

CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE PSICOFÁRMACOS

DR. DANILO FREIRE DUARTE, E.A. (*)

A síntese dos fenotiazínicos e o aparecimento dos derivados da rauwolfia no mundo ocidental deu origem à psicofarmacologia, capítulo da farmacologia que estuda os psicofármacos.

Psicofármacos são substâncias químicas, naturais ou sintéticas, que atuam primordialmente sobre centros nervosos superiores, modificando o psiquismo no homem e a conduta nos animais. Estas substâncias são também denominadas psicotrópicos e substâncias psicoativas.

O autor enfatiza que não existem psicofármacos puros exercendo todos eles outros efeitos farmacológicos.

O constante enriquecimento da psicofarmacologia com a introdução de novos produtos na prática clínica e a necessidade de classificá-los adequadamente, bem como os obstáculos que se opõem a este objetivo, são apresentados. O autor analisa os critérios adotados para classificações, salientando que nenhum deles se mostrou inteiramente satisfatório.

A idéia de utilizar a estrutura química esbarrou na diversidade apresentada pelos diversos compostos. A reunião dos psicofármacos em grandes grupos, baseada no efeito principal sobre os processos psíquicos e a conduta, foi o critério utilizado por vários estudiosos do assunto, como Delay e Deniker, Kline, Lewis, entre outros. O autor apresenta e comenta estas classificações e faz menção àquelas que têm como fundamento as indicações clínicas dos psicofármacos.

Face aos conhecimentos atuais, o autor admite ser vantajoso para os anesthesiologistas se familiarizarem com uma classificação simples, alicerçada nos efeitos principais do medicamento. Enfatiza, ainda, a necessidade do conhecimento, por parte dos anesthesiologistas, para efeitos dos psicofármacos e revê, sumariamente, os principais.

Psicofármacos, também denominados psicotrópicos, frenotrópicos e drogas psicoativas ⁽¹⁾, podem ser conceituados como substâncias químicas, naturais ou sintéticas, que

(*) Professor Adjunto da Universidade Federal de Santa Catarina. Chefe da Dicação de Anestesia e Reanimação da Fundação Hospitalar de Santa Catarina — Florianópolis, S.C.

atuam, primordialmente, sobre centros nervosos superiores modificando a atividade psíquica e a conduta (16).

Os efeitos psicológicos de substâncias vegetais, como o opio, a mescalina e o haxixe eram há muito conhecidos. Contudo, somente na primeira metade da década de 50, com o aparecimento dos derivados fenotiazínicos e a divulgação, no mundo ocidental, dos derivados da rauwolfia, desenvolveu-se a psicofarmacologia. A partir de então numerosos produtos, com a propriedade de modificarem o comportamento, foram estudados e utilizados clinicamente para o controle das psicoses, das neuroses e dos estados depressivos, bem como para criar modelos de psicoses experimentais, visando ampliar conhecimentos de fisiopatologia e, eventualmente esclarecer o mecanismo de ação de outros psicofármacos.

Para salientar os efeitos predominantes destas substâncias, os estudiosos do assunto sugeriram denominações diversas dando margem ao aparecimento de uma sinonímia por vezes confusa. A necessidade de classificá-los tornou-se óbvia, a despeito da dificuldade de ser encontrado um caminho plenamente satisfatório para alcançar este objetivo.

Diversos critérios podem ser convocados para classificação de medicamentos:

I — estrutura química. Não se presta, como critério único, no caso dos psicofármacos, dada a impossibilidade de ser identificado um esqueleto químico comum para os diversos produtos que exercem o mesmo efeito psicofarmacológico. Pode ser lembrado, a título de exemplificação, a similaridade de estrutura entre a imipramida, qualificada como um antidepressivo e a clorpromazina enquadrada no grupo dos neurolépticos ou tranqüilizantes maiores (22).

