



**t**emas de  
**m**edicina

EDIÇÃO DOS LABORATÓRIOS ATRAL







TEMAS DE MEDICINA

N.º 1 – Outubro de 1961

**t**emas de  
**m**edicina



EDIÇÃO DOS LABORATÓRIOS ATRAL



## Apresentação

TEMAS DE MEDICINA que se publicará trimestralmente, desenvolverá, em cada número, um tema da ciência médica, que pela sua novidade ou complexidade nos pareça dever ser divulgado, sistematizado ou actualizado.

Além dum artigo original em que se procurará fazer uma síntese do tema, far-se-à uma revisão bibliográfica sob a forma de extractos, resumos ou traduções de trabalhos nacionais ou estrangeiros, procurando, deste modo, condensar em cada número de TEMAS DE MEDICINA, os mais recentes conhecimentos relativos ao assunto versado.

O presente número vai ocupar-se de *Tranquilizantes*, drogas que na actualidade conhecem uma extraordinária divulgação e são empregadas nas mais diversas situações médicas e, por isso mesmo, sujeitas a entusiasmos. Nestes factos reside a razão de termos escolhido este tema, que vai ser tratado de acordo com o nosso programa de acção. Outros temas de igual interesse, e pelas mesmas razões, se encontram distribuídos e vão aparecer nos números futuros.

No próximo ano faremos de TEMAS DE MEDICINA uma edição bilingue (espanhol-ínglês) que será distribuída por médicos de todos os Continentes do que resultará um conhecimento dilatado da Ciência Médica Portuguesa.



## ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Aspectos de psicofarmacologia — Prof. Diogo Furtado . . . .</b>    | <b>1</b>  |
| <b>Psicoterapia e psicofarmacologia — Prof. Diogo Furtado . . . .</b> | <b>33</b> |
| <b>Resumo terapêutico — tranquilizantes . . . . .</b>                 | <b>41</b> |
| I — Derivados da fenotiazina . . . . .                                | 41        |
| II — Preparados da Rauwolfia . . . . .                                | 48        |
| III — Derivados do difenilmetano . . . . .                            | 53        |
| IV — Derivados do propanodiol . . . . .                               | 57        |
| V — Substâncias heterogêneas . . . . .                                | 62        |
| VI — Bibliografia . . . . .   | 73        |
| <b>Psicofarmacologia . . . . .</b>                                    | <b>80</b> |
| <b>Cuidados a observar com os tranquilizantes . . . . .</b>           | <b>83</b> |
| <b>Tranquilizantes em gastroenterologia . . . . .</b>                 | <b>85</b> |
| Ação dos tranquilizantes no tratamento de úlcera gastroduodenal       | 85        |
| Tranquilizantes e secreção gástrica . . . . .                         | 86        |
| <b>Tranquilizantes em Obstetrícia . . . . .</b>                       | <b>87</b> |
| Promazina como adjuvante na analgesia e sedação do parto . .          | 87        |
| Prometazina em obstetrícia . . . . .                                  | 88        |
| Promazina na analgesia — sedação em obstetrícia . . . . .             | 89        |
| Prometazina e parto . . . . .   | 89        |
| Perfenazina na gravidez . . . . .                                     | 90        |
| Meprobamato no trabalho do parto . . . . .                            | 90        |
| Prometazina e parto . . . . .   | 90        |
| Cloridrato de prometazina em obstetrícia e cirurgia . . . . .         | 90        |
| <b>Tranquilizantes em ortopedia . . . . .</b>                         | <b>91</b> |
| A trimeprazina no tratamento do prurido em ortopedia . . .            | 91        |
| <b>Tranquilizantes em anestesia . . . . .</b>                         | <b>92</b> |
| Premedicação anestésica sem narcóticos . . . . .                      | 92        |
| <b>Tranquilizantes em urologia . . . . .</b>                          | <b>95</b> |
| Prometazina em urologia . . . . .                                     | 95        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Tranquilizante e alcoolismo . . . . .</b>   | <b>96</b>  |
| Tratamento do síndrome pós-alcoólico com cloridrato de triflupromazina . . . . .                 | 96         |
| Perfenazina no tratamento da intoxicação alcoólica aguda . . . . .                               | 97         |
| Meprobamato e pequenas doses de álcool . . . . .   | 97         |
| <b>Terapêutica pelos tranquilizantes . . . . .</b>   | <b>99</b>  |
| Clordiazepoxida . . . . .  | 99         |
| A clordiazepoxida no tratamento da ansiedade e sintomas afins . . . . .                          | 101        |
| O valor da tioridazina em doentes hospitalizados . . . . .                                       | 102        |
| Ensaio terapêutico com a tioridazina . . . . .   | 103        |
| Análise sintomática dos efeitos da perfenazina . . . . .   | 104        |
| Quimioterapia nas perturbações mentais da velhice . . . . .                                      | 105        |
| Perturbações emocionais— Tratamento com uma associação de tranquilizante-antidepressor . . . . . | 106        |
| <b>Efeitos especiais dos tranquilizantes . . . . .</b>   | <b>107</b> |
| Acção antiemética de flufenazina em comparação com outras fenotiazinas . . . . .                 | 107        |
| Efeito antitumor da reserpina no rato . . . . .  | 108        |
| <b>Farmacologia dos tranquilizantes . . . . .</b>  | <b>109</b> |
| Efeito da clorpromazina sobre os animais submetidos a descompressão rápida . . . . .             | 109        |
| Bloqueio neuromuscular da clorpromazina . . . . .  | 110        |
| Acção da clorpromazina sobre os centros vasomotores . . . . .                                    | 112        |
| Clormezanona e o seu efeito relaxante sobre a musculatura esquelética . . . . .                  | 113        |
| <b>Complicações dos tranquilizantes . . . . .</b>  | <b>113</b> |
| Síndrome cérvicofacial relacionado com os derivados da fenotiazina . . . . .                     | 113        |
| Electroforese do líquido céralo-raquideano num doente tratado pela triflupromazina . . . . .     | 114        |
| Crise oculogírica após uma pequena dose de perfenazina . . . . .                                 | 115        |
| Cuidados hematológicos durante o tratamento com os derivados da fenotiazina . . . . .            | 116        |

## ASPECTOS DA PSICOFARMACOLOGIA

Prof. Diogo Furtado

### *Introdução*

Os extraordinários progressos realizados nas últimas décadas pela química das substâncias naturais e pela síntese orgânica, acabou por ter uma importantíssima repercussão na terapêutica das doenças mentais.

Com efeito, a química orgânica, orientou-se há umas décadas para cá na descoberta de esqueletos químicos activos sobre os quais ulteriormente vai fazendo enxertar uma infindável série de substituições de cadeias laterais. Consegue assim a química moderna obter uma infinidade de produtos cujas acções variam sensivelmente com a natureza das cadeias laterais enxertadas. Estes produtos vêm sendo depois estudados, na sua aplicação aos variados estados mórbidos, e assim consegue-se com a investigação paciente de novas séries de cadeias laterais, chegar muitas vezes à obtenção de substâncias extremamente activas, a um ponto tal que a actividade do esqueleto químico inicial não o faria mesmo prever.

As acções secundárias destes novos produtos resultantes da substituição das cadeias laterais, variam até ao infinito. Muitas destas acções têm podido ser aproveitadas noutros aspectos da patologia, beneficiando circunstâncias que não eram atingidas pelo composto original.

Assim, por uma contínua sucessão de ensaios de novos compostos químicos se conseguiu chegar a substâncias com evidente acção sobre a psique, abrindo-se então um verdadeiro campo novo para a farmacodinamia. Excitantes e depressores centrais, substâncias influenciadoras das ideias ou dos comportamentos, foram sendo encontradas pelos pacientes investigadores da química orgânica e ensaiadas.

primeiro na investigação farmacodinâmica experimental e depois no próprio homem doente.

A abertura deste novo campo da farmacodinamia implicou o aparecimento de técnicas novas de investigação. Já se não trata do estudo da acção de um fármaco sobre um órgão, um aparelho ou um sistema, como sucedia na farmacologia do passado, mas sim do estudo de uma acção que vai incidir sobre a totalidade organo-psíquica do indivíduo, e mais ainda sobre as suas reacções de comportamento, isto é, as complexas relações do homem com o seu ambiente social, o seu existir e estar no mundo.

Este novo campo, como dizemos, implicou a criação de técnicas novas, quer no seu estudo experimental, quer depois na sua adaptação ao homem. Um extraordinário, e hoje quase infundável, novo capítulo da farmacodinamia se abriu assim. Este interesse enorme pela farmacologia das perturbações psíquicas não pode ser encarado apenas como o resultado duma pura propaganda comercial bem orientada. Traduz antes, e muito mais, o desejo do homem de se melhorar, de beneficiar as suas condições de vida. Trata-se na realidade duma nova arma que surgiu. Depois da invulgar extensão que atingiram os métodos psicoterápicos e em particular a psicanálise, esta divulgação brusca e maciça da psicofarmacologia, que só encontra comparação no extraordinário êxito das ideias de Freud, resultou, como esse êxito, do desejo do homem de se conhecer e de se modificar.

O sucesso da psicofarmacologia representa, no fundo, a mesma ânsia humana de melhorar as condições do existir. Essencialmente, trata-se de um capítulo novo da luta do homem contra a angústia que o aflige, sob facetas múltiplas, na sua passagem pelo mundo.

Este sucesso da psicofarmacologia é na verdade prodigioso. O consumo de clorpromazina por exemplo, era de 428 g em 1952, de 23 332 quilos em 1957, e é hoje de muitas dezenas de toneladas. Um quarto das especialidades em venda nos Estados Unidos é constituído por tranquilizantes e antidepressivos, e quase metade dos novos remédios que vão surgindo se dirigem à terapêutica do sistema nervoso.

Estes factos e muitos outros que se poderiam citar, mostram bem que a psicofarmacologia correspondia na verdade a uma necessidade maior do homem de obter artificialmente a tranquilidade que as suas condições de vida no mundo lhe roubaram.

O presente artigo não é uma revisão, nem o poderia ser, dado que uma revisão actual da psicofarmacologia exigiria não um artigo

mas um volume. Será apenas uma crítica sumária de alguns aspectos da psicofarmacologia que, durante a última década, tivemos ocasião de aprofundar por conveniência ou por curiosidade. Uma evolução a que assistimos como testemunha interessada, muitas técnicas de investigação que pudemos apreciar, e uma impressão pessoal resultante duma longa experiência terapêutica, é o que procuraremos transmitir, um pouco ao correr da imaginação, à fita do magnetofone, para constituir o artigo inaugural desta revista.

A insistência em sermos nós a fazê-lo constitui motivo de honra, mas não deixa de ser também uma forte causa de aflição talvez até uma justificação de uso de tranquilizantes ...

### ***Evolução histórica***

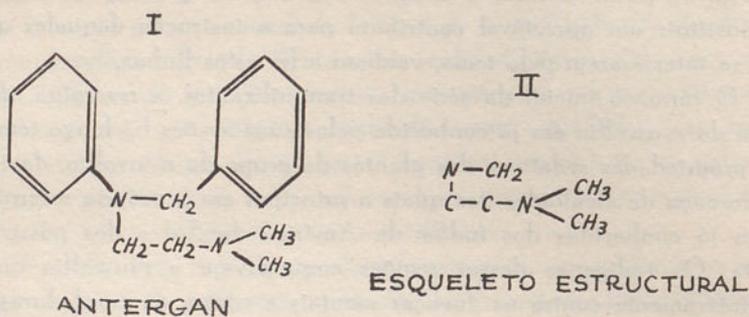
Talvez um breve resumo da evolução histórica da farmacodinamia do espírito possa facilitar a compreensão daquilo que depois diremos, e constituir um apreciável contributo para a instrução daqueles que, por se interessarem pelo tema, venham a ler estas linhas.

