

ENSAIO CLÍNICO COM NÔVO PSICOTRÓPICO (P-4657B) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

JAMIL SIGNORINI
NELSON CORTEZ VIEIRA
LUÍS MARQUES-ASSIS
CLOVIS MARTINS

Com o presente trabalho é estudado um nôvo medicamento, o P-4657B ou Thiothixene, derivado tioxantênico cuja estrutura química se aproxima intimamente à das drogas tioproperazínicas. A tioproperazina mostrou-se potente agente antipsicótico com atividade sedativa relativamente pequena^{1, 2}. Contudo, tal atividade antipsicótica é acompanhada de alta incidência de efeitos secundários, notadamente os neurodislépticos. Com o propósito de evitar êsses inconvenientes, conservando as propriedades antipsicóticas, foi sintetizado o P-4657B, isômero do 2-dimetil-sulfanil-9-(4-metil-1-piperazinil) propilideno tioxanteno.

O Thiothixene tem discreto efeito anticolinérgico, antistamínico, hipotensor e hipotérmico; sua atividade sedativa é relativamente pequena; a atividade cataléptica é menor que a da tioproperazina; é menos tóxico que a clorpromazina, proclorpromazina e promazina. A discreta ação neurodisléptica foi realçado por Simpson e Iqbal¹.

MATERIAL, MÉTODO E RESULTADOS

O P-4657B* foi empregado em 14 pacientes internados, com idades entre 22 e 60 anos, todos do sexo masculino e com tempo de doença compreendido entre 2 e 20 anos. Doze pacientes eram esquizofrênicos crônicos, um era débil mental com surto psicótico esquizomorfo e um apresentava depressão involutiva de tipo apático (quadro 1).

Os pacientes foram submetidos prèviamente a exame psíquico, exame clínico e a exames laboratoriais (urina, hematócrito, hemograma e dosagem da transaminase glutâmico-oxalacética). O contrôle laboratorial foi feito mensalmente após o término do tratamento. Foram feitos contrôles diários do pulso, da pressão arterial e da temperatura. Em todos os casos foram feitos, diàriamente, contrôles do quadro psíquico. Além disso os pacientes foram submetidos semanalmente a testes de escrita, espontânea e copiada.

Trabalho realizado no Sanatório Anhembi (São Paulo).

* Medicamento fornecido pela Pfizer Química Ltda.

Os pacientes receberam doses diárias iniciais de 5 mg de Thiothixene, que eram aumentadas de 5 mg de acordo com a evolução. A dose mínima foi de 20 mg/dia e a máxima de 75 mg/dia. A duração do tratamento oscilou de 22 a 130 dias (quadro 1).

Os resultados globais podem ser observados no quadro 1. Os resultados obtidos, relativamente a cada sintoma, isoladamente, estão representados no quadro 2.

COMENTARIOS

Pela análise do quadro 1 verificamos que apenas um paciente (caso 1) teve sua sintomatologia piorada com o Thiothixene, apresentando grande excitação psicomotora, agressividade, tendência a automutilação, exibindo idéias de ruína e de transformação corporal, com intensidade até então desconhecida na sua evolução. Deve-se notar que, substituído o medicamento por butirofenona em doses impregnantes, esse quadro remitiu.

Dos demais casos estudados, em 5 foram obtidas melhoras (casos 7, 8, 10, 11 e 13), que foram acentuadas em três (casos 8, 10 e 11). Os casos restantes não se beneficiaram com o tratamento.

Algumas manifestações foram analisadas de maneira particular. Delírios estavam presentes em 9 casos; alucinações, em 6 casos; desagregação, em 4 casos; autismo, em 11 casos; deficiência no contato, em 11 casos; apragmatismo, em todos os casos e excitação, em 4 casos (quadro 2). Relativamente a esses sintomas, o medicamento agiu, com maior intensidade, melhorando o contato e a capacidade pragmática (45% e 35%, respectivamente); a seguir, por ordem decrescente, agiu sobre os delírios e alucinações (33%), sobre o autismo (27%) e sobre a excitação (25%). É de se notar que o medicamento não exerceu ação alguma sobre a desagregação. Por outro lado, a única manifestação que se exacerbou com o tratamento, foi a excitação.

