

ENSAIO CLÍNICO COM A TRIFLUPROMAZINA (SIQUIL) EM PSICÓTICOS

JARBAS M. PORTELA *

JOSÉ M. ARRUDA **

NEUSA C. MAGALHÃES **

Desde o aparecimento da clorpromazina, foram sintetizados vários outros derivados fenotiazínicos. Esta busca de novos derivados marca a tendência atual da Psiquiatria de substituir os métodos biológicos clássicos (eletrochoque e insulino-terapia) por tratamentos farmacológicos. A aceitação dos novos medicamentos psicofarmacológicos foi motivada não só pela sua maior eficácia, mas, também, por trazerem menores riscos que a insulino-terapia e por serem menos traumatizantes psiquicamente que o eletrochoque. O freqüente aparecimento de novos derivados da fenotiazina obedece, além de outros motivos, ao interesse de obter maior faixa de segurança clínica, isto é, medicamentos mais eficazes e de menores efeitos colaterais.

A presente comunicação refere-se ao ensaio clínico com um derivado da fenotiazina, a triflupromazina. É apenas um ensaio clínico e não um estudo completo. Não se pretende, também, fazer estudo comparativo entre o Siquil e outros neurolé- gicos.

Farmacologia — O Siquil é um derivado fluorado da fenotiazina. Seus efeitos farmacológicos são semelhantes àqueles da clorpromazina. In vitro tem alguma atividade anti-histaminica e anticolinérgica e é inibidor da pitocina e serotonina. Seu efeito tranqüilizador em macacos é 5 vezes mais potente que o da clorpromazina (Piala e col.⁹). A injeção intravenosa em cães provoca hipotensão brusca, com parcial elevação ulterior, permanecendo, entretanto, a pressão arterial 10 a 20% abaixo dos níveis anteriores (Piala).

Estudos em anima nobili indicam também queda da pressão arterial de 20 a 25% após injeções intravenosas (Finnerty e Buchholz⁴).

MATERIAL E MÉTODO

Nossos doentes estão assim distribuídos, de acôrdo com o grupo nosológico: esquizofrenia, 15; mania, 5; psicose de involução, 2; arteriosclerose, 1. Dêstes apenas 4 eram casos crônicos e um arteriosclerótico. Os restantes eram casos agudos, mesmo não se tratando da primeira crise.

Trabalho realizado no Instituto Raul Soares (Belo Horizonte, Minas Gerais):
* psiquiatra; ** médicos internos.

Iniciada a medicação, os doentes eram entrevistados diariamente, quando, além da observação do comportamento e vivência, mediam-se a pressão arterial e o pulso, que passavam a ser medidos de 3 em 3 dias depois de estabilizados em novos níveis. A observação psiquiátrica foi diária e constante em todo o período de duração do tratamento.

Usamos a via oral, exceção de um paciente com sitiofobia, que se negava a aceitar medicamentos por via oral. Neste paciente foi feito Siquil intramuscular (120 mg diários) sem que se observassem efeitos locais, que têm sido notados com certos derivados da triflupromazina. Bruckman, Saunders e Kline³, que fizeram uso da triflupromazina em grandes doses e por tempo dilatado, por via parenteral, também observaram ótima tolerância tecidual local.

A dose máxima usada foi de 300 mg. Iniciamos a medicação com 50 a 100 mg, dose que foi aumentada ou não, de acordo com as necessidades e tolerância. Uma das pacientes, para ilustrar a variação individual, apresentou síndrome de impregnação com apenas 75 mg diários.

Geralmente, nos primeiros dias de tratamento, os doentes apresentam-se um pouco mais sonolentos, não havendo necessidade de diminuir a dose.

A síndrome de impregnação não nos parece um efeito colateral propriamente dito, mas um efeito desejável quando empregamos a droga para tratamento de psicóticos e não apenas para efeito sedativo. Colocamo-la entre os efeitos colaterais

<i>Nº de doentes</i>	<i>Dose máxima (mg)</i>	<i>Casos com síndrome de impregnação</i>
1	75	1
3	150	1
6	200	4
7	250	5
6	300	3

Quadro 1 — Dose máxima diária e sua relação com o aparecimento da síndrome de impregnação.

<i>Nº de doentes</i>	<i>Tempo de tratamento (dias)</i>	<i>Casos com síndrome de impregnação</i>
8	25 a 40	2
5	41 a 55	3
6	56 a 70	6
4	71 a 90	3

Quadro 2 — Duração de tratamento e sua relação com o aparecimento da síndrome de impregnação.