O fármaco inicial da série dos tranquilizantes, a reserpina, derivada da rauwolfia era já conhecida pelas suas acções há longo tempo. As propriedades sedativas das plantas do grupo da rauwolfia, devidas à presença de alcalóides dos quais o principal era a própria reserpina, eram já conhecidas dos índios da América do Sul e dos povos da Índia. Os indígenas dessas regiões empregavam a rauwolfia quase instintivamente contra as doenças mentais e contra as mordeduras de víboras, talvez com o fim inconsciente de obter uma hipoactividade geral. Usavam-na também como febrífugo. Estas propriedades eram bem conhecidas desses povos, mas foram durante muito tempo ignoradas dos cientistas. Foi o conhecimento accidental delas que levou ao estudo farmacodinâmico das plantas desses grupo, estudo este que foi levado a efeito em diversos países, em França por Raymond Hamet, na Índia por Chopra, Gupta e Sidiqui, na Colômbia por Daza, nos Estados Unidos por Bein, Stark e Hill e por muitos outros autores em laboratórios de investigação de firmas farmacêuticas.

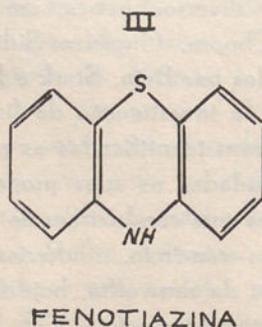
Progressivamente foram identificadas as plantas, isolados os seus princípios activos, e estudadas as suas propriedades farmacológicas. Foram estas investigações que conduziram ao isolamento da reserpina e ao seu lançamento no comércio, e ulteriormente à descoberta de diversos outros alcalóides da rauwolfia, hoje também comercializados, e todos preparados já sinteticamente.

Mais curiosa é a história dos tranquilizantes do grupo das fenotiazinas, a partir dos quais se veio afinal a derivar toda a farmacoterapia, não só da ansiedade como das depressões. A fenotiazina era conhecida e tinha lugar no arsenal terapêutico, muito antes do seu emprego como psicofármaco, sendo empregada sobretudo como anti-histamínico. Foi a partir das investigações sobre os anti-histamínicos levadas a efeito, sobretudo, por Bovet (que como recompensa delas recebeu o prémio Nobel) e por Mademoiselle Staub que se foram derivando ulteriormente, pelo método de química orgânica que no início deste artigo apontámos, as várias drogas com acção psicofarmacológica.

Os trabalhos de Bovet levaram à descoberta do antergan e puseram em evidência a importância dos elementos estruturais representados na seguinte fórmula:

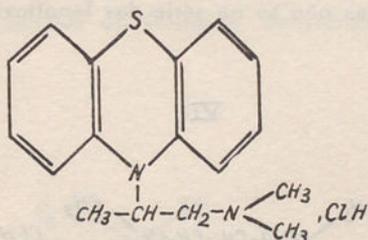


Estes elementos estruturais constituem, afinal, o esqueleto químico activo, a partir do qual se fez a derivação de quase todas as drogas frenotrópicas.



Na molécula do antergan, que é um derivado da anilina, a substituição do grupo benzil por um grupo fenil conduz a um derivado da difenilamina e depois à fenotiazina, por ligação de duas cadeias por meio de um átomo de enxofre, segundo o método empregado neste género de pesquisas químicas e que antes referimos.

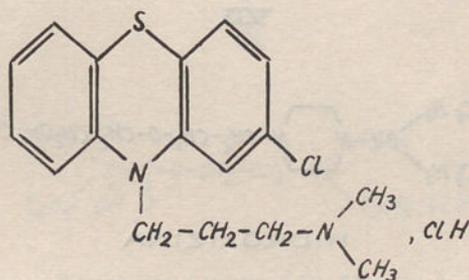
IV



PROMETAZINA

Entre os vários derivados que foram sendo obtidos a partir do esqueleto activo da fórmula 2, encontrou-se primeiro a prometazina ou fenegan que é um anti-histamínico extremamente activo mas

V

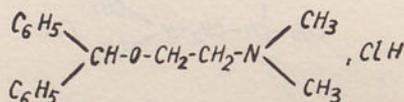


CLORPROMAZINA

com a acção depressora e tranquilizante já nítida sobre o sistema nervoso. O fenegan é mesmo hoje mais empregado como tranqui-

lizante do que como anti-histamínico, dada a sonolência sensível que produz. A partir das investigações que conduziram ao achado do fenergan foi possível chegar a um derivado clorado mais activo que é a clorpromazina ou largactil. Esta substância, com uma actividade anti-histamínica muito inferior à do fenergan, mostrou-se porém com uma actividade tranquilizante e neuroléptica muito mais acentuada, talvez mesmo ainda hoje a mais nítida de todas. Não devem ser esquecidos, nesta altura, os ensaios no homem, em França, por Delay e Deniker, que divulgaram a acção da droga e a tornaram mundialmente conhecida. Mas não só na série das fenotiazinas a investigação

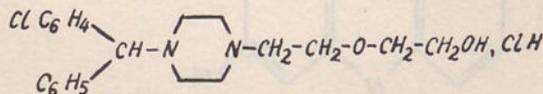
VI



BENADRIL

química sucessiva foi encontrando drogas de forte acção neuroléptica. Também a partir doutros radicais activos se foram fazendo derivações, eivadas de sucesso. Assim, foi possível derivar dum outro anti-hista-

VII



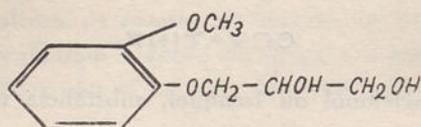
HIDROXIZINA

mínico, o benadril, uma nova substância activa tranquilizante, a hidroxizina, lançada no comércio como atarax, cujos efeitos sobre o sistema nervoso são bem conhecidos. A partir do mesmo esqueleto activo foi possível derivar nesta série a covatine hoje também larga-



Um outro radical, o da mefenezina, deu lugar a nova série de tranquilizantes. Com efeito, a mefenezina, substância relaxante

XI

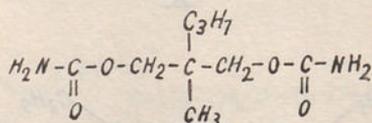


MEFENEZINA

muscular, mostrou ter também acção tranquilizante. O seu efeito era porém extremamente fugaz dado que a sua oxidação no organismo se faz muito rapidamente. Assim os químicos procuraram derivar da mefenezina um certo número de fármacos mais estáveis, de mais prolongada acção mas de igual efeito tranquilizante.

Foi assim que vimos surgir, derivado dela, o procalmadiol empregado largamente e comercializado com os nomes de ecuanil, tranquil, etc., e conhecido hoje com o nome químico de meprobamato.

XII



MEPROBAMATO

A experiência clínica do meprobamato começou nos Estados Unidos por cerca de 1955. Foi, na realidade, principalmente a partir da divulgação do meprobamato que as medicações tranquilizantes atingiram a extraordinária voga actual. A popularidade deste fármaco,

tranquilizante e sedativo ligeiro, com acções hipnogéneas escassas, correspondia a uma necessidade real, e a quantidade dele que é hoje vendida no mundo inteiro, computa-se em muitos milhares de toneladas.

O estudo ulterior destas várias séries de fármacos, e doutras que por menos importância não vale a pena analisar, levou ao achado e comercialização de um número extraordinariamente vasto de medicações com acção frenotrópica. O estudo farmacodinâmico dessas medicações culminou nos trabalhos sobre a inibição da monoaminoxidase e as substâncias capazes de o fazerem, e as suas relações com o conteúdo em determinadas hormonas consideradas como mediadores químicos centrais do sistema nervoso — a serotonina, a noradrenalina e a acetilcolina. A este problema dos inibidores da monoaminoxidase e das suas relações com o estado afectivo humano nos referimos noutro trabalho, aqui publicado.

Vemos, assim, que uma evolução histórica que se processou em duas escassas dezenas de anos, mostrou corresponder a uma profunda necessidade da terapêutica, fornecendo-lhe novas substâncias tranquilizantes e com afinidades específicas que vieram constituir um dos mais importantes campos da farmacologia moderna.

### ***Métodos farmacodinâmicos de apreciação das drogas frenotrópicas***

Um dos capítulos mais curiosos desta farmacologia do sistema nervoso e do psiquismo é o que diz respeito às técnicas farmacodinâmicas, postas em prática para o estudo de tais medicamentos. Tivemos ocasião, por diversas vezes, e em múltiplos laboratórios, de assistir ao desenvolvimento dessas técnicas e ao estudo, por seu intermédio, de novos fármacos.

Constitui na realidade um dos mais aliciantes capítulos da ciência moderna este estudo, com as suas apuradas técnicas experimentais, de modo a preparar o fármaco em condições dele ser aplicado ao indivíduo humano. O engenho e a paciência necessários para afinar tais técnicas, a par da cultura química, fisiológica e farmacológica necessária e indispensável a esses investigadores, constituíram para nós muitas vezes profundo motivo de admiração.

Foram sobretudo os laboratórios das grandes casas da indústria farmacêutica que levaram essas técnicas ao mais adiantado grau de desenvolvimento. Farmacologistas eminentes foram retirados do convívio universitário e aliciados por essas casas, para prestarem a

sua colaboração a tais técnicas e desenvolvimentos. Tanto na Suíça como nos Estados Unidos e em França, tivemos ensejo de visitar instalações desse género, tendo-nos causado verdadeiro espanto e profunda admiração o desenvolvimento que estas técnicas atingiram e a alta categoria intelectual e científica dos indivíduos que as executam.

Resumiremos muito brevemente os diversos métodos experimentais empregados para comprovar a acção de cada novo fármaco antes da sua aplicação ao homem.

A primeira comprovação é a do estudo dos efeitos do fármaco sobre o sistema nervoso do animal, sem qualquer preparação. Assim, todos os fármacos a que há pouco me referi foram estudados em doses progressivas nos animais verificando-se os seus efeitos tóxicos, e tomando-se conhecimento, sobretudo, das acções que apresentam sobre o sistema nervoso.

Muitos dos medicamentos em causa, quando aplicados em grandes doses, provocam no animal, como no homem, manifestações de tipo motor que se aproximam da sintomatologia extrapiramidal espontânea do homem. São estas manifestações constituídas sobretudo por tremores, dificuldade dos movimentos, perda de mímica, rigidez muscular, torticollis espasmódico, e, às vezes, manifestações distónicas de grau mais espectacular, tais como atitudes em arco de círculo, síndromas histeriformes de diversos tipos, etc.

O estudo dos tranquilizantes, sobretudo do grupo das fenotiazinas e da reserpina, que mais são susceptíveis de provocarem tais acções, foi levado a efeito por muitos investigadores no animal. Assim Baruk tem conseguido produzir catatonias experimentais com a fenotiazina, idênticas àquelas que eram já conhecidas como provocadas pela bulbocapnina.

As acções depressiva e cataléptica dissociam-se em certos animais aparecendo primeiro a acção depressiva e só muito mais tarde a acção cataléptica. Todas estas acções espontâneas são sempre estudadas em larga escala no animal de experiência indo desde o rato até ao macaco.

Uma técnica mais interessante e difícil é a do estudo da acção sobre os reflexos condicionados. Os métodos reflexológicos, logo de início, foram aplicados por diversos autores ao estudo dos psicofármacos visto que tais reflexos constituem, conforme definia Pavlow, a adaptação suprema do organismo às circunstâncias ambientes. O estudo de reflexos condicionados e a acção que sobre eles têm as diversas drogas, constituiu contribuição importante para a farmacodinamia moderna.

Três técnicas principais têm sido empregadas.

1 — Os animais (gatos ou macacos) são colocados numa gaiola cujo pavimento está electrificado, dividida em duas por uma barreira. A passagem da corrente no pavimento coincide com uma campainha eléctrica. Ao fim dum certo número de repetições da experiência, o animal salta a barreira logo que ouve a campainha, mesmo sem passar a corrente eléctrica. Sobre este reflexo condicionado são depois estudadas as acções dos vários psicofármacos. Verifica-se assim que a reserpina e a serotonina diminuem ou inibem a resposta a este reflexo condicionado, enquanto a benactizina facilita a sua aprendizagem e a clorpromazina a atrasa.