Em três pacientes (casos 8, 10 e 11) os resultados obtidos foram altamente satisfatórios. O caso 11, além da diminuição das manifestações produtivas, passou a manter melhor contato e a participar ativa e espontaneamente de atividades hospitalares, não conseguindo, no entanto, alcançar condições da alta hospitalar. Já os casos 8 e 10 experimentaram melhoras acentuadas a ponto de permitir alta experimental, permanecendo adaptados ao ambiente familiar até o momento (decorridos 40 dias da alta), mantidos com pequenas doses do medicamento. Ainda a propósito destes dois casos deve-se ressaltar o fato de que, completados 60 dias de tratamento, suspensa gradativamente a medicação, houve recidiva dos sintomas, tendo-se obtido nova remissão com o reinício do tratamento, nas mesmas doses utilizadas anteriormente. Nos três casos em que as melhoras alcançadas foram mais evidentes, não houve relação destas com o tempo de doença (um dos casos tinha 11 anos de evolução), com a dosagem empregada (de 20 a 45 mg/dia, no máximo), nem com a duração do tratamento (as melhoras ocorreram nos primeiros 60 dias).

Casos	Nome	Registro	Tempo doença (anos)	Diagnóstico	Doses (mg/dia)	Duração (dias)	Evolução		
							P	I	M
1	MMA	8668	5	Esquizofrenia paranóide	45*	22	+		
2	RS	7301	8	Esquizofrenia paranóide	75	130		+	
3	RB	6313	6	Esquizofrenia paranóide	75	130		+	
4	JSC	7894	2	Debilidade mental	25	60		+	
5	CSA	3780	7	Esquizofrenia paranóide	65 ^o	123		+	
6	JVS	6447	8	Esquizofrenia paranóide	45	120		+	
7	LCM	4310	6	Esquizofrenia simples	40*	126			+
8	CT	11974	1,5	Esquizofrenia paranóide	25	120			++
9	AMM	10731	20	Esquizofrenia paranóide	25	60		+	
10	WS	11280	11	Esquizofrenia paranóide	20	120			++
11	AFN	10236	1,5	Esquizofrenia paranóide	45	90			++
12	CCS	11152	2	Esquizofrenia paranóide	30	70		+	
13	JAR	11960	2	Esquizofrenia paranóide	45	70			+
14	LB	7587	3	Depressão involutiva	30	60		+	

Quadro 1 — Tempo de doença, doses empregadas, duração do tratamento pelo Thiothixene (P-4657B) e evolução em 14 casos. Legenda: P = piorado; I = inalterado; M = melhorado; + = melhora discreta; ++ = melhora acentuada); * = doses que determinaram manifestações neurodislépticas.

Casos		Delírios	Alucinações	Desagregação	Autismo	Contacto deficiente	Apragmatismo	Excitação
1	A	+++	++	--	-	-	+++	++
	D	+++	++	-	-	-	+++	+++
2	A	+++	+++	--	++	+++	+++	-
	D	+++	+++	-	++	+++	+++	-
3	A	-	-	-	+++	+++	+++	-
	D	-	-	-	+++	+++	+++	-
4	A	+++	-	-	++	+++	+++	-
	D	++	-	-	++	+++	+++	-
5	A	-	++	+++	++	-	+++	-
	D	-	++	+++	++	-	+++	-
6	A	-	-	+++	-	-	++	-
	D	-	-	+++	-	-	++	-
7	A	-	-	-	++	+++	+++	-
	D	-	-	-	++	++	++	-
8	A	+++	+++	-	-	+	++	+
	D	-	-	-	-	-	-	++
9	A	+++	-	+++	+++	+++	+++	-
	D	+++	-	+++	+++	+++	+++	-
10	A	-	-	-	+++	+++	+++	-
	D	-	-	-	-	-	+	-
11	A	+++	++	-	+++	+++	+++	-
	D	++	+	-	+	+	+	-
12	A	+++	+++	+	++	++	+++	++
	D	+++	+++	+	++	++	+++	++
13	A	++	-	-	++	+++	+++	+++
	D	++	-	-	+	+	++	-
14	A	+++	-	-	+++	+++	+++	-
	D	+++	-	-	+++	+++	+++	-
R ou M/T		3/9	2/6	0/4	3/11	5/11	5/14	1/4
%		33	33	0	27	45	35	25

Quadro 2 — Evolução, por sintomas, dos 14 casos estudados. Legenda: A = antes e D = depois do tratamento; R = remissão; M = melhora; T = total; - = ausência ou remissão; + = sintomatologia leve; ++ = sintomatologia média; +++ = sintomatologia intensa.