II — mecanismo de ação. Um dos objetivos da psicofarmacologia é esclarecer as alterações dos processos bioquímicos e neurofisiológicos desencadeadas pelos psicofármacos e várias hipóteses foram apresentadas. A sugestão de que estas substâncias interfiram com a fosforilação oxidativa, parece pouco provável, levando-se em conta a universalidade deste processo (3). A hipótese de que os psicofármacos modifiquem a neurotransmissão, em nível de SNC, é atraente porém limitada pela falta de um conhecimento completo da distribuição e do papel exercido pela acetilcolina, noradrenalina, serotonina, ácido-gama-amino-butírico, substância P e outros potenciais neuro-transmissores em sinapses centrais (5, 15). Em recente revisão, Schildkrant (26, 27) analisa a modificação causada por tranqüilizantes e antidepressivos na atividade fisiológica de aminas biogênicas e enfatiza que estes psicofármacos modificam simultaneamente a atividade da serotonina e da

noradrenalina tornando-se difícil interpretar os resultados em termos de mecanismo de ação. É também aceita a hipótese de que alguns tranquilizantes formem uma camada sobre membranas biológicas que agiria como uma interfase água/lipídio modificando a tensão superficial e, eventualmente interferindo com a permeabilidade da membrana (12). Deste modo a escolha do mecanismo de ação, como critério para classificação de psicofármacos torna-se imprecisa.

III — efeitos principais. Selecionar os efeitos principais tem servido de base para a maioria das classificações ainda que algumas reservas possam ser apresentadas como por exemplo, as possíveis diferenças dos efeitos de psicofármacos em indivíduos normais e em pacientes que apresentem desvios de conduta (9). Utilizando este critério, destacamos as classificações de Delay, Kline e Lehmann.

Delay dividiu os psicofármacos em 3 grandes grupos. (quadro I). Conceituou como psicolépticos as substâncias que deprimem a atividade mental. Como psicoanalépticos reuniu os fármacos que estimulam a atividade mental e como psicodislépticos agrupou as substâncias que promovem desvio da atividade mental normal, provocando confusão, estados oníricos, alucinações, etc.

QUADRO I

PSICOFÁRMACOS (psicotrópicos)

(Classificação de Delay)

I — PSICOLEPTICOS

- I — 1. Hipnóticos
- I — 2. Neurolépticos
- I — 3. Tranquilizantes

II — PSICOANALÉPTICOS

- II — 1. Estimulantes da vigília
- II — 2. Estimulantes do humor

III — PSICODISLÉPTICOS

- III — 1. Alucinógenos
- III — 2. Despersonalizantes

A classificação proposta por Kline (9, 14), similar à anterior, também divide os psicofármacos em 3 grupos: psicoinibidores, psicoativadores e psicotomotores (quadro II).

QUADRO II

PSICOFARMACOS

(classificação de Kline)

I — PSICOINIBIDORES

- I — 1. Hipnóticos
- I — 2. Atarácicos
- I — 3. Sedativos

II — PSICOATIVADORES

- II — 1. Estimulantes psicomotores
- II — 2. Estimulantes psíquicos
- II — 3. Energizantes psíquicos

III — PSICOTOMIMÉTICOS

- III — 1. Alucinógenos
- III — 2. Cataleptógenos
- III — 3. Euforizantes
- III — 4. Cronoleptogênicos
- III — 5. Depressores
- III — 6. Desinibidores

Estes autores, ao subdividirem os grupos fundamentais, propõem denominações diferentes para substâncias cujos efeitos são similares. Assim, os neurolépticos, da classificação de Delay, são qualificados como atarácicos na classificação de Kline.

Lehmann ⁽¹⁾ formulou sua classificação reunindo os psicotrópicos em 5 grandes grupos: estimulantes, sedativos, antipsicóticos, psicotogênicos e antidepressivos. Esta classificação foi reformulada em 1963, pelo próprio autor, com a introdução de subdivisões.

Ainda dentro do mesmo critério, é também freqüente e, possivelmente, mais simples classificar os psicofármacos em tranqüilizantes antidepressivos e psicotomiméticos ou alucinogênicos ^(15, 25), podendo estes grupos ser subdivididos com base em algumas diferenças no que concerne aos seus efeitos ou em função da estrutura química.

Tranqüilizantes são substâncias utilizadas para o controle da ansiedade, da agitação psicomotora e de sintomas correlatos ⁽²⁾. Estas substâncias, por sugestão de vários autores ⁽²⁾ foram reunidas em 2 subgrupos: tranqüilizantes maiores e tranqüilizantes menores, cujas principais diferenças e drogas representativas, com os seus efeitos dominantes, são apre-

sentadas nos quadros III e IV. Os 2 sub-grupos foram divididos, por sua vez, em função da estrutura química dos seus componentes. É fundamental identificar a correspondência dos sub-grupos nas diversas classificações. Assim, por exemplo, os tranqüilizantes maiores correspondem aos neurolépticos, e atarácicos das classificações de Delay e Kline, respectivamente. Algumas substâncias, como os benzodiazepínicos gozam de propriedade comuns aos tranqüilizantes maiores e menores (²⁹).

