

PERSPECTIVAS PARA A UTILIZAÇÃO DO HALOPERIDOL NA MEDICINA DE PEQUENOS ANIMAIS

Fabiano Montiani-Ferreira
José Ricardo Pachaly
Paulo Rogério Mangini

MONTIANI-FERREIRA¹, F.; PACHALY², J.R.; MANGINI³, P.R. Perspectivas para a utilização do haloperidol na medicina de pequenos animais. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 2(2): p. 155-160, ago./dez., 1999.

RESUMO: Problemas comportamentais representam uma parcela crescente da casuística na clínica de animais de estimação. Várias drogas têm sido empregadas, mas pouca ênfase foi dada ao emprego do haloperidol, um agonista D₂, e sua ação psicoterapêutica. O presente trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão sobre o emprego do haloperidol na medicina e na medicina veterinária. Adicionalmente, o texto relata algumas experiências práticas da utilização do haloperidol e de outras drogas agonistas dopaminérgicas D₂ no tratamento de psicoses em pequenos animais, com o auxílio do método de extrapolação alométrica para a obtenção de um protocolo posológico ideal.

PALAVRAS-CHAVE: psicoses, pequenos animais, cães, gatos, haloperidol, agonistas D₂

PERSPECTIVES FOR THE UTILIZATION OF HALOPERIDOL IN SMALL ANIMAL MEDICINE

MONTIANI-FERREIRA, F.; PACHALY, J.R.; MANGINI, P.R. Perspectives for the utilization of haloperidol in small animal medicine. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 2(2): p. 155-160, ago./dez., 1999.

ABSTRACT: Behavioral problems represent a growing significant parcel of the cases seen in the small animal practice. Several drugs have been used through the years, however, little emphasis was given to haloperidol, a D₂ agonist and its psychotherapeutic actions. This work presents a scientific review of haloperidol and its use in medicine and veterinary medicine. Additionally, the text brings our practical experience with haloperidol and other D₂ agonists in the treatment of psychosis in small animals, using allometric scaling for obtaining ideal drug dosis and frequency of administration.

KEY WORDS: psychosis, small animals, dogs, cats, haloperidol, D₂ agonists

PERSPECTIVAS PARA EL USO DE HALOPERIDOL EN LA MEDICINA DE PERROS Y GATOS

MONTIANI-FERREIRA, F.; PACHALY, J.R.; MANGINI, P.R. Perspectivas para el uso de haloperidol en la medicina de perros y gatos. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 2(2): p. 155-160, ago./dez., 1999.

RESUMEN: Los problemas de comportamiento representan una parcela creciente de los casos clínicos en la medicina de perros y gatos. Se han usado varias drogas a través de los años, sin embargo, poca atención se dio a haloperidol, un agonista D₂ clásico, y a sus acciones psicoterapêuticas. Este trabajo

¹ Médico Veterinário, Mestre, Professor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Departamento de Medicina Veterinária do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná - UFPR, Curitiba - PR - Brasil. montiani@bsi.com.br

² Médico Veterinário, Mestre, Doutor, Professor de Clínica Médica e Odontologia Veterinária do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Paranaense - UNIPAR, Umuarama - PR - Brasil. pachaly@fenixnet.com.br

³ Médico Veterinário, Mestre, Clínica Veterinária Vida Livre, Curitiba - PR - Brasil.

presenta una revisión sobre haloperidol y su uso en medicina y medicina veterinaria. Adicionalmente, el texto trae nuestra experiencia práctica con haloperidol y otros D₂ agonists en el tratamiento de psicosis en pequeños animales, usando la extrapolación alométrica, como medio de obtener dosis y frecuencia ideales de administración de la droga.

PALABRAS-CLAVE: psicosis, pequeños animales, perros, gatos, haloperidol, agonistas D₂

Introdução

Em meados dos anos 50 iniciou-se a utilização de uma nova classe de drogas, inicialmente definidas como “tranquilizantes”, e mais tarde denominadas psicotrópicas ou neurolépticas. Seu emprego era destinado ao controle de esquizofrenia, psicoses e alterações de auto-estima como a depressão e alguns estados maníaco-depressivos nos pacientes humanos (ADAMS & VICTOR, 1993). O termo neuroléptico foi criado com o intuito de definir os efeitos da clorpromazina e da reserpina nos pacientes psiquiátricos, diferenciando-as das drogas depressoras clássicas do sistema nervoso central (SNC). Tais efeitos, então denominados como Síndrome Neuroléptica (BALDESSARINI, 1990), consistiriam basicamente de quatro sinais:

- 1) Diminuição do comportamento complexo;
- 2) Diminuição dos movimentos voluntários;
- 3) Manutenção da integridade dos reflexos medulares;
- 4) Preservação dos reflexos protetores.