Em apenas três casos foram verificadas alterações neurodislépticas, discretas, com doses máximas que variaram entre 40 e 60 mg/dia; destes casos, um piorou (caso 1), um apresentou melhoras discretas (caso 7) e um permaneceu inalterado (caso 5). Em outros pacientes (casos 2, 3, 6, 11 e 13), com doses superiores (de 45 a 75 mg/dia), não foram evidenciadas manifestações neurodislépticas.

Nos casos estudados não foram assinalados efeitos colaterais graves que pudessem ser atribuídos ao medicamento. Em dois casos (casos 1 e 9) surgiram alterações cutâneas caracterizadas por manchas hipocrômicas, pequenas, arredondadas, disseminadas, que desapareceram, no caso 1, após a suspensão do medicamento e que foram transitórias no caso 9. O caso 6 apresentou queda passageira da pressão arterial, tendo tido dois desmaios, provavelmente relacionados com esse fato. Os exames laboratoriais não se alteraram de maneira significativa durante o tratamento. Os testes da escrita, instituídos com o objetivo de surpreender precocemente sinais de impregnação, nada revelaram, exceto nos três casos que exibiram alterações neurodislépticas.

Este estudo permite concluir que o Thiothixene, nôvo neuroléptico praticamente isento de ação tóxica, com pequeno poder impregnante, utilizado em casos mentais crônicos, notadamente na esquizofrenia com alguns anos de evolução, revelou-se útil, propiciando especialmente melhoria no contato e na capacidade pragmática. Em dois casos esse efeito foi tão marcante que permitiu a vida em ambiente familiar com doses de manutenção. Tendo em vista esses fatos, julgamos ser o Thiothixene um recurso a mais no tratamento de doentes mentais crônicos, especialmente esquizofrênicos, nos quais predominem a deficiência do contato e o apragmatismo. Finalmente, julgamos de interesse seja esse medicamento experimentado em casos mentais, na fase aguda, para um julgamento definitivo de seu valor terapêutico.

RESUMO

É experimentado um nôvo psicotrópico — o P-4657B (Thiothixene) — em 14 doentes mentais crônicos (12 esquizofrênicos, um débil mental e um com depressão involutiva). O medicamento foi utilizado em doses que variaram entre 20 e 75 mg/dia, em período que oscilou entre 22 e 130 dias.

Em um caso houve piora da sintomatologia; melhoras ocorreram em 5 casos, dois dos quais obtiveram alta experimental. No que se refere aos sintomas, melhores resultados foram obtidos em relação ao contato e à capacidade pragmática. Não foram notados efeitos colaterais severos, tendo sido verificadas manifestações neurodislépticas, discretas, em apenas três casos, sem relação com a dose empregada.

Os autores concluem ser o Thiothixene um psicotrópico útil na terapêutica de doentes mentais crônicos, especialmente de esquizofrênicos nos quais predominem a deficiência de contato e o apragmatismo e sugerem a experimentação desse medicamento em psicoses agudas.

SUMMARY

Clinical essay with P-4657B in in-patients

A new psychotropic drug (P-4657B, Thiothixene) was tried in 14 patients with chronic syndromes (12 schizophrenics, one oligophrenic with psychotic reaction and one with involuntal depression). The dosis varied between a minimal of 20 mg to a maximal of 75 mg per dien, per os, for 22 to 130 days. The results were as follows: very good improvement in two cases; three cases with good results; 8 cases remained unchanged and one case impaired. The best results, on account of the symptoms, were observed on the interpersonal communication and on pragmatism. Severe side effects were not present. Neurodisleptic manifestations, in mild degree, were observed only in three cases.

The authors concluded that the Thiothixene is a useful neuroleptic in the treatment of chronic mental syndroms, specially in schizophrenics with bad personal communication and apragmatism. They also suggest the trial in acute psychosis.

REFERENCIAS

1. SIMPSON, G. M. & IQBAL, J. — A preliminary study of Thiothixene in chronic schizophrenics. *Curr. Therap. Res.* 7:697-700, 1965.
2. SUGERMAN, A. A.; STOLBERG, H. & HERRMANN, J. — A pilot study of P-4657B in chronic schizophrenics. *Curr. Therap. Res.* 7:310-314, 1965.

Sanatório Anhembi — Rua Desembargador do Vale 938 — São Paulo, SP — Brasil.