente vasodilatação periférica. Em doses indicadas para uso clínico, as fenotiazinas promovem pouco efeito sobre o sistema respiratório, mas podem potencializar a ação de agentes anestésicos sobre este sistema. Neste estudo são apresentadas as principais características desses fármacos, sua farmacocinética, indicações, contra-indicações e toxicidade.

Palavras-chave: anestesia, antipsicóticos, fármacos, α -adrenérgicos, fenotiazina.

Tema Central: Medicina Veterinária.

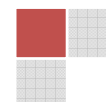
ABSTRACT

Phenothiazines are classified as antipsychotics and neuroleptics and promote tranquilization light that occurs without the patient's disengagement with the environment, promote little or no analgesic effect, but can enhance the analgesic properties of other drugs. Its main purpose hemodynamic and hypotension, resulting from the blockade of α -adrenergic receptors peripherals and consequent peripheral vasodilatation. In doses recommended for clinical use, promote the phenothiazines little effect on the respiratory system, but can enhance the action of anesthetic agents on this system. In this study are presented the main features of these drugs, their pharmacokinetics, indications, contra-indications and toxicity.

Keywords: α -adrenergic, anesthesia, antipsychotics, drugs, phenothiazine.

1. INTRODUÇÃO

Em 1950 os fenotiazínicos foram introduzidos na medicina veterinária clínica como tranquilizantes. Os seus descobridores atribuíram o termo “neurolépticos” para indicar que os seus efeitos farmacológicos são mais proeminentes em determinadas funções do sistema nervoso central (GROSS, 2001).



Os derivados das fenotiazinas foram sintetizados como anti-histamínicos e seus efeitos sedativos foram considerados durante muito tempo como colaterais. Os fenotiazínicos podem ser divididos em: Fenotiazinas alifáticas (clorpromazina, promazina, trifluorpromazina) fenotiazinas piperidínicas (tioridazina, mepazina, pipotiazina); fenotiazinas piperazínicas (trifluorperazina, tiopropazato, ilufenazina); azafenotiazinas (protipencilil, isotipencilil, oxipencilil). São substâncias sólidas, cristalizadas, solúveis em solventes orgânicos. Com os ácidos formam sais hidrossolúveis que permitem sua administração parenteral. Possuem grande poder de fotossensibilização (MARTIN & GONZÁLES, 1988; SILVA, 1998).

Neste estudo são apresentadas as principais características desses fármacos, sua farmacocinética, indicações, contra-indicações e toxicidade.

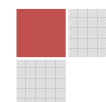
2. CONTEÚDO

Os fenotiazínicos exercem efeito sedativo e miorelaxante por bloquearem a neurotransmissão de serotonina e dopamina no sistema nervoso central (CLARK, 1992; GROSS, 2001). O bloqueio de receptores α -adrenérgicos resulta em ação antiarritmogênica, hipotensão arterial e efeito variável sobre a frequência cardíaca (GROSS, 2001; SELMI, 2002).

Os fenotiazínicos são perfeitamente absorvidos por via oral e parentérica, difundindo-se rapidamente pelo organismo, atravessando a barreira hematoencefálica e atingindo o cérebro em concentrações superiores ao plasma (MARTIN & GONZÁLES, 1988; GROSS, 2001).

A semivida plasmática da clorpromazina é de dezesseis horas e da thioridazine de cerca de dez horas. Sua biotransformação ocorre principalmente no fígado intervindo no sistema microsômico que requer NADPH_2 , oxigênio molecular e P-450. Os fenotiazínicos sofrem as seguintes alterações: O enxofre anulado pelo paratiazina pode oxidar-se em sulfóxido ($\text{S} = \text{O}$) ou sulfona ($\text{O} = \text{S} = \text{O}$) (GROSS, 2001).

A nível de nitrogênio (posição 10 da cadeia lateral), pode ocorrer N-dealquilação ou N-oxidação. Os derivados N-demetilados adquirem propriedades antidepressoras semelhantes às de desipramina (MARTIN E GONZÁLES, 1988, GROSS, 2001).

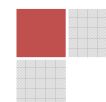


O anel benzênico pode hidroxilar-se na posição 3 a 7, conjugando posteriormente esses hidróxilos fenólicos com ácido glicurônico ou sulfúrico. Alguns dos metabolitos têm atividade, pelo que não há correlação entre os níveis plasmáticos dos fármacos originais e o efeito anti-psicótico. Os derivados fenotiazínicos biotransformados são eliminados em parte pela bile sofrendo circulação entero-hepática, sendo excretados em definitivo pela urina (MARTIN & GONZÁLES, 1988).