No final dos anos 50 foi desenvolvida, na Bélgica, uma nova droga neuroléptica, chamada haloperidol, pertencente à classe das butirofenonas. O haloperidol foi introduzido no meio médico e desde então tornou-se um dos neurolépticos mais amplamente utilizados, particularmente na psiquiatria (AYD, 1978). O Quadro 1 apresenta os derivados da butirofenona disponíveis comercialmente no Brasil, originalmente indicados para emprego em pessoas.

Na medicina veterinária, a utilização dos neurolépticos como moduladores comportamentais teve início na África do Sul, em procedimentos de

captura de animais selvagens de vida livre. PIENNAR (1968), foi, provavelmente, o pioneiro, utilizando o haloperidol com o intuito de reduzir a ocorrência de traumas e de óbito, durante a ambientação de impalas (*Aepyceros m. melampus*). No Brasil, PACHALY *et al.* (1996a,b) difundiram a utilização da droga na medicina de animais selvagens, empregando-a em diversas situações tais como manejo, aproximação de casais, enfermagem e transporte de diversas espécies de animais.

Os relatos da utilização do haloperidol em pequenos animais restringem-se, quase que completamente, à experimentações farmacológicas laboratoriais em cães da raça Beagle, visando a determinação *in vivo* do comportamento farmacodinâmico da droga, como modelo para o emprego em seres humanos (HEYKANTS & NIEMEGERERS, 1979; LUCCHETTI, 1981; HEYKANTS & GELDERS, 1982; NIEMEGERERS, 1982).

A ação psicoterapêutica de modulação comportamental do haloperidol em pequenos animais foi pouco explorada no passado. No entanto, alguns neurolépticos e agentes atípicos como a buspirona, uma azaspirodecanediona, foram bastante estudados e utilizados para o controle de alterações obsessivo-compulsivas (MARDER, 1991; OVERALL, 1992; HOUP & REISNER, 1995). Não obstante, outra classe de drogas de ação moduladora comportamental, a classe dos antidepressivos tricíclicos, vem sendo amplamente empregada na Europa e nos Estados Unidos da América (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 1995). As drogas desta classe mais frequentemente empregadas são a fluoxetina, a amitriptilina, a imiprimina e a clomipramina

Quadro 1 - Apresentações de butirofenonas disponíveis na farmacopéia médica brasileira.

Princípio ativo	Nome comercial	Laboratórios produtores	Administração
Droperidol	Droperidol®	Janssen	Via intravenosa ou intramuscular
Lactato de haloperidol	Haldol® Haloperidol®	Janssen, Bioquímico, Cristália, Vital Brasil	Via oral, intravenosa ou intramuscular
Decanoato de haloperidol	Haldol decanoato®	Janssen	Via intramuscular

ALTERAÇÕES PSICOGÊNICAS EM CÃES E GATOS

As alterações obsessivo-compulsivas, em cães e gatos, são caracterizadas pela exacerbação de comportamentos ritualísticos, estereotípicos ou repetitivos, que interferem nas atividades diárias normais do paciente. Algumas condições comportamentais como hiperatividade, ansiedade, carência afetiva, agressividade e depressão, podem estar presentes em um paciente psicótico.

Basicamente, três fatores estão envolvidos na etiopatogenia das alterações:

1) Predisposição racial: gatos das raças Abissínio e Siamês e cães das raças Dobermann Pinscher, Dogue Alemão, Setter Irlandês, Pastor Alemão e Retriever do Labrador são predispostos.

2) Meio social: quando indivíduos são submetidos a situações frustrantes, estressantes ou de isolamento excessivo, podem desenvolver dermatoses psicogênicas. O mesmo pode ocorrer com animais que permanecem por longos períodos presos a correntes, pequenos canis ou submetidos a agressões contínuas por parte dos proprietários.

3) Diferenças individuais, sem relações com raça ou meio social, podem determinar hiperestesia idiopática, nervosismo, medo, agressividade ou timidez (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 1995).