2 — Os animais colocados numa gaiola com o pavimento electricificado mas com uma haste sem electricidade, são ensinados a treparem à haste quando passa a corrente. Este teste foi empregado para o estudo de todos os psicofármacos, verificando-se que tanto a fenotiazina como a reserpina blocam a resposta condicionada mas deixam persistir a resposta ao estímulo eléctrico.

3 — Animais (ratos ou pombos) encerrados numa gaiola são condicionados para se apoiarem sobre um botão quando pretendem comer ou beber. Ulteriormente os efeitos dos diversos psicofármacos sobre esta reacção são detalhadamente estudados. A par destas três modalidades elementares de reflexo condicionado, muitas outras modalidades têm sido desenvolvidas nos diversos laboratórios, algumas delas extremamente complexas, executadas em ratos ou em macacos. Sobre o reflexo condicionado em si próprio, e sobre a dificuldade de aprendizagem do reflexo são estudadas as diversas acções dos psicofármacos. E assim é possível formular uma ideia dos efeitos dessas substâncias sobre o homem.

Outra técnica farmacodinâmica de estudo dos tranquilizantes é a medição da sua actividade sedativa. A actividade espontânea do animal pode ser estudada e até registada gráficamente, ao longo do decorrer do dia. Aparelhos chamados activografos permitem registar a amplitude e a frequência dos movimentos espontâneos. Estes registos constituem documentos muito importantes porque se prestam á comparação. A esses animais se aplica depois o psicofármaco em estudo, obtendo-se novos activogramas e comparando-os com os normais.

Verifica-se que muitos dos fármacos em questão, clorpromazina, meprobamato e substâncias análogas, diminuem nitidamente a actividade espontânea dos animais em percentagens que podem até ser expressas em fórmulas matemáticas.

Este método tem o inconveniente de que aprecia sobretudo uma actividade motora a qual pode, em certos casos, estar dissociada da actividade psíquica, isto é, não estuda o cortex cerebral na sua totalidade mas apenas as zonas que estão em relação com a iniciativa motora, o que pode efectivamente constituir deficiência. Para procurar remediá-la, diversos autores ensaiaram outros métodos partidos também da apreciação da actividade do animal. Neste número está por exemplo, o estudo do antagonismo entre o fármaco a estudar e a acção duma droga conhecida como estimulante da actividade. A droga em questão mais vezes empregada é a amfetamina. Administra-se a droga ao animal, estuda-se o efeito que ela produz sobre a sua actividade espontânea e, ulteriormente, a acção do psicofármaco em experiência sobre esta actividade excessiva provocada pela amfetamina.

Uma outra técnica dirigida igualmente à actividade espontânea do animal e realmente muito curiosa, é o estudo dos ratos bailarinos (*les souris valseuses*). Descobriram os farmacologistas que determinada substância química, o imino-di-propionitrilo, IDPN, provoca nos ratinhos, primeiro a aparição duma hipercinésia cefálica, e depois o aparecimento dum síndrome de valsa. Fora dos momentos em que comem ou dormem, os ratinhos estão submetidos permanentemente a movimentos circulares, em volta do seu próprio corpo, os quais se mantêm indefinidamente, às vezes durante meses. É-lhes impossível percorrer em linha recta um trajecto igual ao comprimento do seu corpo. Toda a excitação exterior exacerba este movimento circular, verdadeira dança de valsa que o animal apresenta sob a acção do tóxico. Trata-se dum síndrome que tem sido aproximado, no seu mecanismo fisiopatológico, do latirismo.

O estudo da acção das drogas psicotrópicas sobre *les souris valseuses* constitui um capítulo muito interessante da farmacodinamia moderna. Certos tranquilizantes, como a clorpromazina e a reserpina, produzem uma sedação do síndrome de valsa e normalizam as respostas às excitações.

Os sedativos propriamente ditos, meprobamato, benactizina, diminuem a actividade das *souris valseuses* mas as respostas aos estimulantes mantêm-se atáxicas. Os barbitúricos não interrompem os movimentos de valsa senão em doses narcóticas. A resistência dos animais ao tóxico e à fadiga, mantendo-se em dança indefinidamente, às vezes durante muitos meses, permite utilizar este teste de maneira espectacular para o estudo das drogas com acção psicotrópica.

Outra técnica de estudo destas drogas é a da sua acção antagonista em relação aos métodos convulsionantes. Como é sabido, as drogas anti-epilépticas são estudadas já há diversos anos por métodos experimentais, os quais permitem criar no animal convulsões e verificar depois a acção anti-convulsiva dessas drogas. Estas convulsões podem ser produzidas pelo electrochoque, pelo metrazol (cardiazol), pela estricnina, e pela picrotoxina.

Em geral, o estudo do antiepilético dirige-se a todos estes tipos de convulsões visto que, como é sabido, as substâncias que as produzem actuam a níveis diversos. Assim, por exemplo, o electrochoque e o metrazol actuam sobre os centros corticais e sub-corticais. A estricnina actua sobre o cortex quando em aplicação local, e também sobre o eixo bulbo-espinhal quando administrada em injeccção. e a picrotoxina actua sobre os centros mesencefálicos. É assim possível dissociar a acção anti-epiléptica dum fármaco, estudando experimentalmente o seu efeito sobre os diversos tipos de convulsões provocadas por estes métodos.

A mesma técnica é empregada no estudo dos tranquilizantes e psicotrópicos. Muitas destas substâncias têm uma certa acção anti-epiléptica, outras como a clorpromazina, são susceptíveis pelo contrário de facilitar a acção dos epileptogénios.

O emprego no estudo das drogas psicotrópicas de ratos com convulsões espontâneas tem sido também feito em determinados laboratórios. Certas estirpes de ratinhos apresentam, espontaneamente, crises convulsivas audiogéneas desencadeadas por um ruido súbito e violento. Estas crises convulsivas podem ser provocadas experimentalmente, e estudado depois o efeito dos psicofármacos sobre eles. A clorpromazina, a reserpina e o meprobamato reduzem ou impedem totalmente o aparecimento das crises audiogéneas do ratinho.

Um outro teste muito interessante é o que foi estudado por Chance porque utiliza a particularidade de representar uma reacção, não individual, mas social dos animais. O teste baseia-se no facto da toxicidade da anfetamina para os animais ser modificada quando eles se encontram em grupo. A dose de anfetamina necessária para produzir a morte dum animal, quando ele se encontra isolado, é igual a 117 mg por quilo. Quando os ratinhos estão reunidos em grupos de 10 na mesma caixa, o valor encontrado é apenas de 14 mg por quilo. Estabelece-se um estado de excitação colectiva que parece ser o responsável pelo incremento da letalidade: os ratinhos morrem de medo. Assim, vê-se aparecer mesmo neste simples estudo toxicológico

a influência duma nova variável, a situação social, capaz de modificar poderosamente o resultado.

Burn e Holmes aplicaram esta descoberta aos testes das drogas tranquilizantes, procurando medir a actividade protectora que os tranquilizantes apresentam em face de tais agressões externas, quando administrados certo tempo antes de anfetamina. Os resultados obtidos mostraram a eficácia da reserpina e da clorpromazina as quais protegem os animais contra este pânico colectivo que lhes causa a morte. O meprobamato parece não ter qualquer acção.

Entretanto, na investigação dos autores referidos verificou-se que a associação de meprobamato e reserpina produzia uma potencialização muito mais protectora do que o efeito isolado da reserpina.

Testes de equilibrio e aprendizagem têm sido empregados por diversos farmacologistas, sobretudo por Boissier para o estudo dos tranquilizantes.. Marcha do animal sobre fio estendido, marcha do animal pendurado, etc., podem ser modificados pela acção dos tranquilizantes, os quais podem reduzir a capacidade de raciocínio e adaptação do animal à sua dificuldade motora.

Dos muitos testes experimentais usados na farmacodinamia das drogas frenotrópicas, citarei ainda alguns de particular importância.

Um grupo desses testes é o que diz respeito à acção dos fármacos sobre o comportamento instintivo dos animais. Determinadas formas do comportamento animal podem ser alteradas pelas drogas. É o que sucede, por exemplo, com a propriedade que têm as aranhas de tecerem as suas teias segundo certas formas geométricas. A administração de drogas frenotrópicas a estes insectos acarreta uma modificação da forma normal das teias.

Outro teste do mesmo género é o que usa a propriedade dos ratos de, quando encerrados num recinto de temperatura suficientemente baixa, desde que tenham materiais à sua disposição, começarem imediatamente a construir um ninho. Os animais tratados com doses suficientes de neuroplégicos não manifestam esta capacidade ou apenas a manifestam em grau muito reduzido, o que permite apreciar a actividade da droga já pela quantidade de material transportado pelos animais, já pela redução da velocidade com que acabam por construir o seu ninho.

Outro método empregado para avaliação das drogas psicotrópicas é o antagonismo destas drogas com outras substâncias capazes de produzirem perturbações psíquicas. Este antagonismo tem sido

avaliado para a mescalina, para a morfina e sobretudo para a dietilamida do ácido lisérgico. Essas substâncias, principalmente a última, são capazes de produzir no homem perturbações psíquicas, cujo quadro fenomenológico se aproxima, por vezes, da sintomatologia esquizofrénica. Também nos animais as drogas referidas são capazes de produzir alterações do comportamento, das quais resulta ser possível estudar um antagonismo entre tais perturbações experimentais e o efeito sedante e impeditivo das drogas psicoplégicas.

O método mais interessante para a avaliação da actividade nervosa das drogas é, porém, o que emprega as técnicas neurofisiológicas modernas de implantação de eléctrodos no sistema nervoso e registo dos potenciais eléctricos produzido por este.

Como é sabido, a electroencefalografia que foi inicialmente estudada para o homem, aplica-se para o animal de experiência sob a forma de eléctrodos implantados no córtex (electrocorticografia) ou nos órgãos subcorticais (electro-subcorticografia, talamografia), etc.

Os animais, que são sobretudo o coelho e o macaco, podem constituir preparações agudas ou crónicas, conforme os registos se fazem pouco tempo depois da implantação dos eléctrodos ou, pelo contrário, os eléctrodos são implantados com carácter definitivo, e as reacções estudadas depois a longo prazo, o que constitui o método mais frequente.

As reacções observadas no animal, isto é, as modificações dos traçados dos potenciais normais, são principalmente de três tipos. O primeiro é a resposta primária localizada: quando o animal é estimulado por um ruído ou por uma estimulação sensitiva numa pata, aparece uma resposta localizada na região cortical que corresponde ao órgão estimulado. O estudo das modificações desta reacção constitui uma das vias de investigação farmacodinâmica.

Outra resposta estudada pelos neurofisiologistas, é a alteração da reacção do despertar.

Uma descoberta de Bremer verificou que o animal quando o seu sistema nervoso era seccionado adiante do tronco cerebral, entre os tubérculos quadrigémos, permanecia num sono indefinido, apresentando imagens electrográficas de sincronização de sono profundo; e que, pelo contrário, quando essa secção se dava abaixo do bulbo raquidiano, o animal era susceptível de despertar, apresentava uma reacção de arousal.

Desde essa descoberta, uma série de investigações levadas a efeito por Magoun, Moruzzi, Dempsey e mais recentemente pela escola de

Moruzzi, de Pisa, veio mostrar que a responsabilidade dessa reacção do despertar, correspondia a um sistema de substância cinzenta existente ao longo de todo o tronco cerebral, correspondendo à substância reticular dos anatomistas do passado, o qual foi designado pelos neurofisiologistas como sistema reticular activador.

Para que se dê a reacção do despertar, conforme os neurofisiologistas referidos descobriram, necessário se torna que o sistema reticular activador permaneça intacto. A reacção do «arousal» ou de despertar corresponde portanto à acção dos estímulos sobre um sistema reticular activador intacto. Logo, as modificações desta reacção sob a acção dos frenofármacos em estudo, correspondem à acção farmacodinâmica de tais substâncias sobre os núcleos celulares situados no tronco cerebral e correspondendo ao sistema reticular activador.