Derivados fenotiazínicos deprimem a função do tronco cerebral, bloqueando os receptores de dopamina e aumentando o turnover da dopamina. O que diminui a excitabilidade do SNC. Em geral, as repostas musculares coordenadas são preservadas, mas a atividade muscular espontânea está diminuída. Os fenotiazínicos também têm variados graus de ação anticolinérgica, antihistaminérgica, antiespasmódica e antagonista de receptores alfa-adrenérgico. Um dos mais importantes efeitos colaterais do uso de fenotiazínicos é a hipotensão, que, em parte, se deve ao bloqueio da vasoconstricção α -adrenérgica mediada. Esse efeito pode ser particularmente marcante quando há elevado tônus simpático, como em pacientes hipovolêmicos ou em choque. A hipotensão sistêmica pode levar ao reflexo de taquicardia sinusal. Os fenotiazínicos também podem causar braquicardia sinusal vago-mediada ou bloqueio cardíaco. Eles têm mínimo efeito sobre a respiração (WEBSTER, 2005).

Como os fenotiazínicos bloqueiam os efeitos periféricos das catecolaminas, apresentam efeitos antiarrítmicos e diminuem a incidência de arritmias associadas a catecolaminas, vistas nas anestésias com barbitúricos de ultracurta duração e com anestésicos inalatórios (WEBSTER, 2005).

Em virtude de sua ação nos receptores adrenérgicos e dopaminérgicos no SNC, os fenotiazínicos podem bloquear a estimulação do SNC associadas com drogas similares às catecolaminas (como as anfetaminas) e a hiperatividade locomotora e o comportamento motor estereotipado desencadeado pela atividade agonista dopaminérgica dos opiáceos. A hipotermia é causada pela depleção das reservas de dopamina no hipotálamo. Os fenotiazínicos diminuem o hematócrito devido ao seqüestro esplênico de eritrócitos. Não apresentam ação analgésica. Os fenotiazínicos diminuem o limiar das convulsões e não deveriam ser usados em



animais com essas desordens. Promovem prolapso da terceira pálpebra na maioria das espécies, e prolapso peniano em garanhões. Ocasionalmente os animais podem desenvolver um tipo de síndrome agressiva após a administração de fenotiazínicos. Uma vez que inibem a anticolinesterase, podem potencializar a toxicidade de organofosforados, devendo ser usado com cautela em animais com distúrbios na junção neuromuscular (WEBSTER, 2005).

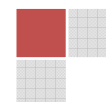
Os fenotiazínicos não apresentam grande toxicidade, mas devem ser manejados com precaução (MARTIN & GONZÁLES, 1988).

Sobre o sistema nervoso central podem produzir: sonolência, apatia, vertigens, excitação paradoxal em doentes predispostos, diminuição do limiar convulsivo, e as vezes síndrome maligna com hipertermia (MARTIN E GONZÁLES, 1988).

Em cães, a dose subcutânea de 1,5 mg/kg de clorpromazina não produz sinais significativos de toxicidade. No entanto, quando a dose é administrada por via intravenosa, podem correr ataxia e depressão moderada (GROSS, 2001). Essa autora relata que em beagles e foxhounds, a ingestão oral de chlorpromazine na dose de 30mg/kg/dia pode produzir lesões oculares em ambas as raças.

Sobre o sistema nervoso vegetativo pode causar hipotensão com taquicardia reflexa, congestão nasal, inibição da ejaculação, visão embaçada, sequeidão na boca, retenção urinária, dentre outros. No fígado pode causar: icterícia colostática reversível. Sobre o aparato cardiovascular: hipotensão ortostática, alterações eletrocardiográficas com prolongação do intervalo QT, onda T plana o invertida e aparição da onda U, arritmias cardíacas, morte repentina inesperada. Sobre o olho podem originar: retinopatia pigmentaria (descrita com doses de tioridazina superiores a 800 mg/dia). No tecido epitelial, por serem substâncias fluorescentes, podem produzir: fotossensibilização, dermatites de contato, prurido, urticária. No sangue pode originar: agranulocitose, anemia hemolítica auto imune, dentre outras (MARTIN & GONZÁLES, 1988).

Os fenotiazínicos são fármacos empregados na contenção farmacológica de equinos em estação, produzindo sedação discreta. Possuem ação antiarritmogênica, reduzindo o risco de fibrilação ventricular induzida pela epinefrina. Seus efeitos sedativos são adequados em animais de temperamento dócil. No entanto, não produzem sedação adequada em animais excitados e/ou nervosos. Adicionalmente,



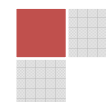
devido a sua ação hipotensora, não são recomendados em pacientes com comprometimento circulatório (síndrome cólica). Seu uso em garanhões deve ser cauteloso, uma vez que há relatos da ocorrência eventual de priapismo (enrijecimento persistente do pênis) em animais tratados com fenotiazínicos. A acepromazina é um fenotiazínico que tem sido empregado como medicação pré-anestésica em eqüinos na dose de 0,03 a 0,05 mg/kg/IV ou IM (LUNA & TEIXEIRA NETO, 2008).

