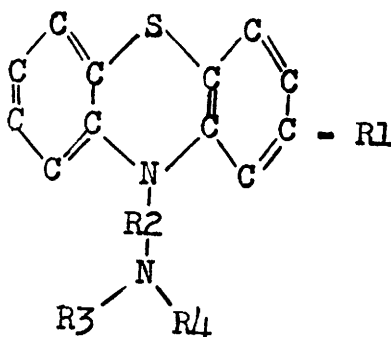


ESTUDO CRÍTICO DOS DERIVADOS FENOTIAZÍNICOS

MARCELO BLAYA *

A clorpromazina foi introduzida no arsenal terapêutico psiquiátrico por seus efeitos tranqüilizantes, inicialmente descritos por Laborit e col.²⁶. Nos últimos seis anos, um grande número de outros derivados fenotiazínicos foram lançados ao mercado visando melhorar as qualidades terapêuticas e reduzir os efeitos tóxicos. No presente trabalho, pretendemos, baseados em nossa experiência e em revisão parcial da literatura, estudar os efeitos terapêuticos e tóxicos dos seguintes derivados fenotiazínicos: 1. Clorpromazina (*Amplictil*, Rhodia); 2. Promazina (*Promazionon*, Fontoura-Wyeth; *Amprazin*, Laboratório Xavier); 3. Mepazina (*Pacatal*, Warner-Chilcott); 4. Trifluopromazina (*Siquil*, Squibb); 5. Levopromazina (*Neozine*, Rhodia); 6. Proclorperazina (*Compazine*, Smith Kline & French); 7. Trifluoperazina (*Stelazine*, Smith Kline & French); 8. Tiopropazato (*Dartal*, Searle); 9. (*Trilafon*, Schering); 10. Flufenazina (*Anatensol*, Squibb).

Estrutura química — Como parece existir estreita relação entre a estrutura química, por um lado, e a eficácia terapêutica e efeitos secundários, por outro, examinaremos a estrutura química das fenotiazinas e veremos como se comportam os derivados acima mencionados.



Modelo estrutural dos compostos fenotiazínicos.

O núcleo fenotiazínico compreende dois anéis benzínicos ligados por dois átomos de S e N. Um segundo átomo de N está ligado ao primeiro por uma cadeia de carbonos. As duas valências restantes do segundo N estão saturadas por radicais R3 e R4.

Trabalho apresentada na Primeira Jornada Sul-Riograndense de Psiquiatria Dinâmica (Gramado, 1960). * Docente Livre de Psiquiatria da Fac. de Med. de Pôrto Alegre. Diretor da Clínica Pinel.

Os compostos de maior eficiência terapêutica são aqueles que têm uma cadeia R2 formada de três carbonos (compostos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9 e 10)⁸. A potência aumenta na seqüência *Promazina-Clorpromazina-Trifluopromazina*, ou seja, quando R1 está ocupado por átomos de H, Cl ou pelo radical CF₃. Da mesma forma, nos compostos *Proclorperazina-Trifluoperazina*, o aumento de potência coincide com o acréscimo do radical CF₃.

Outro fator de considerável importância para o aumento da potência dos compostos fenotiazínicos é a introdução do radical piperil, que ocupa as posições R3 e R4. Isso ocorre nas drogas 6, 7, 8, 9 e 10. Freyhan¹⁴ divide as drogas fenotiazínicas em subgrupos: dimetilico (1 a 5) e piperazínico (de 6 a 10).

Considerados os radicais presentes nas posições R1, R2, R3 e R4, podemos não só prever a eficiência terapêutica como ter uma idéia da intensidade dos efeitos tóxicos. Enquanto que a promazina (R1 = H, R2 = CH₂-CH₂-CH₂ e R3 = R4 = CH₃) parece ser a droga menos tóxica do subgrupo dimetilico, a toxidez aumenta com a inclusão dos radicais Cl e CF₃ na posição R1. A introdução do radical piperil na posição R3 e R4 aumenta definitiva e dramaticamente a incidência e intensidade dos efeitos secundários extrapiramidais.

EFEITOS TERAPÊUTICOS E SECUNDÁRIOS

Consideramos aqui os efeitos destas drogas como antipsicóticos por sua capacidade de diminuir os níveis de angústia do paciente. A maioria destas drogas tem ação definitiva sobre o componente emocional, autonômico e visceral das reações psicóticas; secundariamente, determinam o desaparecimento de sintomas alucinatórios e delirantes. Os efeitos terapêuticos das drogas aqui estudadas parecem ser comparáveis nas doses seguintes, calculadas de acordo com dados publicados por diversos autores: 1. *Clorpromazina*, 500 mg/dia; 2. *Promazina*, 800 mg/dia; 3. *Mepazina*, 1.200 mg/dia; 4. *Trifluopromazina*, 300 mg/dia; 5. *Levopromazina*, 500 mg/dia; 6. *Proclorperazina*, 150 mg/dia; 7. *Trifluoperazina*, 20 mg/dia; 8. *Tiopropazato*, 30 mg/dia; 9. *Perfenazina*, 30 mg/dia; 10. *Flufenazina*, 10 mg/dia.