Os detalhes da neurofisiologia do sistema reticular activador não podem ser aqui expressos, e os que por eles se interessem poderão procurar um resumo breve que fizemos num dos nossos trabalhos publicado há anos.

A terceira forma de resposta neurofisiológica que pode ser empregada para o estudo dos fármacos é a resposta de recrutamento ou *recruiting*, resultante duma outra formação nervosa, essencial para as funções do sistema nervoso, que é o sistema talâmico de projecção difusa. No tálamo, núcleo cinzento subcortical da maior importância, existem, como é sabido, centros de *rélayage* das estimulações sensitivas que vêm de todo o organismo. Estes estímulos sensitivos são transmitidos a certos núcleos do tálamo e deles para zonas específicas do córtex onde é possível registá-las e o sistema responsável pelo fenómeno é o sistema talâmico específico.

Verificaram os neurofisiologistas, porém, que a par deste sistema talâmico específico, existia uma outra porção do tálamo, chamada a zona interlaminar, que constituía por si um outro sistema diferente, cujas projecções não dependiam dum estímulo específico e não tinham projecção para uma área determinada. Foi a esta nova formação que Jasper chamou sistema talâmico de projecção difusa. A excitação deste sistema por um impulso eléctrico dá lugar a um fuso típico de adormecimento; a sua excitação por impulsos de baixa frequência, traz como resultado uma resposta típica, resposta de recrutamento, em fusos e difusa, na qual o estímulo recruta as diferenças de potencial que normalmente existem em determinadas zonas. Essa resposta é difusa, mas em todo o caso, predomina nas áreas sensitivo-motoras. Por fim,

a excitação a baixa frequência com impulsos amortecidos, dá lugar ao adormecimento do animal.

Subsiste hoje a dúvida se o sistema talâmico de projecção difusa e o sistema reticular activador serão na realidade antagonistas como à primeira vista poderia parecer. O que parece mais lógico aos neurofisiologistas actuais é admitir que ambos os sistemas, sistema talâmico de projecção difusa e sistema reticular activador, cooperam nessa actividade essencial do sistema nervoso que é a reacção do despertar. Se esta reacção compete essencialmente ao sistema reticular activador, a verdade é que o fenómeno de recrutamento, descoberto por Dempsey, tem importância fundamental também nos fenómenos de despertar e consequentemente nos de adormecer.

O estudo da acção dos fármacos sobre a reacção de recrutamento trouxe outro método de investigação dos efeitos neurofisiológicos de tais fármacos. No quadro junto, extraído dum trabalho de Boissier, apresentamos as acções que cada um dos tranquilizantes e frenotrópicos mais importantes têm sobre estas três formas de resposta eléctrica do sistema nervoso: resposta primária localizada, reacção de despertar e reacção de recrutamento.

#### QUADRO I

*Acção dos tranquilizantes sobre as respostas eléctricas cerebrais*

(Boissier)

| Droga         | Resposta primária | Reacção de recrutamento | Reacção de despertar |
|---------------|-------------------|-------------------------|----------------------|
| Clorpromazina | 0                 | (-)                     | -                    |
| Reserpina     | ?                 | 0                       | +                    |
| Procalmadiol  | 0                 | ?                       | -                    |
| Benactizina   | ?                 | 0                       | -                    |
| Azaciulonol   | ?                 | 0                       | 0+                   |
| Morfina       | ?                 | ?                       | -                    |
| Éter          | (-)               | -                       | -                    |
| Barbitúricos  | (-)               | +                       | -                    |

- = inibição parcial  
0 = acção nula

(-) = inibição completa  
+ = reforço da resposta

Nesta tentativa de apresentação de alguns métodos farmacodinâmicos para estudo das modernas drogas frenotrópicas, não tivemos

outra intenção que não fosse a de mostrar a complexidade desses métodos. O estudo dos psicofármacos modernos implica uma aparelhagem laboratorial extensíssima e um conhecimento da técnica e dos meandros da neurofarmacologia, da neurofisiologia e da farmacodinamia modernas muito vasto, da parte dos investigadores que a tais estudos se dedicam. Não tivemos a pretensão de referir todos os métodos, citámos os mais importantes mas deixámos entretanto por referir muitos outros que, em casos particulares, se revestem de grande interesse.

### ***Classificação das drogas frenotrópicas***

Diversas classificações têm sido propostas umas, pelos farmacologistas, baseadas na estrutura química das substâncias, outras no seu efeito medicamentoso, estas oriundas, como é natural, dos clínicos.

Não existe, actualmente, nenhuma classificação satisfatória das drogas psicotrópicas. Procuraremos, entretanto, deixar aqui indicadas algumas das principais classificações que podem ter interesse para orientar o espírito acerca dos efeitos farmacológicos das drogas. Assim Truit divide-as em:

1.º — Medicamentos utilizados nas reacções esquizofrénicas. Neste grupo compreendem-se os alcalóides da rauwolfia, os derivados da fenotiazina, e os derivados da difenilmetana (azacilonol).

2.º — Medicamentos utilizados nas reacções psiconeuróticas, no qual compreende os derivados diol: benactizina, hidroxizina, feniltoloxamina.

A classificação de Delay é a mais conhecida e talvez a mais adoptada universalmente. Delay classifica as drogas em: psicolépticas, psicoanalépticas e psicodislépticas. Nas drogas psicolépticas, substâncias que promovem sedação do sistema nervoso, inclui três grupos.

O primeiro, é o dos hipnóticos (barbitúricos, hidrato cloral, etc.); o segundo, o dos neurolépticos, com dois grupos principais, as fenotiazinas e os derivados da rauwolfia; o terceiro, o dos tranquilizantes, à cabeça dos quais vêm os derivados do procalmadiol, isto é o meprobamato.

No segundo capítulo inclui as drogas psicoanalépticas, estimulantes do sistema nervoso e, principalmente, do estado afectivo do indivíduo. Nessas drogas inclui os estimulantes puros, do grupo das anfetaminas e similares, e as drogas antidepressivas as quais se divi-

diram em dois grupos, primeiro os inibidores da monoaminoxidase (iproniazina, isocarboxazida, fenelzina, nialamida, etc.), e segundo os antidepressivos não inibidores da monoaminoxidase (amitriptilina e imipramina).

O último capítulo da classificação de Delay é constituído pelas drogas psicodislépticas, capazes de produzirem uma perturbação da actividade mental. São elas principalmente o cânhamo indiano, a mescalina, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e a psilocibina de recente aquisição.

A Organização Mundial de Saúde, pelo seu lado, confiou a um grupo de investigadores dos diferentes países a elaboração de uma classificação dos tranquilizantes. Esta classificação inclui 5 grupos:

- 1.º — Os tranquilizantes maiores — clorpromazina, reserpina;
- 2.º — Os tranquilizantes menores, de efeito muito menos marcado que os precedentes — hidroxizina, prometazina, etc.
- 3.º — Os tranquilizantes sedativos — que reduzem a actividade motora — meprobamato, etc.;
- 4.º — Os hipnosedativos, cuja acção hipnótica se junta aos efeitos precedentes — pentobarbital, álcool;
- 5.º — Os antiacetilcolínicos de acção central — benactizina.

Mencionarei ainda a classificação de Alexander, de base também clínica. Este autor propõe a divisão em 4 grupos:

- 1.º — Tranquilizantes usados sobretudo no tratamento da agitação e da hiperactividade — clorpromazina, reserpina;
- 2.º — Os relaxantes, de efeito inibidor menos marcado que os precedentes — procalmadiol;
- 3.º — Os atarácicos, sem acção hipnótica, reguladores do equilíbrio neuropsíquico — azaciclonoil;
- 4.º — Os antifóbicos — benactizina.

Cada uma destas classificações nos parece apresentar deficiências diversas. Por isso mesmo, no capítulo seguinte, encontrarão uma classificação sumária, que adoptamos simplesmente para efeito expositivo.

### ***Indicações e perigos dos tranquilizantes***

As notas que vão seguir-se resultam exclusivamente duma experiência pessoal assaz vasta, nelas sendo unicamente indicados os efeitos e inconvenientes que nós próprios observámos. A falta de menção de algum tranquilizante não significará que o consideremos menos útil, mas simplesmente que não tivemos ocasião de o ensaiar pessoal-

mente. Embora esta modesta revisão não tenha qualquer fim de propaganda farmacêutica, neste capítulo, como nos anteriores, juntaremos à citação do nome químico a indicação de uma ou duas especialidades comercializadas que lhe correspondem, sem o que, para a imensa maioria dos médicos, o nome químico apenas não teria significado.

Como é sabido, os tranquilizantes são úteis, dum modo geral, como medicações sintomatológicas, isto é, a sua acção não se dirige a uma determinada entidade mórbida do sistema nervoso, mas antes ao contróle dum certo número de sintomas, entre os quais avultam a agitação, a agressividade, a ansiedade, os sintomas hipercinéticos catatónicos, a actividade delirante, a tendência destrutiva, a excitação verbal, e accessòriamente a produtividade delirante e os erros psicosensoriais, isto é, as alucinações e as ilusões.

Essas drogas não têm qualquer acção específica, não são capazes, por exemplo, de aliviar a depressão, não modificam o estado fundamental da psicose esquizofrénica ou de qualquer outro tipo de doença mental. São, pois, medicações que devemos encarar como sintomáticas, embora muito úteis.

Com todas as drogas farmacêuticas, tão largamente usadas hoje na psiquiatria, há seguramente uma modificação do ambiente celular no qual decorrem os processos mentais. Para muitas destas drogas, modificações diversas do organismo, particularmente bioquímicas e até neuroanatómicas têm sido encontradas. Lembremos os estudos que nós próprios fizemos a propósito da imipramina e que outros autores confirmaram, e os levados a efeito pela escola francesa, acerca das lesões provocadas pela clorpromazina no sistema nervoso.

Há portanto, em certos casos, uma correlação entre a acção farmacodinâmica e sedes anatómicas ou lesões bioquímicas. O que nos falta, e esta consideração estende-se a toda a psicofarmacologia, é uma relação entre estes achados e os efeitos clínicos, facto que recentemente salientava Saunders e corresponde a uma nítida realidade.

Na exposição das indicações dos tranquilizantes, que se vai seguir, adoptaremos uma divisão grosseira, que é mais ou menos adaptada da classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde.

Assim, consideraremos no primeiro grupo os tranquilizantes maiores, nos quais incluiremos sobretudo a clorpromazina (largactil), a levopromazina (nozinan), a promazina (sparine), a reserpina e os seus sucedâneos.

O segundo grupo será constituído pelos tranquilizantes menores — prometazina (fenergan), perfenazina (trilafon), acepromazina (plegicil), tioridazina (meleril) trifluopromazina (vaspine), mepazina (pacatal), etc.

No terceiro grupo incluímos os tranquilizantes sedativos (que reduzem principalmente a actividade motora): meprobamato (ecuanil), benactizina (suavital) hidroxizina (atarax).

No quarto, finalmente, incluímos os tranquilizantes ansiolíticos (que reduzem principalmente a ansiedade) — benzodiazepene (librium), covatine.

### 1.º — *Tranquilizantes maiores*

Neste grupo figura o mais importante de todos os tranquilizantes e o primeiro em data, que é a clorpromazina — largactil. Trata-se, na realidade, do neuroléptico mais activo, a grande arma de que dispomos ainda hoje contra os estados de agitação. Dos três grandes métodos usados contra os doentes agitados, métodos estes que revolucionaram completamente a face dos hospitais psiquiátricos, terminando com os tristes pavilhões de agitados, foi o largactil o que mais útil se mostrou.

A terapêutica ocupacional e o electrochoque que constituíram os dois outros métodos, primeiros em data, trouxeram já uma profunda modificação das condições dos estabelecimentos de assistência psiquiátrica. O largactil porém foi a grande arma de que o psiquiatra passou a dispor para dominar todo o doente agitado, no início do seu tratamento ou nas fases de agitação de psicoses crónicas.