Síndrome de impregnação	14
Espasmos dos músculos da mímica e do pescoço, com ou sem parestesias da língua	4
Constipação intestinal	5
Bôca sêca	5
Parestesias nos membros inferiores	3
Sensação de tonteira	3
Sonolência exagerada	1
Reação dermatológica	1

Quadro 3 — Efeitos colaterais observados.

apenas porque quase todos os autores o fazem. Computamos apenas os casos em que a síndrome foi francamente manifesta. Os espasmos da musculatura da mímica, pescoço e parestesias da língua foram de uma freqüência que nos chamou a atenção. Não devem ser confundidos com a síndrome de impregnação. Aparecem geralmente nos 5 primeiros dias e são fugazes, não tendo nunca durado mais de 24 horas. A síndrome, como se pode ver pelos quadros 1 e 2, depende das doses, mas principalmente do tempo de tratamento. Realmente, em nossos casos o tempo de tratamento foi mais importante como fator de síndrome de impregnação que a dose usada.

A queda da pressão arterial é praticamente nula para certos autores (Azima², Fox⁶). Em nossos doentes observamos queda dos níveis tensionais apenas naqueles casos em que a pressão sistólica nunca foi superior a 130 mm Hg. Esta queda da pressão sistólica nunca foi superior a 30 mm Hg. A variação da pressão diastólica foi menos marcante e freqüente, ocorrendo em apenas 6 pacientes.

RESULTADOS

Na tabulação dos resultados consideramos apenas os itens de cura social e fracasso. Isto porque expressões como remissão, melhorado e muito melhorado, sendo vagas e muitas vêzes subjetivas, nem sempre são adequadas. Isto principalmente pela dificuldade que temos de estabelecer contatos ulteriores com os pacientes em seus meios familiares para saber qual o grau de reabilitação que tiveram, para não falar no problema muito atual em Psiquiatria, da cura e remissão, que não nos cabe discutir aqui. Assim, com o têrmo de cura social não queremos dizer que o paciente tenha tido remissão completa, com total readaptação numa vida social produtiva dentro de sua constelação ambiental. Queremos apenas indicar que o paciente se recuperou de seus sintomas psicóticos, sendo julgado em condições de alta hospitalar e sendo aceito no seu mundo familiar e social. Do ponto de vista médico-psicológico, entre êstes doentes com alta hospitalar, houve tôda uma gama de graus de melhora, desde aquêles que tiveram completa remissão do quadro psiquiátrico até aquêles que continuaram portadores de "defeitos" de acôrdo com a concepção de Mauz. Em síntese, os doentes que obtiveram alta estavam liberados de sua sintomatologia psicótica.

Os "defeitos", êstes não podem mesmo ser corrigidos por qualquer medicamento, mas apenas por medidas psicoterápicas, educacionais e sociais a longo prazo.

	<i>Número de casos</i>	<i>Cura social</i>	<i>Fracasso</i>
Esquizofrenia			
simples	1	—	1*
catatônica	3	2	1*
hebefrênico-catatônica	1	—	1
paranóide	1	1	—
esquizoafetiva	2	2	—
indiferenciada	7	5	2
Reação maníaca	5	5	—
Psicose de involução	2	2	—
Agitação arteriosclerótica.	1	—	1*
Total	23	17	6

*Quadro 4 — Resultado geral do tratamento: * doentes crônicos.*

Como se vê pelo quadro 4, obtivemos bom resultado com a triflupromazina, pois, em 23 casos tratados, tivemos apenas 6 fracassos. Note-se, além disso, que destes, 3 eram doentes crônicos com vários anos de doença, 2 esquizofrênicos, forma simples e hebefrênico-matatônica, e um caso de agitação e angústia arteriosclerótica.

COMENTARIOS

O número de doentes que recebeu tratamento pelo Siquil é relativamente pequeno para permitir conclusões definitivas sôbre a maior ou menor eficácia da droga em relação aos outros derivados da fenotiazina. Trata-se, entretanto, de agente terapêutico eficaz nas psicoses, produzindo não só tranqüilização dos doentes, mas, também, libertando-os da sintomatologia psicótica. Quanto aos efeitos colaterais, as nossas observações coincidem com a da maioria dos autores que não observaram efeitos indesejáveis de maior gravidade.

A dose por nós empregada foi 4 a 5 vezes inferior àquela aconselhada por Kline⁸ e outros em relação à clorpromazina (800 a 1.000 mg por dia). A dose média do Siquil foi de 150 a 300 mg diários. Queremos salientar que estas são doses terapêuticas. Doses menores são, muitas vezes, apenas sedativas e são responsáveis por muitos fracassos no tratamento de psicóticos. Note-se que com as doses por nós empregadas foram observados 14 casos de franca impregnação (56% dos doentes).

Quanto à duração do tratamento, o tempo por nós utilizado foi, de regra geral, inferior àquela aconselhada por Goldman⁷, para o qual o tempo de tratamento não deve ser inferior a 6 meses. Outros autores (Ribeiro e col.¹⁰, Anderson¹, Flach⁵) são de opinião que a terapêutica pelos derivados

da fenotiazina deve ser feita em doses maciças e por período mais curto, enquanto a reserpina deve ser usada em doses menores e períodos mais longos. Somos de opinião que aqueles doentes que não apresentaram nenhuma melhoria, mesmo sintomática, após 25 a 45 dias de tratamento com doses adequadas, podem ser considerados como casos fracassados. O uso da fenotiazina dentro desta regra (doses grandes em prazos curtos) não exclui o uso de doses de manutenção (não terapêuticas). Em todos os doentes psicóticos tratados pelo Siquil julgamos aconselhável o uso de doses de manutenção por vários meses ou mesmo anos. Esta dose terá variação individual, geralmente entre 25 e 100 mg diários.