QUADRO III
TRANQUILIZANTES

Principais efeitos	Tranq. Maiores (Neurolépticos)	Tranq. Menores (Ansiolíticos)
Inibição da Motricidade	+++	+
Inibição de Reflexos Condicionados	+++	+
Amansamento	+	+++
Anticonvulsivo	0	+
Interferência com Funções do SNA	++	%
Bloqueio dos Reflexos Polissinápticos Medulares	0	++
Síndrome Extrapiramidal	++	0
Dependência (síndrome de abstinência)	0	+

O estudo dos psicolépticos, psicoinibidores ou tranqüilizantes é de suma importância para a Anestesiologia por serem substâncias utilizadas na medicação pré-anestésica (^{3, 4, 10}), na indução da anestesia (^{30, 20}), e na correção de eventuais complicações (¹⁶). A administração de tranqüilizantes maiores ou neurolépticos é habitual na Especialidade, sendo utilizada na indução e manutenção da anestesia, associada a hipnoanalgésicos potentes (^{11, 7, 8}); na profilaxia e no controle do vômito pós-operatório (²¹), ressaltando-se as controvérsias existentes a este propósito; no tratamento adjuvante do choque, aproveitando-se a atividade alfa bloqueadora adrenérgica de alguns destes fármacos (^{17, 6}).

Vale ainda ressaltar que o anestesiolegista não pode desconhecer as conseqüências da interação entre tranqüilizantes e outras substâncias medicamentosas de interesse para a Especialidade (^{19, 28}).

Os antidepressivos podem ser qualificados como medicamentos utilizados para o controle das depressões psiquiátricas (²) que se manifestam, clinicamente, com uma sintomatologia variada, incluindo tristeza, alentecimento psicomotor, sensação de culpa ou de desastre iminente, dificuldade de concentração (¹⁴). Não deve ser esquecido que, muitas vezes, um quadro de depressão acompanha estados de ansiedade e pode,

QUADRO IV

TRANQUILIZANTES

Substâncias representativas e principais efeitos

Grupos	Efeitos sobre aminas biogênicas	Efeito anti-hista- mínico	Efeito antiemético	Outros	Principais indicações clínicas
Fenotiazinas Cad. Lat. Alifática Cad. Lat. Piperazina Cad. Lat. Piperidina	Antiadrenérgico e Anticolinérgico	Potente em alguns derivados	Potente em alguns Derivados	Taquicardia Hipotensão Ortostática Potencialização de Analgésicos Hipotermia	Psicoses Alfa Bloqueadores Anti- alérgicos Anti-Histamínicos Facilitação da Hipotermia
Derivados da Rauwolfia	Depletore de Ca e 5 HT	— — Presente	Potente Presente	Bradicardia Redução do M A C	Psicoses (pouco usados) Anti-Hipertensivos
Derivados da Butirofenona	Antiadrenérgico (antidopamina)	— Potente	(inferior a alguns fena- tiazínicos)	Hipotensão Discreta Taquicardia Potencialização de Analgésicos	Neuroleptanalgesia Ansiedade
Derivados do Tioxanteno	Antiadrenérgico (inferior às fenotia- zinas)	— Presente	— Presente	— — —	— — —
Diol-Carbamatos	Anti-Serotonina	—	—	Relaxantes de Ação Central	Excitação Psíquica Ansiedade
Difenil Metanos	—	—	—	—	—
Benzodiazepínicos	Antiadrenalina Anticolinérgico	—	—	Aumento do Fluxo Coro- nariano Antiarrítmico	Ansiedade Ansiedade
	Anti-Serotonínico (discreto)	—	—	Hipnose Relaxamento de ação Central	Indução de Anestesia Anticonvulsivante

TRANQUILIZANTES MENORES
TRANQUILIZANTES MAIORES

de algum modo, ser aliviado com a administração de tranqüilizantes (2).

Várias têm sido as subdivisões propostas para os antidepressivos. Afora as assinaladas nos quadros I e II, estes fármacos foram também agrupados por outros (22 e 23) em: timolépticos, representados por substâncias que elevam o humor e timeréticos, representados por substâncias que suprimem as inibições e aumentam a iniciativa.