Actua sobre todas as formas de agitação ansiosa, maníaca ou delirante. É eficaz também na agitação dos alcoólicos onde o empregamos largamente, sem termos encontrado uma potencialização dos efeitos do álcool que nos tenha trazido resultados perigosos. É ainda o meio ideal de tratamento nas *sevrages* de toximaniacos; as enormes crises de ansiedade e perturbação neurovegetativa, que chegavam a a pôr em risco a vida desses doentes e a que assistíamos dantes, são completamente debeladas pela aplicação do largactil em doses altas.

Além disso, constitui a clorpromazina a base das curas de hibernação e de sono. As antigas curas de sono feitas com barbitúricos ou com misturas, como a mistura de Cloetta, que foi largamente usada

em vários países, envolvia riscos importantes, conduzindo, não raramente, o doente à morte. Desde que a cura de sono passou a ser feita à base dos neuroplégicos e muito particularmente da clorpromazina, associando-lhes outras substâncias, barbitúricos, etc., passou essa cura a ser facilmente manejável e a constituir uma das armas importantes da terapêutica psiquiátrica. Não só o largactil nesses casos pelo seu efeito neuroléptico é utilíssimo, como ainda potencializa eficazmente as outras substâncias empregadas, sobretudo os barbitúricos, permitindo reduzir sensivelmente as doses que seriam necessárias para uma cura de sono.

Acresce ainda que a clorpromazina se pode associar, facilmente com outras fenotiazinas ou com drogas similares, permitindo uma variedade de arsenal terapêutico que, além de estar muito na linha da polifarmácia tão da preferência actual dos médicos, constitui realmente uma arma eficaz contra determinados estados. O seu efeito rápido em injeção permite-nos igualmente controlar, em pouco tempo, os estados de agitação que anteriormente tão difíceis eram de debelar.

Assim o largactil é o neuroléptico por excelência em psiquiatria, não falando já das infinitas aplicações que encontra hoje em todos os campos da terapêutica, da cirurgia, da anestesiologia, quer como premedicação quer como droga anestésica e calmante.

As outras duas fenotiazinas que considerámos tranquilizantes maiores e a que faremos referência, são a levopromazina e a promazina. A levopromazina (nozinan) é o mais hipnogéneo e o mais hipotensor das fenotiazinas. Produz já de si um estado de sonolência bastante acentuado e causa também uma obtusão psíquica intensa, podendo chegar até um verdadeiro estado de torpor confusional. Além de fortemente hipotensora, produz uma astenia muscular muito acentuada. Estas características permitem-lhe ser utilíssima na agitação ansiosa, sobretudo nas suas formas mais violentas; associamo-la frequentemente, nas formas mais graves de melancolia, com os antidepressivos, quer com os inibidores da monoaminoxidase quer sobretudo com o trofanil ou o elavil, com resultados muito eficazes. Por via de regra só a empregamos em injeção em casos agudos extremos, visto que a hipotensão brusca que essa injeção produz pode trazer inconvenientes.

A promazina (sparine) é menos tóxica que qualquer das duas fenotiazinas maiores anteriormente citadas e possui, a nosso ver, uma acção muito útil de potencialização sobre os barbitúricos. Empregamos hoje largamente a associação da sparine com barbitúrico (tuinal,

nembutal ou seconal) a qual constitui uma das medicações hipnóticas e sedativas mais úteis de que dispomos. Também a facilidade da sua associação com a clorpromazina permite empregá-la nas curas de sono, adicionando estas duas fenotiazinas aos barbitúricos, com resultados, muito eficazes.

As fenotiazinas maiores têm também inconvenientes e manifestações tóxicas importantes. As mais ligeiras são as constituídas pela secra da boca e das mucosas, pela sede, às vezes por ligeiros edemas da face; a obtusão psíquica é outro dos inconvenientes que encontramos com frequência, importante sobretudo, como referimos noutro trabalho, quando se pretende aplicar a psicoterapia simultaneamente à farmacoterapia.

As reacções alérgicas cutâneas não são raras, sobretudo para a clorpromazina e para a levopromazina, e às vezes podem atingir intensidade muito grande. Os dois inconvenientes maiores são constituídos porém por uma icterícia que já observámos várias vezes, que nos nossos casos foi facilmente reversível com a supressão da droga, mas que tem causado mortes em observações alheias; e pelo síndrome motor tóxico que pode ser muito intenso quando empregamos doses altas destas fenotiazinas.

O síndrome motor é constituído, como é sabido, por um quadro similar do parkinsonico, constituído por rigidez, amímia, tremor fino, dificuldade da marcha e da fala. Em regra a supressão da droga acarreta, ao fim de certo tempo, o desaparecimento do síndrome, o qual pode também ser contrariado eficazmente com antiparkinsonicos. Temos empregado ultimamente, para este efeito, as injeções de aturbane que nos têm fornecido resultados úteis.

Uma outra perturbação motora que observámos várias vezes, é o aparecimento de espasmos tónicos extremamente dolorosos e espectaculares, quando suprimimos a droga no caso das curas de sono, ou quando reduzimos grandemente as suas doses em doentes que a tomaram muito tempo. Nestes casos aparecem por vezes torticolos espasmódicos extremamente dolorosos, espasmos faciais ou espasmos dos membros, que sobrevêm por crises tónicas durante as quais os doentes se sentem extremamente mal, ansiosos, gritando com dores, e que constituem na realidade um quadro impressionante. Também por via de regra desaparece, ao fim de alguns dias, e para esse quadro são úteis igualmente os relaxantes musculares e os antiparkinsonicos.

Por último, a agranulocitose que é citada por diversos autores não tem sido observada, felizmente, por nós.

O segundo grupo dos tranquilizantes maiores é constituído pelos derivados da rauwolfia. O alcalóide principal é, como se sabe, a reserpina (serpasil); muitos alcalóides secundários que têm sido encontrados pelos farmacologistas, não nos parece que tenham actividade suficiente para serem preferidos à reserpina. Trata-se de um tranquilizante de acção mais lenta que as fenotiazinas, produzindo embotamento idêntico ao daquelas. Está, como elas, indicado nos estados de agitação, sobretudo delirante, na agitação ansiosa e também na actividade alucinatória. Diversos inconvenientes muito importantes, porém, levam a pô-los num plano secundário e têm mesmo conduzido a um certo abandono do seu emprego. Um desses inconvenientes é o agravamento dos estados depressivos.

Os derivados da rauwolfia produzem sedação da ansiedade, mas agravam a depressão afectiva da maior parte dos doentes, estando pois contraindicados nos melancólicos. Outro inconveniente é a lentidão da sua acção, carecendo duma acumulação que leva vários dias a estabelecer-se; outro ainda são os seus sintomas tóxicos, bastante incómodos. O aparecimento precoce de congestão nasal, secura muito intensa da boca e congestão da face é um inconveniente de considerar; do mesmo modo, o aparecimento de hipercloridria e hipermotilidade gastro-intestinal, que leva a desaconselhar o emprego do serpasil em doentes portadores de úlcera gástrica ou de tal suspeitos; diversas hemorragias gástricas têm sido apontadas em casos similares.

Como manifestação tóxica, tal como as fenotiazinas, a reserpina produz também um síndrome motor tipo do parkinsonico, tão acentuado como o das fenotiazinas. Um último inconveniente ainda, que nos levou a abandonar na prática quase totalmente a reserpina como sedativo nos doentes mentais, foi a circunstância de que a associação da reserpina com o electrochoque pode conduzir a perigos graves, encontrando-se descritos na literatura vários casos de síncope respiratória mortal em doentes que estavam sendo tratados com reserpina, e que tiveram de urgência que fazer electrochoque.

Nós próprios, o único caso que perdemos numa síncope respiratória consecutiva ao electrochoque, deu-se num doente que estava sendo tratado com largas doses de reserpina. No início do tratamento pela reserpina, há quase uma dezena de anos, este perigo era desconhecido e deu lugar a alguns acidentes mortais.

A reserpina, produz, como é sabido, uma depleção, por mobilização, muito importante dos centros nervosos em serotonina (ou nas

catecolaminas suas predecessoras), e esta parece ser um mediador químico indispensável para o funcionamento dos núcleos situados no sistema reticular activador, em particular dos núcleos vegetativos respiratórios. Os doentes que foram alvo dessa depleção de serotonina produzida pela reserpina, parecem ser particularmente atreitos a graves síncope respiratórias quando surja uma dificuldade importante como a provocada pelo electrochoque. Devemos portanto excluir sistematicamente o uso de reserpina, em todos os doentes em quem se possa ter que fazer electrochoque.

## 2.º — *Tranquilizantes menores*

Neste grupo incluímos muitas drogas e todas elas têm as suas virtudes frenotrópicas. São dum modo geral, todas as drogas aqui incluídas, muito menos tóxicas do que as fenotiazinas maiores atrás referidas. São igualmente menos activas como tranquilizantes, mas podem ser excelentes quer pela sua acção sobre sintomas isolados, quer pela sua associação com as fenotiazinas a que chamámos maiores.

Enunciaremos, seriadamente, apenas algumas virtudes de cada um destas drogas e só daquelas de que temos alguma experiência<sup>1</sup>. A prometazina (fenergan) além da virtude de ter sido o ponto de partida para a descoberta ulterior de tantas drogas frenotrópicas tem a grande qualidade de ser o mais poderoso anti-histamínico incluído neste grupo. A sua associação com o largactil é muito útil, aproveitando e potencializando os efeitos tranquilizantes daquele. A droga em si própria tem também uma considerável acção tranquilizante e hipnogénea.

Perfenazina (trilafon) — Trata-se dum tranquilizante excelente, muito pouco tóxico; nunca tivemos ocasião de encontrar qualquer manifestação tóxica produzida pelo Trilafon. Tem uma acção tranquilizante moderada, quase desprovida de acção hipnogénea. Usamo-la, sobretudo, na associação com antidepressivos.

---

<sup>1</sup> Não temos experiência da trifluoperazina (stelazine) nem da tioproperazine (mageptil) que trabalhos estrangeiros julgam muito úteis nas psicoses esquizofrénicas.

Acepromazina (plegicil) — Trata-se duma droga que tem uma forte acção potencializadora sobretudo para os barbitúricos. Por isso mesmo é excelente nas curas de sono, onde pode ser empregada em largas doses. É bastante útil nos estados de agitação, sobretudo na excitação maníaca e nos estados confusionais.

Tioridazina (meleril) — De introdução recente, é muito pouco ou nada tóxica apenas sendo encontrados sintomas tóxicos insignificantes. Muito útil como tranquilizante e sedativo produzindo, não raramente, uma sonolência bastante acentuada.

Trifluopromazina (vaspin) — Muito útil sobretudo como antiemético. Quase todas as fenotiazinas têm certas propriedades antieméticas. Duas delas porém desenvolvem tal propriedade em proporção especial; uma delas é justamente a trifluopromazina. Actua sobre todos os tipos de vômito, sendo especialmente útil nos vômitos da gravidez. Além disso é bastante eficaz contra a ansiedade e sobretudo contra os reflexos de angústia condicionados, na qual os autores americanos consideram a vaspin uma droga muito útil. Dela temos uma experiência extremamente limitada.

A mepazina ou pacatal, colocamo-la a par do trilaфон como um excelente tranquilizante de acção tóxica insignificante, com uma acção antiansiosa bastante marcada. Pode ser associado com as drogas antidepressivas constituindo a sua associação ou a do trilaфон as que mais frequentemente empregamos no tratamento dos depressivos.

Proclorpromazina (stemetil) — É a outra droga de efeito antiemético seguro. Pode ser usada em todas as formas de vômito, e particularmente em todas as situações ansiosas desencadeantes do vômito. Pode ser empregada além disso nos estados de agitação psicomotora dos esquizofrénicos e nas agitações catatónicas onde parece ser particularmente útil. Produz sintomatologia tóxica, neuromuscular, por vezes espectacular, formada pelos espasmos tónicos a que atrás fizemos referência.