Na medicina de pequenos animais, os neurolépticos podem ser empregados na redução de comportamentos estereotipados, repetitivos e ritualísticos, que podem levar a alterações dermatopsicossomáticas como granuloma por lambadura, dermatose psicogênica felina, auto-amamentação e auto-mutilação, entre outras (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 1995; COSTA, PACHALY & BRITO, 1995).

Na dermatologia veterinária moderna acredita-se que qualquer protocolo terapêutico

instituído não é eficiente, em cerca de 40% dos casos, se o componente psicogênico das dermatopatias for ignorado (SCOTT, MILLER & GRIFFIN, 1995).

MECANISMOS DE AÇÃO DO HALOPERIDOL

Assim como no caso dos demais neurolépticos, os mecanismos pelos quais o haloperidol alivia estados psicóticos ainda não foram totalmente compreendidos. Presume-se que o haloperidol bloqueia os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos (D_1 e D_2) na membrana dos neurônios (ADAMS & VÍCTOR, 1993; LOEB, 1993). Os receptores D_2 localizam-se principalmente no córtex do lobo frontal, hipocampo e córtex límbico. Os receptores D_1 localizam-se no *corpus striatum*, região subcortical localizada craniolateralmente ao tálamo em cada hemisfério cerebral, composta por substância cinzenta e branca (Figura 1) (ANDERSON, 1994).

O bloqueio dos receptores dopaminérgicos D_1 no *corpus striatum* é, provavelmente, o responsável pelos efeitos colaterais parkinsonianos observados na utilização do haloperidol. O bloqueio de outro sistema dopaminérgico, o chamado sistema tuberoinfundibular, por sua vez, seria responsável pelo aumento de secreção de prolactina, pela glândula pituitária (ADAMS & VÍCTOR, 1993).

A diminuição da liberação de dopamina no *corpus striatum*, que é parte dos gânglios da base, desinibe neurônios que sintetizam acetilcolina (ACh), resultando em uma predominância de atividade colinérgica. Paralelamente, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos desinibe a liberação de ácido gama-aminobutírico (GABA), que provavelmente age como neurotransmissor inibitório na região (Figura 1).