Parece não haver dúvida que o efeito terapêutico das drogas é comparável nas doses citadas, dando-se margem a amplas variações individuais. Assim, pode o psiquiatra mudar de uma para outra, quando a presença de efeitos tóxicos assim o exigir. O ponto crucial, pois, na escolha de uma droga fenotiazínica reside na consideração crítica da freqüência e gravidade das reações tóxicas secundárias. Smith³⁵, estudando cinco novos compostos fenotiazínicos, chegou à conclusão que a novidade dessas drogas é o aumento de efeitos tóxicos, sem vantagens terapêuticas apreciáveis sobre outros produtos conhecidos. Vejamos quais os efeitos secundários mais freqüentes.

Alterações hemáticas — A clorpromazina produz discrasias sangüíneas na freqüência de 0,3% dos casos, mesmo quando a droga é administrada em pequenas quantidades e doses únicas^{15, 37}. Outras cifras têm sido publicadas⁹. Alguns casos fatais de agranulocitose já foram registrados^{19, 20}. Outros achados hematológicos tem sido a ocorrência de trombocitopenia, anemia e leucopenia discretas^{13, 34}. Drogas capazes de produzir agranuloci-

tose não devem ser usadas e, quando utilizadas, isso deve ser cercado de cautela para o pronto reconhecimento da complicação.

Alterações hepáticas — A mais séria dentre estas alterações é uma forma de hepatite obstrutiva, secundária ao edema da célula hepática. Com a clorpromazina, Goldman¹⁵ calculou que entre 958 pacientes tratados, 0,2% tiveram esta complicação. O aparecimento de icterícia é característico e ocorre durante as semanas iniciais do tratamento, cedendo com a interrupção da droga^{19, 20, 37}.

Sintomas extrapiramidais — Uma síndrome idêntica ao parkinsonismo ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes tratados com clorpromazina¹⁵. Essa cifra está substancialmente aumentada nas drogas do subgrupo piperazínico, onde o fenômeno é universal a partir de certa dosagem. Estados semelhantes à catalepsia têm sido atribuídos à clorpromazina, promazina, proclorperazina e perfenazina²⁸. Cahan⁶ chama a atenção para o fato de que o quadro é reversível mediante o emprêgo de drogas anti-parkinsonianas e que a interrupção destas nem sempre traz a recorrência dos sintomas extrapiramidais. Apesar de muitos autores julgarem inevitável o aparecimento de sintomas extrapiramidais²⁹, o uso da promazina, que dificilmente provoca êste quadro, prova o contrário¹⁷. Os autores têm destacado a elevada incidência de sintomas extrapiramidais de moderados a severos com o uso da proclorperazina³³, trifluoperazina^{2, 3, 5, 10, 24, 25, 32, 39} e flufenazina²¹.

COMENTARIOS

Apesar da multiplicidade de produtos, a escolha de uma droga tranqüilizadora está limitada por dois parâmetros: a eficácia no contrôle de sintomas e a presença de efeitos tóxicos.

A *clorpromazina* é droga potente, sendo a melhor estudada do grupo; seu uso acarreta elevada percentagem de efeitos tóxicos hemáticos (agranulocitose), hepáticos (icterícia), hipotensivos, dermatológicos, neurológicos (extrapiramidais) e apresenta o inconveniente de provocar muita sonolência.

A *promazina*, menos potente que a clorpromazina, é mais útil pela menor freqüência de efeitos tóxicos, mesmo em doses elevadas. Um efeito secundário importante com esta droga é a ocorrência de crises convulsivas generalizadas, controláveis com barbitúricos.

A *mepazina* tem efeito terapêutico muito inferior ao da clorpromazina e é mais tóxica que esta⁸.

A *trifluopromazina* deve ser usada em doses elevadas e não parecer vantagens sôbre a clorpromazina e a promazina, sendo sua toxidez superior à destas^{22, 36}.

A *levopromazina* é menos tóxica e menos potente que a clorpromazina¹⁶. Sua utilidade seria comparável à da promazina.

A *prochlorperazina* é mais potente que a clorpromazina. Seus efeitos tóxicos mais perturbadores são os sintomas extrapiramidais ^{23, 31, 33}.