Ainda neste grupo dos tranquilizantes menores devemos incluir o haloperidol (serenelfi) substância frenotrópica de recente introdução na terapêutica, estudada sobretudo pelos autores belgas, e que tem indicação particular nos estados de excitação e, em especial, nas excitações maniformes. Temos verificado várias vezes a sua eficácia nos acessos maníacos, mas temos encontrado também numerosos sintomas tóxicos, sobretudo a formação relativamente precoce dum quadro de tipo parkinsonico.

### 3.º — *Tranquilizantes sedativos*

A mais importante das drogas deste grupo é sem contestação, o meprobamato, que é também simultaneamente o mais empregado dos tranquilizantes. Encontra-se divulgado no comércio com inúmeras designações de especialidades farmacêuticas; ecuanil, miltown, tranquil, mepavlon, da-paz, calmax, probamato, etc., constituem outros tantos dos nomes comerciais do meprobamato. É sem dúvida o mais manejável dos tranquilizantes, aquele que menos reacções tóxicas oferece e que mais largo campo de emprego encontrou. É o calmante da actividade motora e da ansiedade, menos tóxico, que até hoje se encontrou. Pode ser empregado em todos os tipos de agitação ou de ansiedade, e encontra particular indicação nas formas moderadas de ansiedade neurótica, tão frequentes na vida quotidiana. Daí a extraordinária divulgação que alcançou.

Além de sedativo da inquietação e da hiperactividade motora é, como a mefenezina de que deriva, um relaxante muscular apreciável. Esta propriedade justifica a sua associação com os corticosteróides, hoje tão frequente no tratamento de todas as afecções articulares ou musculares que se acompanham de contracturas musculares peristálticas e secundárias.

A sua acção sobre os reflexos condicionados é, como dissemos, muito escassa. Além disso, só tem propriedades hipnóticas em doses muito elevadas, o que o torna passível de emprego em doentes ambulatórios ou mesmo exercendo as suas actividades. Constitui ainda um eficaz potencializador de outras drogas, podendo ser associado com vantagem às fenotiazinas ou aos barbitúricos. Sem possuir uma acção propriamente específica sobre este ou aquele sintoma neurótico, o que não há dúvida é que o seu emprego reduz a actividade de certos destes sintomas. Estão neste caso as manifestações obsessivas e fóbicas, e os fenómenos de conversão da psiconeurose histérica. Também nos síndromas psicossomáticos encontra larga indicação, na sedação das manifestações vegetativas e viscerais de determinados estados ansiosos. O seu emprego no tratamento da úlcera gástrica, da colite ulcerosa ou outras afecções psicossomáticas é hoje uma aquisição estabelecida.

A sua acção antidepressiva é escassa. Entretanto tem-se verificado que a associação de meprobamato com benactizina (suavitol) possui uma manifesta acção sobre as depressões, principalmente sobre as formas reactivas ou neuróticas. Esta associação é largamente recomendada por Alexander e por outros psiquiatras americanos. A

vasta experiência que dela temos, permite-nos afirmar a sua real utilidade.

Também ainda um outro campo de emprego do meprobamato é a pediatria. Ao passo que as fenotiazinas, pela sua acção tóxica, devem ser evitadas nas crianças, o meprobamato tem sido empregado largamente em pedopsiquiatria e até na pediatria comum com evidentes vantagens, como sedante das crianças inquietas e agitadas, e em determinadas perturbações psicossomáticas ou neuróticas infantis.

As reacções tóxicas ao meprobamato são escassas, quase todas constituídas por fenómenos de hipersensibilidade: urticária, púrpura, pruridos, erupções máculo-papulosas e por vezes reacções articulares, com violentas artralguas. Essas manifestações tóxicas têm em geral importância assaz reduzida. Pelo contrário, constitui inconveniente sério no tratamento com meprobamato a possibilidade de habituação. Essa habituação é hoje cada vez mais frequente. Pequenos neuróticos, ansiosos que fazem a sua vida activa e comum, habituam-se a ingerir doses de meprobamato, que têm ulteriormente necessidade de aumentar para lhe sentirem o efeito. Tornaram-se por fim verdadeiros toximânicos do meprobamato. A desabituação desta toxifilia traz consigo reacções de *sévrage*, às vezes bastante importantes.

Outro tranquilizante sedativo que desempenha papel importante também, é a benactizina ou suavilil. Trata-se de uma substância sedativa que reduz fortemente a actividade motora. A sua estrutura química é bastante próxima da dos anestésicos locais. Além de diminuir a actividade motora, a benactizina tem a particularidade de atenuar a ansiedade e os fenómenos lóbicos e obsessivos da psiconeurose anancástica. É sobretudo como antifóbico que ela é mais empregada em psiquiatria.

Já fiz menção atrás à utilidade da sua associação com o meprobamato, como medicação antidepressiva. Uma larga experiência da benactizina permite-nos considerá-la como um sedativo particularmente útil nas diversas formas de neurose e sobretudo na psiconeurose obsessiva. A sua acção tóxica é do tipo das acções atropínicas, manifestando-se pois por sintomas idênticos aos desta. Um dos seus inconvenientes é a fugacidade da sua acção, a qual acarreta como consequência a necessidade de administrar frequentemente o medicamento, para conseguir obter um efeito contínuo.

Outro tranquilizante sedativo que encontrou larga divulgação é a hidroxizina ou atarax. Esta tem sido largamente empregada em todas as formas de excitações motoras ou afectivas nos estados

ansiosos e mais ou menos em todas as formas de neurose. Tem uma acção hipnótica muito moderada mas a sua associação com os hipnóticos proporciona resultados muito favoráveis, por potencializar estes. Diversas preparações comerciais se baseiam neste princípio. É, como os anteriores, sobretudo um sedativo da agitação motora tendo uma acção muito menos acentuada sobre o estado ansioso. Não tem qualquer acção antidepressiva. Tem porém acentuado efeito anti-histamínico, o que traz a sua indicação em todos os estados em que à reacção alérgica geral se associe uma situação de angústia.

É também bastante eficaz sobre os sintomas neuróticos de conversão, nos quais o seu emprego adjuvante da psicoterapia nos parece muito eficaz. Encontra ainda indicações idênticas às do meprobamato nas situações psicossomáticas acompanhadas de angústia, onde o seu efeito é bastante similar ao daquele. Tem, como o meprobamato, indicações em pedopsiquiatria por ser um sedativo eficaz da agitação motora e da ansiedade, sem acarretar manifestações tóxicas importantes. Só em doses altas a hidroxizina dá lugar a sintomas tóxicos apreciáveis.

Um último tranquilizante deste grupo, merecedor da nossa menção é o metilpentinol (oblivon), muito usado nos países nórdicos, e que, como os anteriores, é essencialmente um sedativo da hiperactividade motora e da ansiedade, praticamente desprovido de acções tóxicas nas doses medicamentosas. Como o meprobamato, o oblivon pode ser empregado como terapêutica permanente ou quase permanente nos estados ansiosos, fornecendo muitas vezes resultados utilísimos. Tem, ainda, segundo a nossa experiência, uma indicação pediátrica muito importante. O elixir de oblivon constitui um sedativo extremamente útil para os estados de inquietação e agitação ansiosa das crianças. A sua administração isolada ou associada a um barbitúrico para acalmar a agitação nocturna e os terrores nocturnos das crianças neuróticas, proporciona-nos resultados extremamente eficazes.

O quarto e último grupo a que pretendemos fazer referência é o dos:

#### 4 — *Tranquilizantes ansiolíticos*

Mencionaremos neste grupo, apenas duas substâncias cujo efeito ansiolítico excede acentuadamente a sua acção de tranquilizante motor. A primeira é a covatina cuja farmacodinamia foi estudada por Décourt e outros autores franceses; é um tioeter que, utilizado em

administração prolongada, reduz sensivelmente a ansiedade, os estados de tensão neurótica, e as manifestações gerais de nervosismo. Não actua pròpriamente sobre a agitação podendo até aumentá-la. Está contra-indicada nas agitações hipomaniacas ou maníacas e nas agitações dos esquizofrénicos crónicos, que é susceptível de aumentar em grau sensível. Reduz porém, muito eficazmente, quando em administração prolongada, a ansiedade menor dos neuróticos activos. Não é hipnogénea nem adrenolítica, e não tem efeito anti-histamínico nem relaxante. Pertence pois a um tipo totalmente diferente de tranquilizante, o qual actua quase exclusivamente sobre as formas ligeiras de angústia, a que Decourt chama hipersensibilidades mentais ou «reacções agapáticas». Tem, como alguns tranquilizantes do grupo anterior, o inconveniente de possuir uma fugacidade acentuada de acção, exigindo portanto um administração repetida.

O último tranquilizante a que farei referência, de aparição recente, é o librium, um derivado do benzodiazepene (clordiazepoxidol). Trata-se de uma substância com notáveis efeitos ansiolíticos. Nas doses terapêuticas, o librium produz muito escassa sonolência mas reduz muito sensivelmente a inquietação e hiperactividade motora, e sobretudo diminui a ansiedade dos neuróticos. Como substância ansiolítica, embora a nossa experiência seja recente, parece-nos a mais eficaz das que não produzem obtusão ou sonolência apreciável. Presta-se particularmente bem para os tratamentos ambulatorios de neuróticos, pode ser associada com êxito aos antidepressivos no tratamento das depressões neuróticas ou reactivas e mesmo das depressões endógenas; e é igualmente útil em aplicação pedopsiquiátrica. A circunstância de se tratar de um tranquilizante que não produz praticamente obtusão em doses terapêuticas, torna-o especialmente indicado nos casos em que a associação dum tranquilizante à psicoterapia se torne necessária.

Como noutro lugar tivemos ocasião de afirmar, a imensa maioria dos tranquilizantes, por produzirem um estado de obtusão e a correspondente menor acessibilidade e reactividade psíquica, não colaboram eficazmente com a psicoterapia, limitando até, de forma mais ou menos acentuada o seu emprego. Este inconveniente parece-nos não existir no librium, o qual por não produzir obtusão ou torpor, permite a intervenção psicoterápica em doentes nos quais a droga moderou prèviamente a ansiedade.

As notas — que pròpriamente se não poderão chamar breves ... — que precedem, procuraram dar uma ideia da importância actual do

capítulo dos psicofármacos, da sua derivação, ensaio e aplicação. Procurámos fundá-las sobretudo na nossa experiência, no que vimos fazer (no capítulo de ensaio farmacodinâmico) e no que resultou, na aplicação terapêutica, da nossa experiência pessoal, vasta, e do muito que, como todos os psiquiatras, lemos sobre o assunto. Evitámos referências a doses.

Destinando-se este artigo a divulgação entre os práticos, é de aconselhar cingir-se às doses indicadas pelas próprias casas produtoras das drogas. Ultrapassam os psiquiatras muitas vezes, nas curas de hibernação ou de sono, as doses referidas, entrando largamente no campo das doses tóxicas. Para o fazer, necessário se torna não só experiência, como condições locais de observação e tratamento dos doentes, em geral ambiente hospitalar. Por isso achámos preferível evitar referências às largas dosagens, que só poderiam induzir o médico em caminho perigoso.

Por último, desejamos repetir a afirmação de que muitas drogas de que não falámos, nos merecem consideração igual aos equivalentes que referimos. A memória do médico adopta, por um mecanismo psicológico de simplificação, este ou aquele produto, e é sobre ele que adquire experiência. A tal prática, de que resultam preferências quantas vezes injustas, se não conseguiu eximir o autor destas linhas.



## PSICOTERAPIA E PSICOFARMACOLOGIA\*

Prof. Diogo Furtado\*\*

Não é, naturalmente, tarefa fácil estudar as relações entre psicoterapia e psicofarmacologia, tendo em consideração que se trata de dois aspectos extremos e opostos da terapêutica psiquiátrica. A apreciação destas relações será ainda, em grande parte, o resultado da atitude teórica do investigador, conforme este seja um psicoterapeuta ou um psiquiatra de formação médica.

Com efeito, tentar estabelecer relações entre uma terapêutica que recorre apenas à palavra e à pragmática, tendo como finalidade criar certos laços resolutivos entre o terapeuta e o seu doente, e uma outra terapêutica que emprega, sobretudo, o acto médico de «prescrever» um medicamento, procurando um resultado nas reacções bioquímicas entre a droga e o organismo — é uma tentativa lógica para o autor destas linhas, mas pode muito bem parecer uma heresia aos olhos dum psicanalista ortodoxo.