As fenotiazinas são contra-indicadas nas hepatopatias, porfirias, esclerose em placas, hemopatias, epilepsia por diminuir o limiar convulsivo, etc. Está contra indicada sua administração simultânea com morfina, timoanalépticos, anestésicos, hipnóticos, anticolinérgicos, anti-histamínicos, succinilcolina, antiarrítmicos, pois potencializam sua toxicidade. É especialmente perigosa sua associação com os antitérmico-analgésicos, pois potencializam seu efeito hipotérmico e com os inibidores da monoamino-oxidase já que estes fármacos são inibidores de biotransformação (MARTIN & GONZÁLES, 1988).

A acepromazina é o fenotiazínico mais amplamente utilizado em medicina veterinária como pré-anestésico, promovendo ptose palpebral, ligeira protusão da membrana nictitante, prolapso peniano e abaixamento da cabeça. Seu principal efeito hemodinâmico é a hipotensão arterial. Doses clinicamente recomendadas reduzem a pressão arterial em 15 a 20mmHg do basal. Esta redução da pressão arterial é dosedependente, podendo levar à taquicardia reflexa e aumento da concentração de catecolaminas circulantes. A hipotensão ocorre devido ao bloqueio alfa adrenérgico periférico e à depressão hipotalâmica (FANTONI et al., 1999).

Pode ser administrado parenteral ou oralmente. É metabolizada no fígado e seus metabólitos excretados na urina. A clopormazina e a proclorperazina são derivados fenotiazínicos usados essencialmente por suas propriedades antieméticas (WEBSTER, 2005).

A administração de fenotiazinas está indicada como medicação pré-anestésica, potencializadoras da analgesia. São utilizadas ainda como antieméticos, e na obstetrícia e ginecologia como analgésicos e antieclâmpticos (MARTIN & GONZÁLES, 1988).



Fenotiazínicos também agem como antagonistas de serotonina, mas devem ser evitados ou usados com cautela já que podem causar hipotensão e diminuir o limiar da convulsão (GFELLER; MESSONNIER, 2006).

O vômito pode ser normalmente prevenido com doses que não provoquem sedação acentuada. Entretanto, a clorpromazina causa vasodilatação e pode diminuir a perfusão periférica se o paciente estiver desidratado. As fenotiazinas também diminuem o limiar convulsivo em animais com epilepsia (NELSON et al., 2000).

3. CONCLUSÃO

Derivados de fenotiazínicos são amplamente utilizados em medicina veterinária como medicamentos pré-anestésicos (acepromazina), portanto, o estudo de sua farmacocinética, indicações, contra-indicações, toxicidade e interações medicamentosas são de fundamental importância na clínica cirúrgica veterinária.

4. REFERÊNCIAS

CLARKE, K. W. Premedicacion y sedacion. In: HILBERY, A. D. R. **Manual de anestesia de los pequeños animales**. 3 ed. Zaragoza: Acribia, 1992.

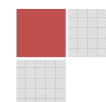
FANTONI, D. T. FUTEMA, F.; CORTOPASSI, S. R. G.; SILVA, L. C. L. C.; VERENGUER, MIRANDOLA, R.. FERREIRA, M. A. Avaliação comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em eqüinos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 29, n. 1, p. 45-50, 1999.

GFELLER, R. W.; MESSONNIER, S. P. **Manual de toxicologia e envenenamentos em pequenos animais**. São Paulo: Roca. 2006.

GROSS, M. E. Tranquilizers, α_2 -adrenergic agonists, and related agents. In: ADAMS, H. R. **Veterinary pharmacology and therapeutics**. John Wiley, 2001.

LUNA, STELIO PACCA LOUREIRO; TEIXEIRA NETO, J. **Dor em eqüinos**. Disponível em: <http://nucleovet.com/artigos_acupuntura/Analgesia%20equinos.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2008.

MARTÍN, A. V.; GONZÁLEZ, F. J. A. **Compendio de psiconeurofarmacología**. Diaz dos Santos, 1988.



NELSON, R. W. et al. **Manual de medicina interna de pequenos animais**. Elsevier, 2000.

SELMI, A. L.; SANTOS, P. S. P.; REZENDE, M. L.; NUNES, N.; MCMANUS, C.; MENDES, G. M. Alterações eletrocardiográficas em cães pré-medicados com levomepromazina e submetidos à anestesia por propofol e sevoflurano. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.54, n.6, dec. 2002.

SILVA, P. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

WEBSTER, C. R. L. **Farmacologia clinica em medicina veterinária**. São Paulo: ROCA.