A *trifluoperazina*, como a anterior, tem o inconveniente de provocar quadros extrapiramidais severos ^{2, 3, 10, 24, 25, 32, 39}. Alguns autores notam o valor desta droga no tratamento de pacientes esquizofrênicos crônicos retraídos e anérgicos, por não ter ação sedativa acentuada ³². Cahan ⁵ friza que esta droga tem valor limitado no grupo geriátrico.

O *tiopropazato* provoca também sintomas extrapiramidais acentuados. Necessitamos maiores estudos e observações para determinar sua utilidade terapêutica.

A *perfenazina* tem menos efeitos tóxicos que a clorpromazina, excetuando sua relação com os sintomas extrapiramidais. Sua potência terapêutica não está bem determinada, achando-se que é apenas a metade da clorpromazina. Provoca, também, convulsões generalizadas ^{18, 30}.

A *flufenazina* é a droga mais recentemente introduzida neste grupo. Sua potência parece ser elevada. Os estudos já publicados destacam a intensidade de sintomas extrapiramidais ^{21, 38}.

CONCLUSÕES

1. As drogas derivadas da fenotiazina podem ser caracterizadas, com respeito à sua eficiência terapêutica e sintomas tóxicos, por sua estrutura química.
2. As drogas mais eficientes são aquelas que têm uma cadeia lateral de três carbonos. A presença dos radicais piperil, cloro e fluor nas posições R1, R3 e R4, aumenta a potência e os efeitos tóxicos.
3. Dentre os compostos estudados neste trabalho, nenhum é inteiramente isento de efeitos tóxicos.
4. O efeito terapêutico dos compostos se equívale, quando usados em doses variáveis.
5. Dentre os compostos estudados, a promazina e a levopromazina parecem oferecer a melhor combinação de efeitos terapêuticos e tóxicos.

SUMMARY

Critical evaluation of phenothiazinic derivatives.

The author, based upon his experience with drugs and a partial review of recent literature, makes a critical evaluation of ten phenothiazinic compounds. He remarks the fact that these compounds must be studied from

the viewpoint of its therapeutical and toxic effects. The author's conclusions are: 1. The phenothiazine compounds can be characterized by their chemical structure; 2. The compounds with a lateral chain of three carbons are the most efficient. The presence of a piperil radical and a chloride or fluoride increases the potency and side effects; 3. None of the studied compounds is entirely without side effects; 4. The therapeutic effects are equivalent, when the compounds are used in proportional dosages; 5. Among the compounds, promazine and levopromazine are the ones that combine the best therapeutic effect with the less incidence of side effects.