A atitude do psiquiatra, a sua posição pessoal no que diz respeito à farmacoterapia, tem aliás uma enorme influência nos resultados por ele obtidos. Este facto, já salientado por Feldman, foi retomado recentemente por Haefner e colaboradores e por Klerman e colaboradores e nós próprios o verificámos pessoalmente: os resultados conse-

---

\* Comunicação apresentada ao Congresso Internacional de Psicoterapia (Viena, Agosto de 1961).

\*\* Professor agregado de psiquiatria da Faculdade de Medicina de Lisboa, Director do Hospital Militar Principal e da Casa de Saúde de Carnaxide.

guidos com drogas são tanto mais favoráveis quanto maior for a fé e o entusiasmo que o médico deposita nesta forma de tratamento.

A apreciação destes resultados está eivada de muita dificuldade. Uma nova técnica foi considerada a certa altura duma precisão quase matemática, utilizando grupos testemunhas, emprego de placebos, a prova dita *double blind*, etc.; todavia a experiência tem-nos mostrado que até estes resultados são muitas vezes contraditórios, *have their pitfalls and are of limited significance when it comes to choosing the individual patient for treatment with these drugs* (Fr. Ayd). Assim, a apreciação individual do psiquiatra, apesar dos seus pontos fracos, possui talvez mais valor que a pretensa avaliação matemática dos resultados psicofarmacológicos.

Nesta breve comunicação, é nosso propósito abordar apenas alguns aspectos da relação entre a psicoterapia e a psicofarmacologia. Todavia há uma restrição a fazer: não trataremos das possíveis relações das drogas com a psicanálise. Ainda que o próprio Freud tenha escrito em 1917 que a decadência da libido do ego, característica das depressões, era, em certos casos, devida a toxinas, e que em certos casos o sucesso do tratamento dependia da administração de agentes químicos susceptíveis de neutralizar estas toxinas; e mesmo que certos psicanalistas (Masermann, e muito recentemente Azima por exemplo) se mostrem inclinados ao uso de certas drogas como adjuvantes da psicanálise, a imensa maioria daqueles com quem temos trocado impressões a este respeito, repudiam tal prática. Para estes, o emprego adjuvante duma droga quebra a transferência em curso e dá ao doente uma prova de incapacidade do médico. Não sendo psicanalista, e tendo em consideração a posição muito especial da psicanálise no âmbito da psicoterapia, preferimos uma atitude abstencionista nesta discussão.

Vamos, pois, estudar com a rapidez que nos é imposta, a ajuda que podem proporcionar à psicoterapia as drogas antidepressivas (psicoanalépticos ou *psychoenergizers*), os tranquilizantes (ou psico-lépticos) e outras drogas de repercussão psicológica; por fim procuraremos dar um resumo dos efeitos extrafarmacológicos das drogas, isto é, da outra face do problema, o papel que as reacções da psique perante o simples acto de administrar um medicamento, desempenham no sentido de ajudar o efeito do mesmo medicamento.

Acentuemos pois novamente que quando falamos de psicoterapia queremos significar os métodos directos da psicoterapia, mesmo os

métodos de grupo, mas nunca a clássica psicanálise individual, com o seu divã e a sua longa duração ...

Existe ainda um outro ponto que queremos assinalar: esta comunicação é fundada numa vasta experiência pessoal, cujos resultados quiçá nem sempre estarão de acordo com as opiniões defendidas por muitos psiquiatras. Todavia, são os resultados da nossa experiência que preferiremos apresentar.

### 1) *Psicoterapia e drogas antidepressivas*

Como é bem sabido, existem, na actualidade, dois grupos principais de drogas antidepressivas ou psicoanalépticas:

- a) os inibidores da monoaminoxidase (M. A. O.);
- b) e duas outras drogas — imipramina e amitriptilina — desprovidas daquela acção.

Actualmente, os inibidores da MAO constituem um grupo, aliás numeroso, de drogas muito activas, possuindo, porém, muitos inconvenientes. Algumas, entre as quais a iproniazida, são drogas de acção hepatotóxica evidente e produzem impotência genésica, comportando igualmente uma acção tóxica sobre a hematopoiese. Também quase todas potencializam o efeito farmacológico de outras drogas, tais como os opiáceos, os barbitúricos, os fármacos atropínicos, os corticosteroídes, etc., o que, numa época em que prevalece a tendência para as prescrições complexas, não está isento de perigos; os inibidores da MAO sensibilizam ainda o organismo à libertação de histamina e aos anestésicos locais.

Este somatório de inconvenientes levou-nos a abandonar quase por completo as primeiras drogas deste grupo e a fixar-nos apenas nas duas últimas, a isocarboxasida (Marplan) e a fenelzina (Nardil) que se têm mostrado com menos inconvenientes.

Estas drogas produzem uma mudança do humor no sentido da euforia, um aumento da actividade motora, por vezes mesmo com tendência ao *acting-out*, uma melhoria do contacto pessoal com o ambiente, melhoria do sono e do apetite.

Estas acções psicoanalépticas exercem-se sobre todas as formas de depressão e observam-se até no indivíduo não deprimido; são provavelmente o resultado da inibição da MAO, que é o enzima responsável pela destruição da serotonina e da noradrenalina. Estas substâncias desempenham um papel muito importante como media-

dores químicos, sobretudo ao nível do sistema reticular activador do tronco cerebral, e controlam, possivelmente, a pulsação da oligodendroglia, responsável pela oxigenação e nutrição das células nervosas.

A inibição da MAO conduz, portanto, a um aumento de oxigenação e da nutrição das células ganglionares.

O efeito farmacológico das duas drogas em causa, torna-as meios adjuvantes poderosos da psicoterapia aplicada aos doentes. A tendência para a euforia e para a actividade torna os doentes mais acessíveis ao diálogo psicoterapêutico, embora esta acessibilidade seja muitas vezes acompanhada dum certa labilidade que dificulta a fixação dos resultados obtidos.

As duas drogas mencionadas, de efeitos psicoenergéticos quase iguais, têm uma acção potencializadora muito reduzida, o que permite a sua associação com tranquilizantes ou barbitúricos. Podem ser prescritas, conforme os casos, pois o Marplan tem uma certa acção hipotensiva, ao passo que o Nardil, pelo contrário, provoca uma moderada subida da tensão arterial.

As drogas do segundo grupo, têm uma farmacologia muito diferente — não produzem aumento da serotonina nem possuem acção potencializadora sobre as drogas referidas a propósito dos inibidores da MAO, o que permite associá-las livremente a outras terapêuticas, tais como os tranquilizantes ou os barbitúricos. Os efeitos da sensibilização, de que já falámos, não existem; estas drogas, de forma diferente do que sucede com os inibidores da MAO, têm um efeito cumulativo muito reduzido, o que torna possível o rápido desaparecimento dos efeitos tóxicos a seguir à supressão da droga. Estes efeitos, sendo também frequentes, são muito menos graves com este grupo que com o anterior.

A imipramina (Tofranil) e a amitriptilina (Elavil) são as duas drogas que fazem parte deste grupo. Já escrevemos sobre o primeiro e possuímos agora uma apreciável experiência do Elavil. O Tofranil possui uma importante acção antidepressiva que se verifica, especialmente, nas depressões endógenas. Esta acção é muito reduzida nas depressões reaccionais ou neuróticas e (contrariamente aos inibidores da MAO) é nula no indivíduo normal.

A nossa experiência coincide com as observações de Azima que sistematizou muito bem os efeitos psicológicos da droga. Ela provoca uma mudança no humor depressivo, na «tristeza vital», que atinge o humor normal. Os sentimentos de culpabilidade diminuem, e as relações objectais, de interiorizadas tornam-se exteriorizadas. Desde

modo, as tendências agressivas mudam de direcção, do interior para o exterior, e as tendências libidinais passam por uma fase de reorganização secundária. Nos casos em que o medicamento actua (na nossa experiência, não atingem os 50 %) trata-se pois dum verdadeiro mecanismo de cura da depressão porquanto há correcção da interiorização dos impulsos hostis e suas consequências.

O que escrevemos a propósito da imipramina é válido para a amitriptilina (Elavil). A sua acção é, quanto a nós, muito semelhante à do Tofranil e sob este ponto de vista, estamos de acordo com Feldman que considera equivalentes os resultados das duas drogas. Parece-nos, porém, que tendo o mesmo efeito sobre a depressão endógena, o Elavil possui um espectro um pouco mais amplo que o Tofranil, pois que exerce uma acção mais acentuada que este sobre os tipos de depressão não endógena, nomeadamente, neuróticos, reaccionais, secundários ou transicionais, de acordo com a classificação por nós proposta.

É muito importante o papel destas drogas no confronto com a psicoterapia.

A redução da depressão vital e dos sentimentos de culpabilidade e auto-acusação, a diminuição da inibição das diversas funções físicas e psíquicas, que fazem parte da acção farmacológica destas drogas, torna possível a intervenção da psicoterapia, muitas vezes até então impossível. Quando estas drogas dispõem do tempo suficiente para exercer o seu efeito (são necessários 12 a 15 dias de tratamento para se evidenciar um resultado apreciável), este efeito — redução da tensão interna, da culpabilidade e da hostilidade — é semelhante ao do electrochoque com a vantagem de não produzir, como este, um certo grau de obtusão que torna difícil a acessibilidade à psicoterapia.

Psicofarmacologia e psicoterapia devem pois estar associadas no tratamento da depressão, fazendo parte dum programa de conjunto e ajudando-se mutuamente.

Um outro grupo de medicamentos que se empregam, por vezes, no tratamento das depressões pode, também, possuir interesse em psicoterapia. Trata-se das aminas estimulantes. A injeção endovenosa destas substâncias provoca uma libertação dos processos psíquicos, com extrema loquacidade, incontinência emocional, etc., que nos pode ser útil para o início ou o recomeço duma psicoterapia que esbarra com um estado inibitório muito acentuado. Com esta finalidade temos utilizado o metilfenidato (Ritalin) com resultado e sem inconvenientes. O seu interesse psicoterápico tem sido reconhecido por vários autores.

## 2) — *Tranquilizantes e Psicoterapia*

Foram os tranquilizantes que deram origem à extraordinária voga da psicofarmacologia na qual, pela primeira vez, se estudou não a acção duma droga sobre um determinado tecido ou aparelho, mas sim o seu efeito sobre a totalidade do organismo e o seu comportamento.

Seria impossível fazer aqui uma revisão do auxílio que os tranquilizantes proporcionam à psicoterapia, dada a extrema diversidade e amplitude de acção dos tranquilizantes, desde os derivados da rauwolfia e fenotiazina até aos atarácicos e ao recente Librium.

Todavia farei notar que esta contribuição não é muito grande. Se é verdade que os tranquilizantes reduzem a ansiedade numa proporção, de resto, muito variável, eles produzem, ao mesmo tempo, um estado de sonolência, uma quebra da iniciativa psíquica e somática, uma indiferença afectiva e mesmo um certo grau de obtusão que são incompatíveis com o estabelecimento das relações de compreensão indispensáveis ao sucesso da psicoterapia. Na impossibilidade de discutir aqui o papel de cada tranquilizante, limitar-me-ei a referir que, na minha experiência, quanto mais um tranquilizante é eficaz, contra a ansiedade e a agitação, tanto menos torna os doentes acessíveis à psicoterapia. Todavia deparamos com uma excepção importante no Librium, derivado do benzodiazepeno, que é um eficaz ansiolítico, reduzindo a ansiedade e a sensação física da agonia, mas atenuando-as com pouca ou nenhuma sonolência e sem provocar a indiferença afectiva e a obtusão que dificultam a psicoterapia nas doses úteis de fenotiazinas.