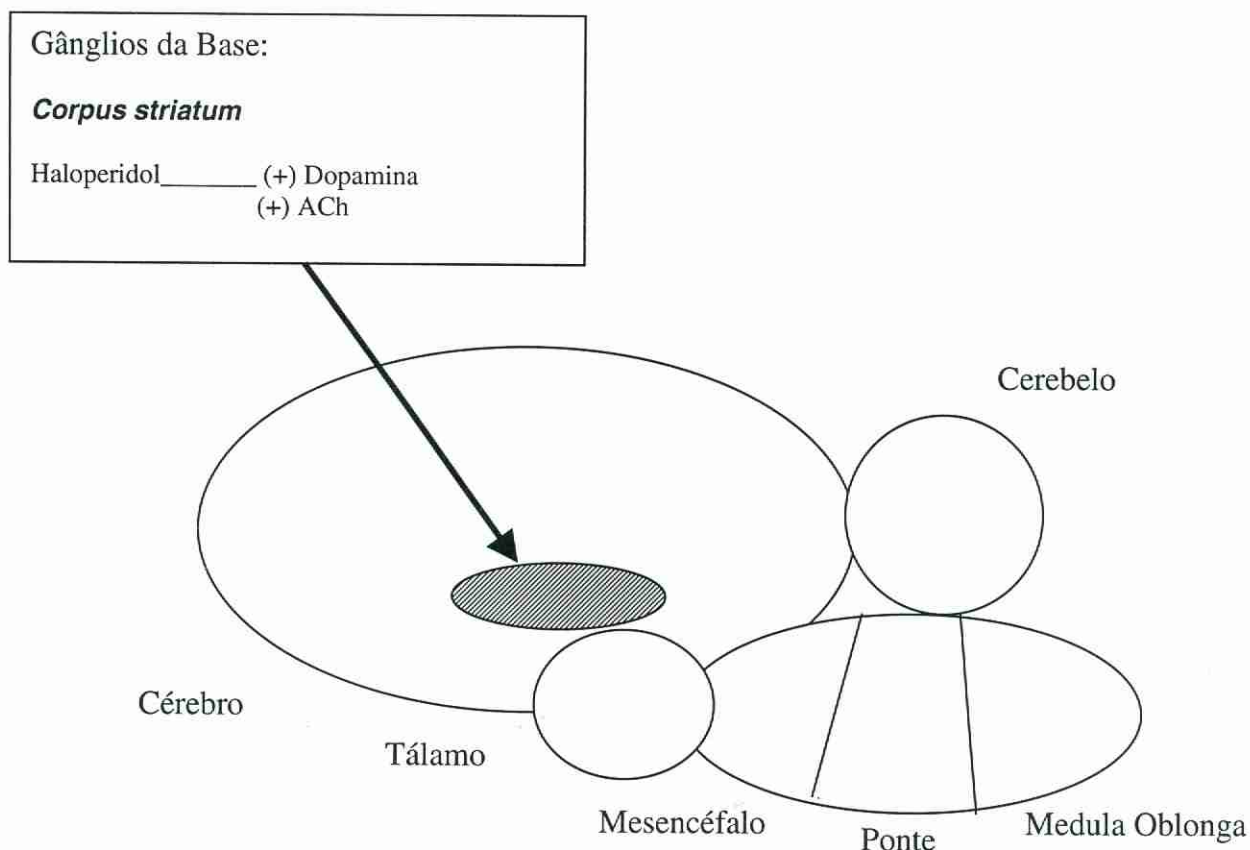


Figura 1 - Representação esquemática do *corpus striatum* e a interação local entre neurotransmissores frente à ação do haloperidol.

Uma doença do sistema nervoso central, de característica hereditária, chamada Coréia de Huntington, tem sinais clínicos antagônicos à ação farmacológica do haloperidol, ou seja, na doença, os níveis de GABA e ACh estão diminuídos e o haloperidol constitui uma das principais formas de tratamento. Os sinais clínicos mais comuns da Coréia de Huntington são alterações de caráter, humor, sono e autocontrole. Os pacientes geralmente têm a capacidade de memória e atenção substancialmente diminuídas, são geralmente irritados, impulsivos, excêntricos, egocêntricos, perdem habilidades manuais “finas”, em alguns casos tornam-se excessivamente religiosos ou exibem um falso senso de superioridade e falsa modéstia. Tais alterações podem ser de tamanha dimensão que chegam a constituir um quadro psicótico verdadeiro. Geralmente, nos exames de ressonância magnética do encéfalo ou de tomografia por emissão de pósitrons dos pacientes afetados observa-se certo grau de atrofia do núcleo caudato e do putamen, região também conhecida como *neostriatum* ou apenas *striatum* (HOGG, 1986).

O haloperidol, em pequenas doses, é a primeira indicação terapêutica no tratamento de

pessoas acometidas pela Síndrome Gilles de la Tourette, caracterizada por alteração significativa dos mecanismos de recepção de dopamina nos gânglios da base (ADAMS & VICTOR, 1993).

EFEITOS COLATERAIS, SUPERDOSAGEM E OUTROS EFEITOS

Na vigência de drogas neurolépticas, tanto o GABA como a ACh têm sua atividade potencializada. Tal aumento de potencial é responsável pelos efeitos terapêuticos e colaterais dos neurolépticos.

Os efeitos colaterais neurológicos devidos ao uso de haloperidol são, na grande maioria das vezes, de característica extrapiramidal, como distonia, discinesia, sedação, pseudoparkinsonismo, insônia, tonturas e síndrome neuroléptica maligna (LOEB, 1993). Na nossa experiência, tais sinais também podem ser observados em primatas selvagens (MANGINI, MONTIANI-FERREIRA & PACHALY, 1995). Efeitos pseudoparkinsonianos, entretanto, não foram observados por COSTA, PACHALY & BRITO (1995), que empregaram o decanoato de

haloperidol no tratamento de um gato doméstico portador de dermatite psicogênica.

Outras reações adversas já observadas na utilização do haloperidol em pessoas são assístole, hipotensão ortostática, aumento da pressão intra-ocular, atrofia retiniana, inapetência, retenção urinária, leucopenia passageira, agranulocitose e fotossensibilização. Mais comumente, observa-se necrose local após injeção por via intra-muscular profunda, principalmente na apresentação de ação prolongada do haloperidol (decanoato), que possui óleos vegetais em sua composição (HAMANN, 1990; LOEB, 1993).

Nos casos de superdosagem, observam-se sinais como ataxia, incoordenação, imobilidade cataléptica e aumento do tônus muscular (CAMPBELL *et al.*, 1984; CAMPBELL *et al.*, 1985; LOEB, 1993). MANGINI, MONTIANI-FERREIRA & PACHALY (1995) relataram a ocorrência de efeitos colaterais extrapiramidais após administração de decanoato de haloperidol a um exemplar de sagüi de tufo branco (*Callithrix jacchus jacchus*).