REFERÊNCIAS

1. ABSE, D. W. — Evaluation of tranquilizing drugs in the management of acute mental disturbances. *Am. J. Psychiat.*, 116:973, 1960.
2. BARSÁ, J. A. — Trifluoperazine combined with Chlorpromazine. *Am. J. Psychiat.*, 116:925, 1960.
3. BARSÁ, J. A.; SAUNDERS, J. C.; KLINE, N. S. — Trifluoperazine in the treatment of chronic schizophrenics. *Am. J. Psychiat.*, 115:812, 1959.
4. BIRD, E. G.; GROSS, J. D.; DENBER, H. C. B. — Chlorpromazine in the treatment of mental illness: a study of 750 patients. *Am. J. Psychiat.*, 111:930, 1955.
5. CAHAN, R. B. — Efficacy of Trifluoperazine in chronic mental illness. *Am. J. Psychiat.*, 116:838, 1960.
6. CAHAN, R. B.; PARRISH, D. D. — Reversibility of drug-induced parkinsonism. *Am. J. Psychiat.*, 116:1021, 1960.
7. CASEY, J. F.; LASKY, J. J.; KLETT, C. J.; HOLLISTER, L. E. — Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives. *Am. J. Psychiat.*, 117:97, 1960.
8. CATTELL, J. P. — Psychopharmacological agents: a selective survey. *Am. J. Psychiat.*, 116:352, 1959.
9. COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY — Blood dyscrasias associated with Chlorpromazine therapy. *J.A.M.A.*, 160:287, 1956.
10. ERDOS, J. M.; HILLINGER, J. — Trifluoperazine in refractory schizophrenic patients. *Am. J. Psychiat.*, 116:1026, 1960.
11. FELDMAN, P. E. — A comparative study of various ataractic drugs. *Am. J. Psychiat.*, 113:589, 1957.
12. FELDMAN, P. E. e outros — A controlled blind study of effects of Thorazine on psychotic behavior. *Bull. Menninger Clin.*, 20:25, 1956.
13. FISCHER, A.; GOTTREICH, N. S. — Anemia as a complication of Prochlorperazine therapy. *Am. J. Psychiat.*, 116:932, 1960.
14. FREYHAN, F. A. — Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds. *Am. J. Psychiat.*, 115:577, 1958.
15. GOLDMAN, D. — The Effect of Chlorpromazine on Severe Mental and Emotional Disturbances. *In* Chlorpromazine and Mental Health. Lea & Febiger, Philadelphia, 1955.
16. GOSLINE, E.; WALTERS, C. J.; SAUNDERS, J. C. — Clinical report on Methoxypromazine: a new Phenothiazine. *Am. J. Psychiat.*, 115:939, 1959.
17. GRAFFEO, A. J. — Three years of treatment of chronic hospitalized psychotic individuals with Promazine. *Am. J. Psychiat.*, 116:842, 1960.
18. HAMLON, J. S.; LARSON, A. N.; SINES, L. K. — A note on the clinical effects of Perphenazine at a very high dosage. *Am. J. Psychiat.*, 116:456, 1959.
19. HODGES, H. H.; LAZERTE, G. D. — Jaundice and agranulocytosis with fatality following Chlorpromazine therapy. *J.A.M.A.*, 158:114, 1955.
20. HOLLISTER, L. E. — Complications from the use of tranquilizing drugs. *New England J. Med.*, 259:170, 1957.
21. HOLT, J. P.; WRIGHT, E. R. — Preliminary results with Fluphenazine in chronic psychotic patients. *Am. J. Psychiat.*, 117:157, 1960.
22. JACOBY, M. G. — Treatment with high dosage of Trifluoperazine. *Am. J. Psychiat.*, 116:555, 1959.
23. KING, P. D.; WEINBERGER, W. — Comparison of Prochlorperazine and Chlorpromazine in hospitalized chronic schizophrenics. *Am. J. Psychiat.*, 115:1026, 1959.
24. KRUSE, W. — Effect of Trifluoperazine on auditory hallucinations. *Am. J. Psychiat.*, 116:318, 1959.
25. KRUSE, W. — Experience with Trifluoperazine in 110 female schizophrenics. *Am. J. Psychiat.*, 115:1031, 1959.
26. LABORIT, H.; HUGUENARD, P.; ALLUAME, R. — Un nouveau stabilisateur végétatif (LE4560 RP). *Presse Méd.*,

60:206, 1952. 27. LINN, I. L. — Sources of uncertainty in studies of drugs affecting mood, mentation or activity. *Am. J. Psychiat.*, 116:97, 1959. 28. MAY, R. H. — Catatonic-like states following Phenothiazine therapy. *Am. J. Psychiat.*, 115:1119, 1959. 29. PACHECO E SILVA, A. C. e outros — O emprêgo de clorpromazina em doses maciças (síndrome de impregnação). *Publicações Médicas*, 28:198, 1957. 30. PENNINGTON, V. M. — The phrenotropic action of Perphenazine in 323 neuro-psychiatric patients. *Am. J. Psychiat.*, 116:65, 1959. 31. PENNINGTON, V. M. — Prochlorperazine in the treatment of the schizophrenics. *Am. J. Psychiat.*, 115:820, 1959. 32. REZNIKOFF, L. — Experience with Trifluoperazine in treatment of 100 chronic anergic schizophrenics. *Am. J. Psychiat.*, 116:1024, 1960. 33. RIESENMAN, F. R.; PETTIT, M. B. — Clinical efficacy of Prochlorperazine in mental illness. *Am. J. Psychiat.*, 115:1032, 1959. 34. SHAWVER, J. R.; TARNOWSKI, S. M. — Thrombocytopenia in prolonged Chlorpromazine therapy. *Am. J. Psychiat.*, 116:845, 1960. 35. SMITH, J. A. e outros — A graphic comparison of five phenothiazines. *Am. J. Psychiat.*, 116:392, 1959. 36. SMITH, J. A. e outros — A comparison of Trifluoperazine, Chlorpromazine and placebo in 85 chronic patients. *Am. J. Psychiat.*, 115:253, 1958. 37. SUSSMAN, R. M.; SUMNER, P. — Jaundice following the administration of 50 mg of Chlorpromazine. *New England J. Med.*, 253:499, 1955. 38. TAYLOR, I. J. — Clinical evaluation of Flufenazine. *Am. J. Psychiat.*, 116:457, 1959. 39. TOLAN, E. J.; PEPPEL, H. H. — Preliminary observations on Trifluoperazine in schizophrenia. *Am. J. Psychiat.*, 115:935, 1959.

Clínica Pinel — Av. João Pessoa, 943 — Pôrto Alegre, Rio Grande do Sul — Brasil.