Se restringirmos a conceituação de antidepressivos aos estimulantes do humor excluindo, conseqüentemente, os estimulantes da vigília, representados por simpatomiméticos como as anfetaminas e o metilfenidato, podemos subdividi-los, obedecendo a critérios químicos, em inibidores da monoaminoxidase (MAO) e compostos tricíclicos (25). Em que pese a similaridade de estrutura química, os inibidores da MAO são qualificados do ponto de vista bioquímico, pela propriedade de competirem com outros substratos destacando-se, entre eles, as aminas biogênicas, pelo sítio da MAO. Contudo, a correlação entre esta propriedade e o efeito antidepressivo ainda não está devidamente esclarecida (1). Os compostos tricíclicos apresentam, como esqueleto químico comum, o núcleo iminodibenzil (1).

Assim, no que concerne aos fármacos com atividade sobre a vigília e o humor, o efeito principal é também o critério básico de classificação.

Os antidepressivos interessam ao anestesiolegista pela possibilidade de interação com simpatomiméticos utilizados como vasopressores, como hipnoanalgésicos e, eventualmente, com outros fármacos administrados durante a anestesia (13).

Os psicomiméticos são substâncias que induzem a um comportamento similar ao das psicoses, distorcendo a percepção e interferindo com os processos de raciocínio (1).

O anestesiolegista deve estender seus conhecimentos aos psicotomimétricos, não somente para ser capacitado a antagonizar os seus efeitos, como também para emprego eventual de algumas drogas do grupo, em situações especiais (21).

Recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) (1) reuniu os psicofármacos em 5 grupos: neurolépticos, ansiolíticos-sedativos, antidepressivos, psicoestimulantes e psicodislépticos, com as seguintes conceituações:

I — Neurolépticos: substâncias eficientes no tratamento das psicoses e capazes de produzirem efeitos neurológicos como, por exemplo, síndrome extrapiramidal.

II — Ansiolíticos-sedativos: substâncias que reduzem a ansiedade patológica, a tensão e a agitação sem interferirem com os processos de cognição e percepção.

III — Antidepressivos: substâncias eficientes no tratamento dos estados depressivos patológicos.

IV — Psicoestimulantes: substâncias que estimulam a vigília e/ou a motivação.

V — Psicodislépticos: substâncias que produzem quadros de anormalidade mental, principalmente na esfera da cognição e da percepção.

A própria OMS reconhece as limitações desta classificação ao admitir a inclusão de outras categorias tão logo surjam novas drogas ou confirmem suas qualidades terapêuticas medicamentos recentemente introduzidos.

Pode-se concluir, por esta exposição, pela ausência de uma classificação capaz de ser apontada como a que melhor satisfaz ao anestesiolegista. Contudo, deve este se familiarizar com uma das classificações propostas escolhendo, possivelmente, a mais divulgada na Especialidade, sem perder de vista a necessidade de conhecer, pelo menos, as principais denominações atribuídas às substâncias que exercem os mesmos efeitos.

SUMMARY

CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF PSYCHOPHARMACOLOGIC DRUGS

The synthesis of the phenothiazines and introduction of the rauwolfia derivatives in occidental medicine originated the psychopharmacology, a new chapter of pharmacology that studies the psychopharmacologic drugs.

The drugs may be regarded as natural or synthetic chemicals which act primarily on the upper central nervous system, modifying the behaviour of man or animal. These substances are referred to also as psychotropic or psychoactive drugs.

These are no pure psychopharmacologic drugs, as they all do have some other pharmacologic effects. The necessity of classifying these drugs properly present many difficulties besides the great number of new drugs that are constantly introduced into clinical practice. This reviewer analyses the criteria adopted for their classification, while pointing out that none of them seems to be entirely satisfactory.

The use of the chemical structure ran against the facts that many similar drugs do have different actions. The grouping of the psychopharmacologic drugs according to their main effect on behaviour and conduct, was a criterion used by several authors such as Delay and Deniker, Kline, Lewis and others. This reviewer presents and comments these classifications and also mentions those which are based on the clinical indication of these drugs.

In view of the knowledge at the present time, the author stresses that anesthesiologists should use a simple classification based on the main clinical effects. This is necessary as many of them interact with anesthesia. The most-important drugs are reviewed in short.

REFERÊNCIAS

1. Bant T A — Psychopharmacology. Baltimore. Williams and Wilkins Co. 1969.
2. Benson W W, Schiele B C — Tranquilizing and antidepressive drugs. Springfield — Illinois Charles C Thomas Pub. 1962.