O haloperidol possui outros efeitos terapêuticos já relatados, como ação antiemética, antinauseante, anti-histamínica, hiperprolactêmica, potencializadora de drogas analgésicas, sedativas e de anestésicos gerais, que podem ser futuramente mais explorados pela ciência médica.

INDICAÇÕES, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

Acreditamos que o haloperidol pode ser empregado na clínica de pequenos animais em todos aqueles distúrbios de características psicóticas que interfiram nas atividades diárias normais do paciente, sobretudo nas condições obsessivo-compulsivas que possuam alterações dermatopsicossomáticas. Em animais de estimação, as principais dermatoses que apresentam componente psicogênico são dermatite acral por lambadura, neuroma de amputação de cauda, dermatite e alopecia psicogênica felina, lambadura anal compulsiva, auto-amamentação, lambadura compulsiva de cauda (gatos) e mordedura compulsiva de cauda (cães).

Nos pacientes psiquiátricos humanos empregam-se doses de decanoato de haloperidol que variam entre 100 e 300 mg, para um adulto, conforme a gravidade do quadro psicótico. Através

da utilização de extrapolação alométrica interespecífica (PACHALY & BRITO, comunicação pessoal, 1995) sugerimos para um cão adulto de 10 kg, doses totais variando entre 20 a 70 mg de decanoato de haloperidol, seguindo os mesmos critérios de gravidade do quadro clínico.

O decanoato de haloperidol é a apresentação "de deposição" da droga, e sofre hidrólise enzimática para ser transformado em ácido decanóico e haloperidol, forma psicoterapeuticamente ativa. Tal processo bioquímico prolonga consideravelmente a meia vida da droga. As doses obtidas por extrapolação alométrica (2 a 7 mg/kg) são compatíveis com o trabalho realizado por HEYKANTS & GELDERS (1982), que determinou que uma única dose de decanoato de haloperidol é capaz de manter níveis plasmáticos constantes por no mínimo 28 dias em cães da raça Beagle.

Conclusão

Os problemas comportamentais representam uma parcela crescente da casuística na clínica de animais de estimação. Várias drogas têm sido empregadas, mas pouca ênfase foi dada ao emprego do haloperidol e sua ação psicoterapêutica.

Baseados em cálculos alométricos, experiência clínica e em dados obtidos por experimentação farmacológica fornecidos pelo Laboratório Janssen Farmacêutica (São Paulo - SP), acreditamos que o decanoato de haloperidol represente uma opção psicoterapêutica promissora. Recomendamos a dose inicial de 2 mg/kg de decanoato de haloperidol no tratamento das psicoses caninas, principalmente daquelas com forte componente dermato-psicossomático.

Considerando que os cálculos alométricos foram baseados em um modelo biológico representado por cães da raça Beagle, com peso médio de 10 kg, percebemos que ainda existe a necessidade de estudos mais aprofundados para a determinação de doses melhor ajustadas. Contudo, devemos observar sempre as variações da taxa metabólica basal intra e interespecífica dos pacientes. Tais estudos devem, ainda, considerar a grande variedade de raças caninas e felinas que costumeiramente são apresentadas aos clínicos veterinários.

É interessante ainda mencionar outra droga,

denominada risperidona (Risperdal®, Lab. Janssen), pertencente à classe dos derivados do benzisoxazol, que possui alta afinidade apenas pelos receptores D₂. Como não é agonista de receptores D₁, seu uso implica em redução dos efeitos colaterais colinérgicos que potencialmente podem ocorrer com o haloperidol. Esta afinidade seletiva reduz os efeitos colaterais e mantém somente as propriedades clínicas de redução das psicoses de modo potencializado. Adicionalmente, a risperidona possui afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT₂, mas ao contrário do haloperidol, não induz depressão da atividade motora indutora de catalepsia (BALDESSARINI, 1990; FONSECA, 1993). Esta droga de uso oral vem sendo testada experimentalmente pelos autores, em cães, na dose de 1 mg/kg a cada 12 horas. Pela análise dos resultados parciais obtidos, as perspectivas de sua utilização são muito boas.