RESUMO

Os autores apresentam o resultado do ensaio clínico da triflupromazina (Siquil) em doentes psicóticos. Os doentes tratados foram classificados nos seguintes grupos nosológicos: reação esquizofrênica, 15 casos; reação maníaca, 5 casos; reação psicótica involucional, 2 casos; agitação arteriosclerótica, 1 caso.

Os autores acentuam o poder sedativo da droga. A dose terapêutica em psicóticos variou entre 150 e 300 mg diários. Esta dose é 4 a 5 vezes menor que a dose terapêutica da clorpromazina. Há diferença fundamental entre "dose terapêutica" e "dose sedativa": esta última, utilizável para doentes de ambulatório (neuróticos ou psicóticos com doses de manutenção), deve variar entre 25 e 100 mg por dia. Muitas vezes doses insuficientes são motivo de fracasso no tratamento. O tempo de duração do tratamento foi de 25 a 90 dias. Para todos os doentes foi receitada dose de manutenção.

Os efeitos colaterais observados foram de pouca monta, não sendo anotados efeitos nocivos de maior gravidade. Ocorreram 14 casos de síndrome de impregnação (56% dos doentes); os autores pensam que a síndrome não deve ser considerada como efeito colateral propriamente dito, mas como ocorrência desejável no tratamento de psicóticos.

Os resultados obtidos foram considerados muito bons, obtendo alta hospitalar cerca de 17 doentes, ou seja, 73% do total submetido à terapêutica. Dos 6 doentes nos quais a terapêutica fracassou, 3 eram doentes crônicos. O Siquil é, portanto, não somente um potente sedativo, mas uma droga útil no tratamento eficaz de psicóticos.

SUMMARY

Clinical experience with Siquil in the treatment of psychotic patients.

The authors present the results of a clinical investigation of triflupromazine (Siquil) in psychotic patients. The patients were classified in the following nosological groups: schizophrenia, 15 cases; mania, 5 cases; involucional psychosis, 2 cases; arteriosclerotic agitation, 1 case.

The authors emphasize the sedative potency of the drug. The therapeutic dose for psychotic patients varied between 150 and 300 mg daily. This dose can, therefore, be considered 4 to 5 times lower than the therapeutic dose of chlorpromazine. The fundamental difference between "therapeutic dose" and "sedative dose" is stressed. The latter, which should be given to ambulatory patients (neurotic or psychotic patients on maintenance doses) should vary between 25 and 100 mg. daily. The authors remark that insufficient doses are often the cause of failure in the treatment with the drug. The period of treatment was from 25 to 90 days. All the patients were on maintenance doses.

Side effects were minimal and severe reactions were not observed. There were 14 cases of impregnation syndrome (56 per cent of the patients). The authors are of the opinion that this syndrome should not be considered a side effect but rather a desirable occurrence in the treatment of psychotic patients.

Results obtained were considered very good and 17 patients (73 per cent) were discharged. Of the 6 patients in whom no results were obtained, 3 were chronic cases. The authors conclude that Siquil, apart from being a potent sedative, is also effective in the treatment of psychotic patients.

REFERENCIAS

1. ANDERSON, A. — Clinical experience of Serpasil treatment in a mental hospital. *Acta Psychiat. et Neurol. Scand.*, Suppl. 117, 1957.
2. AZIMA, H. — The effects of Vesprin in mental syndromes. *Monographs on Therapy*, 2:203-207, 1957.
3. BRUCKMAN, N. S.; SAUNDERS, J. C.; KLINE, N. T. — Triflupromazine in the treatment of chronic schizophrenia. *Monographs on Therapy*, 3:24-27, 1958.
4. FINNERTY, F. A.; BUCHHOLZ, J. N. — The cardiovascular dynamics of Vesprin. *Monographs on Therapy*, 2:210-213, 1957.
5. FLACH, F. F. — Clinical effectiveness of reserpine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 61:101, 1955.
6. FOX, V. — Vesprin in the management of alcohol-withdrawal symptoms. *Monographs on Therapy*, 3:14-23, 1958.
7. GOLDMAN, D. — Observations on clinical use of Vesprin. *Monographs on Therapy*, 2:177-183, 1957.
8. KLINE, N. S. — La quimioterapia en Psiquiatria. *Compêndio Médico*, 77:15-17, 1957.
9. PIALA, J. J.; HASSERT, G. L.; HIGH, J. P.; BURKE, J. S. — Pharmacology of Vesprin. *Monographs on Therapy*, 2:214-227, 1957.
10. RIBEIRO, I.; RIBEIRO, A.; PORTELA, J. M. — Terapêutica reserpínica em Psiquiatria. *O Hospital*, 3:383-400, 1959.