3. Bouchard I, Hanguay F, Breault Y — Le chlórdiazepoxide comme agent préanesthésique, *Can Anaesth Soc J*, 13:62, 1966.
4. Brandt A L, Oakes F D — Preanesthesia medication doubleblind study of a new drug, Diazepan, *Anesth and Analg*, 44:125, 1965.
5. Brodie B B, Suser F, Costa E — Psychotherapeutic drugs: *Annual Review of Medicine*, 12:349, 1961.
6. Collins J V, Jaffe R J, Zahony I — Newer attitudes in management of haemorrhagic shock. *Surg Clin North America*, 44:173, 1964.
7. Cremonesi E — Contribuição para o estudo da neuraleptanalgesia tipo II. *Rev Bras Anest* 14, supl), 1964.
8. Dobkin A B, Pieloch P A, Israel J S, Neville J F — Circulatory and metabolic effects of innovar tentanyl nitrous oxide anesthesia for major abdominal surgery in man. *Anesth and Analg*, 49:261, 1970.
9. Freyhan F A — On classifying psychotropic pharmaca. *Comprehensive Psychiatry* 2:241, 1961.
10. Gonçalves B, Maia J C, Santos C B — Uso de um benzodiazepínico (valium) como medicação pré-anestésica. *Rev Bras Anest* 16:458, 1966.
11. Gonçalves B, Menezes R, Spiegel P, Maia J C — Inoval em anestesia — avaliação clínica. *Rev Bras Anest* 15:332, 1965.
12. Janssen P A J — The pharmacology of haloperidol. *Int J neuropsychiat*, 3:10, 1967.
13. Jenkins L C, Graves H B — Potential hazards of psychoactive drugs in association with anaesthesia. *Canad Anaesth Soc J*, 12:121, 1965.
14. Kline N S — The use of psychopharmaceuticals in office practice. *Med Clin North America*, 45:1677, 1961.
15. Lewis J J — The classification of tranquilizers. *Practitioner*, 192:12, 1964.
16. McClish A, Andrew D, Tetreault L — Intravenous diazepam for psychiatric reaction following open-heart surgery. *Canad Anaesth Soc J* 15:63, 1968.
17. Meier M A, Maia J C, Jاسبك V, Feldman J, Jاسبك A P, Morais D J — Choque — conceitos atuais de fisiopatologia e terapêutica. *Rev Bras Anest* 17:4, 1967.
18. Mingoia Q — Química farmacêutica. S Paulo, Ed Melhomanto, 1967.
19. Morrelli H F, Melmon K L — The clinician's approach to drug interaction. *Calif Med* 109:380, 1968.
20. Oliveira A A M, Duarte D F, Guesser N, Linhares S — Ro 5-4200 — emprego em indução anestésica. *Rev Bras Anest* 23:72, 1973.
21. Parada J — Tratamento das algias cancerosas com psicotrópicos. *Rev Bras Anest* 21:839, 1971.
22. Poldinger W — *Compêndio de Psicofarmacologia*. Rio de Janeiro, Roche S.A. 1968.
23. Poldinger W, Schmidlin P — *Index Psychopharmacorum 1966*. Berna, Verlag, 1966.
24. Purkis I E — The effectiveness of antiemetic agents: A comparison of the antiemetic activity of trifluorpromazine, perphenazine and trifluorperazine with that of dimenhydrinate in postanaesthetic vomiting. *Canad Anaesth Soc J*, 10:539, 1963.
25. Rocha e Silva M — *Fundamentos da Farmacologia*. S Paulo, Edart, 1969.
26. Schildkrant J J — Neuropsychopharmacology and the affective disorders. *New Eng J Med*, 281:248, 1969.
27. Schildkrant J J — Neuropsychopharmacology and the affective disorders. *New Engl J Med*, 281:302, 1969.
28. Schmidt K F, Roth R H — Interaction of psychotropic drugs with agents employed in clinical anesthesia. *Clinical Anesthesia Series*, 1968 (3) pág. 59.
29. Vale J R — Interação de drogas em anestesia — psicofármacos. *Rev Bras Anest* 21:540, 1971.
30. Wyant G M, Studney L J — A study of diazepam (valium) for induction of anaesthesia. *Canad Anaesth Soc J*, 17:166, 1970.