Referências Bibliográficas

- ADAMS, R.D. & VICTOR, M. Antipsychotic drugs. In: _____. *Principles of neurology*, 5. ed., New York: MacGraw-Hill, Inc. 1394 p. p. 934-937, 1993.
- ANDERSON, D.M. *Dorland's illustrated medical dictionary*, 28. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994.
- BALDESSARINI, R.J. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: GILMAN A.G. *et al. The pharmacological basis of therapeutics*, 8. ed. New York: Permagon Press. 383-435, 1990.
- CAMPBELL, M. *et al.* Antipsychotics (Neuroleptics). In: CAMPBELL, M. *et al.* Child and adolescent psychopharmacology. Thousand Oaks: Sage Publications, 1986. p. 269-296.
- COSTA, R.C.; PACHALY, J.R. & BRITO, H.F.V. Uso de um neuroléptico de ação prolongada (decanoato de haloperidol) no tratamento de dermatite psicogênica em gato doméstico. In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná (1995, Curitiba). *Resumos...* Curitiba, 1995. Resumo número 22.
- FONSECA, A.L. Dicionário de especialidades farmacêuticas. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas, 1993.
- HAMANN, G.L. *et al.* Injection site reactions after intramuscular administration of haloperidol decanoate 100mg/ml. *Journal of clinical psychiatry*. v. 51, p. 502-504. 1990.
- HEYKANTS, J.J.P. & GELDERS, Y.G. Haloperidol decanoate - Pharmacokinetics in dogs and men. Titusville: Janssen Pharmaceutica, 1982. p. 1-30.
- HOGG, D.A. Topographical anatomy of the central nervous system. In: KING, A.S. *Physiological and clinical anatomy of the domestic mammals*. Oxford: Oxford University Press, 1986. p. 256-296.
- HOUP, K.A. & REISNER, R. Behavioral disorders. In: ETTINGER, S.J. & FELDMAN, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine*, v. 1. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. p. 179-187.
- LOEB, S. *Physician's drug handbook*, 5. ed. Philadelphia: Springhouse Corporation, 1993. p. 522-524.
- LUCCHETTI, G. Farmacocinetica del bromoperidolo decanoato ed aloperidolo decanoato nel cane e nell'uomo. *La riforma medica*. v. 96, p. 483-489. 1981.
- MANGINI, P.R.; MONTIANI-FERREIRA, F. & PACHALY, J.R. Relato de ocorrência de efeitos colaterais extrapiramidais após administração de decanoato de haloperidol em sagüi de tufo branco (*Callithrix jacchus jacchus*). In: II Simpósio sobre Ciências Médicas e Biológicas do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná (1995, Curitiba). *Resumos...* Curitiba, 1995. Resumo número 40.
- MARDER, A.R. Psychotropic drugs and behavioral therapy. *The veterinary clinics of North America - Small animal practice*. v. 21, p. 329-342. 1991.
- NIEMEGERERS, C.J.E. *et al.* Antiemetic effect of haloperidol in the dog as related to plasma level and dose. *Psychopharmacology*. v. 75, p. 240-244. 1981.
- NIEMEGERERS, C.J.E. Antiemetic effect of haloperidol decanoate in the dog as related to plasma level and dose. In: 13th C.I.N.P. Congress (1982, ____). *Abstracts...* _____. 1982. p. ____.
- OVERALL, K.L. *Practical pharmacological approaches to behavioral problems*. Gray Summit, 1992. Specialty review - Behavioral problems in small animals, PURINA, p. 36-51.
- PACHALY, J.R.; BRITO, H. Comunicação pessoal, 1995. pachaly@fenixnet.com.br
- PACHALY, J.R. *et al.* Emprego de decanoato de haloperidol na modulação comportamental de um grupo de cervos nobres (*Cervus elaphus*). In: XV Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias (Campo Grande, 1996). *Abstracts...* Campo Grande, 1996. p. 75.
- PACHALY, J.R. *et al.* Emprego de decanoato de haloperidol na modulação comportamental de um casal de onças (*Panthera onca*). In: XV Congresso Panamericano de Ciências Veterinárias (Campo Grande, 1996). *Abstracts...* Campo Grande, 1996. p. 75.
- PIENNAR, U. De V. Recent advances in the field immobilization and restraint of wild ungulates in South African national parks. *Acta zoologica et pathologica*. v. 46, p. 17-38. 1968.
- SCOTT, D.W.; MILLER Jr., W.H. & GRIFFIN, C.E. Psychogenic skin diseases. In: ____ *Small animal dermatology*, 5. ed., Philadelphia: W.B.Saunders. 1213 p. p. 845-858, 1995.

Recebido para publicação em 25/06/99.
Received for publication 25 June 1999.
Recebido para publicación en 25/06/99.