Possuímos já uma longa experiência do Librium e, segundo a nossa opinião, nas doses moderadas ou médias (30 a 100 mg) fornece um apreciável auxílio à psicoterapia, reduzindo a agonia e a barragem que ela provoca, sem atingir a capacidade de reflexão e as potencialidades afectivas indispensáveis a uma penetração psicoterápica.

Todavia, se o auxílio dos tranquilizantes à psicoterapia não me parece ser muito grande, devo contudo fazer duas restrições a esta opinião. A primeira depende da personalidade do doente: o que pode ser verdadeiro para a generalidade dos doentes encontra, frequentemente, excepções individuais. Certos doentes, na verdade, mostram-se muito mais susceptíveis quando se encontram sob o efeito de neurolépticos.

A segunda restrição está em relação com o factor cronológico. Quando a ansiedade do doente se atenua e nós podemos reduzir a

dose tranquilizante a um nível mais baixo, o próprio facto de estar menos ansioso torna o doente muito mais acessível à psicoterapia.

3) — *O papel dos factores extrafarmacológicos na aplicação das drogas em psiquiatria.*

Trata-se aqui de um novo capítulo, muito interessante, visto que todos os dias nos convencemos mais de que existe uma percentagem de melhoria comum a todas as drogas a qual resulta do simples facto do «receitar um medicamento». A administração duma substância inerte, o acto singular de prescrever, comporta já um elevado coeficiente de melhoria; é o efeito placebo ao qual Beecher atribuiu 35,2 %  $\pm$  2,2 % dos resultados favoráveis obtidos. O valor de símbolo mágico que a droga representa para o doente, é a explicação deste efeito placebo. A atitude do médico e a personalidade do doente intervêm de forma apreciável no resultado terapêutico. A fé que o médico deposita na droga, a sua crença nas suas possibilidades curativas, colaboram, sem dúvida, na melhoria dos resultados obtidos. O clima de confiança deste modo criado, vai influir muito no doente, preparando as condições básicas para a eficácia do tratamento que, mesmo nos doentes somáticos, não é exclusivamente sugestiva. Já fizemos referência às investigações de vários autores que bem mostraram que os resultados terapêuticos obtidos pelo médico que crê nas acções farmacológicas duma determinada droga, são muito superiores aos conseguidos por um médico que não acredita nelas. Aqui deve residir a explicação da diversidade de resultados que muitas vezes se verificam. Aliás a observação já muito antiga que o medicamento atinge o máximo da sua eficácia enquanto representa uma novidade, faz parte do mesmo ciclo de factos.

Igualmente, a própria via de administração pode ter um valor simbólico. O facto duma determinada droga dar excelente resultado por via oral e resultado negativo quando tomada por outra via, não tem, muitas vezes, outra explicação que não seja a satisfação duma oralidade latente do doente.

Da parte deste, existe, também, uma série de factores que condicionam o efeito curativo. A própria personalidade do doente, o seu desejo real de se curar e as suas possibilidades psicológicas, criam as condições para um efeito favorável da droga; igualmente actuam o seu nível cultural, a ambiência familiar e social e a natureza dos

seus problemas, os quais podem representar outros tantos factores que condicionam, em grande parte, o sucesso da farmacoterapia.

O fenómeno psicofarmacológico necessita, portanto, de ser investigado com maior profundidade e sob um critério fundamentalmente dinâmico (Knobel). O valor da droga como símbolo objectal, a importância do contacto do médico com o doente, a presença do acto mágico «de dar um remédio», são elementos dinâmicos que reforçam a acção terapêutica das drogas. Pelo contrário, certas atitudes contra-transferenciais (efeito antidroga) que fazem parte do fenómeno descrito por Freud como reacção terapêutica negativa, devem estar, certamente, na base de tantos insucessos incompreensíveis e desagradáveis.

Podemos, pois, concluir que se as drogas, muitas vezes, podem participar na psicoterapia, os mecanismos psicodinâmicos que rodeiam todo o acto terapêutico praticado pelo médico dão, por seu lado, um apoio apreciável a toda a farmacoterapia das perturbações psíquicas.

## RESUMO TERAPÊUTICO: TRANQUILIZANTES\*

### I — DERIVADOS DA FENOTIAZINA

#### *Introdução*

O primeiro derivado da fenotiazina usado em Medicina foi a prometazina (Phenergan) um potente anti-histamínico de longa duração. Muito cedo se verificou possuir efeitos imprevisíveis sobre o sistema nervoso central, tais como sedação sem verdadeira hipnose e potenciador dos depressores do sistema nervoso central. Estas propriedades pouco usuais conduziram à investigação e preparação de muitos medicamentos pertencentes a esta classe das fenotiazinas. Em 1952 foi introduzida na medicina a clorpromazina, o primeiro preparado desta série mais potente e versátil. Desde então, já foram introduzidos na prática clínica mais 10 derivados de fenotiazina possuindo acção essencialmente calmante e tranquilizante.

Muitos outros derivados estão a ser activamente sujeitos à investigação. Os derivados da fenotiazina e da reserpina são considerados os tranquilizantes mais importantes — grandes tranquilizantes — pois muitos deles estão especificamente indicados no tratamento de psicoses ... em contraste com os tranquilizantes menos importantes — pequenos tranquilizantes —, tais como os derivados do difenilmetano e do propanodiol que estão indicados, principalmente, no tratamento dos estados de tensão e ansiedade, transitórios e de mediana gravidade.

Os derivados da fenotiazina variam muito no que diz respeito à sua actividade tranquilizante com particularidades químicas as quais

---

\* American Practitioner and Digest of Treatment, volume 12, n.ºs 1, 2, 3, 4 e 5 de 1961.

influem no seu valor terapêutico, tais como: número de carbonos na cadeia lateral; pertencem ao subgrupo do metilo (menos potente); pertencerem ao outro subgrupo mais potente da piperazina. Deste modo a trifluoperazina, perfenazina, tiopropazato, proclorpromazina e flufenazina, derivados da cadeia piperazina, são considerados os derivados mais potentes, em comparação com os derivados menos potentes — promazina, clorpromazina, triflupromazina e mepazina. As substâncias mais potentes, de maior utilidade no tratamento das graves perturbações psicóticas, são frequentemente administradas a doentes hospitalizados. Actuam mais rapidamente do que os compostos da rauwolfia e são mais seguros. Produzem pouca ou nenhuma habituação e, deste modo, são similares dos derivados da rauwolfia mas diferentes do meprobamato.

O tipo e frequência dos efeitos secundários verificados com o emprego das fenotiazinas, variam muito com o indivíduo. De acordo com certos investigadores, estes efeitos observam-se 2 a 10 vezes mais nas mulheres que nos homens. Os sintomas extrapiramidais podem aparecer tanto nas crianças como nos adultos e são reversíveis, quando se reduz a dose ou se suspende a droga ou se administram agentes antiparkinsonianos.

Embora a agranulocitose, icterícia ou sintomas extra-piramidais não tenham constituído problema grave ou não tenham sido observados com o uso de alguns dos novos derivados, a própria estrutura da fenotiazina deve manter os médicos no estado de alerta no sentido destas complicações.

#### **Nomenclaturas e marcas**

- Proclorperazina* — Compazine
- Clorpromazina* — Thorazine
- Trifluoperazina* — Stelazine
- Promazina* — Sparine
- Perfenazina* — Trilafon
- Metoxipromazina* — Tentone
- Teoridazina* — Mellaril
- Tiopropazato* — Dartal
- Triflupromazina* — Vasprin
- Mepazina* — Pacatal
- Flufenazina* — Prolixin, Permitil

Há um conjunto de derivados da fenotiazina que, não sendo utilizados pròpriamente como tranquilizantes, são aqui apontados pelas suas propriedades farmacológicas semelhantes:

*Prometazina* (isómero da promazina) — Phenergan  
*Pipamazina* — Mornidina (como produto antiemético)  
*Trimeprazina* — Temaril (preparado antipruriginoso)  
*Etopropazina* — *Parsidol* (preparado antiparkinsoniano)

### **Acção**

Estas drogas deprimem os sistemas nervoso central e simpático, deprimindo ainda o sistema reticular activador e a função simpática do hipotálamo. Com as doses normais não costumam resultar alterações do electroencefalograma, embora ocasionalmente possam ocorrer.

Potenciam a acção de outros depressores do sistema nervoso central, tais como — morfina e outras drogas narcóticas, barbitúricos e outros sedativos e analgésicos. As células nervosas tornam-se mais sensíveis à acção destas drogas quando, prèviamente, se encontram sujeitas à acção do tranquilizante. Por esse motivo, se afirma tratar-se duma acção directa e não duma interferência no metabolismo e eliminação do narcótico ou sedativo.

Existe uma acção hipotensora, especialmente evidente com a clorpromazina.

Estes derivados da fenotiazina possuem ainda acção antiespasmódica, acção hipotérmica, acção anti-histamínica, acção antiemética (por depressão da área medular químio-reactiva do vómito) e acção antipruriginosa (efeito central indirecto).

Estes derivados são antagonistas de: epinefrina, acetilcolina e histamina.

Estimulam frequentemente o apetite.

Podem produzir ginecomastia e lactação.

Certos derivados da fenotiazina interferem com alguns exames laboratoriais, tais como as reacções da gravidez (rãs) e alguns métodos de pesquisa de pigmentos biliares na urina.

As urinas concentradas de doentes não grávidas que recebem clorpromazina ou promazina podem produzir falsas reacções positivas da gravidez. Também, podem ser falsamente positivas as provas de

Ehrlich, Ictotest e Gmelin, nos doentes que estejam a tomar clorpromazina.

### **Indicações**

Ansiedade, tensão e agitação.

Perturbações psicóticas: reacções esquizofrénicas, especialmente do tipo agudo paranoico ou catatónico; depressões maníaco-depressivas; não havendo agitação deve evitar-se o tranquilizante nas depressões, psicoses tóxicas, psicose senil, psicose aterosclerótica, agitação psicomotora. O tranquilizante reduz a agitação psicomotora, excitação, agressividade e destruição. Igualmente desaparecem as alucinações e delírio, ao mesmo tempo que se obtém um efeito calmante.

Náuseas e vómitos relacionados com as seguintes situações: anestesia e cirurgia, vómitos matinais do 1.º trimestre da gravidez, hipermese gravídica, de preferência antes do aparecimento de lesões hepáticas, na terapêutica medicamentosa (antibióticos, narcóticos, stilboestrol, digitálicos); terapêutica pelo gás-mostarda, doença das radiações, infecções agudas, incluindo a gastroenterite, urémia, carcinomatose, colecistite e alcoolismo. Sem indicação para o enjoo.

Esforço emocional relacionado com lesões somáticas, tais como: perturbações gastrointestinais incluindo a úlcera péptica e a colite; perturbações cardiovasculares, incluindo a hipertensão, menopausa, tensão premenstrual, artrite, asma brônquica, cancro, tuberculose, neurodermatite e cefaleia.

#### *Status asthmaticus*

*Alcoolismo*: com a finalidade de reduzir a tensão e ansiedade, reduzir a náusea e o vômito, aumentar o apetite, permitir o sono e controlar o *delirium tremens*. Utilizar a droga com cuidado no alcoolismo crónico, pelo perigo de potenciar o próprio alcoolismo.

Sintoma de supressão dos narcóticos, a fim de dominar a inquietação e agitação.

Redução das necessidades de outras drogas, isto é, a potenciação permite reduzir as doses de hipnóticos, sedativos, analgésicos e anestésicos locais ou gerais.

Perturbações do comportamento, tanto da juventude como da velhice, particularmente na presença de superactividade e agitação.

Nos casos de neoplasias em adiantado estado de evolução, para tentar reduzir a quantidade de narcóticos exigidos para combater a dor, a ansiedade e tensão nervosa, bem como para dominar a náusea e o vômito.

Soluços refractários à acção de outra terapêutica

Prurido como o da neurodermatite

Vertigem como no síndrome de Menière

Certas reacções alérgicas.

### **Efeitos secundários**

*Síndrome extrapiramidal* — Semelhante ao parkinsonismo ou tipo distónico. Este síndrome é reversível e é constituído pelos seguintes sinais e sintomas: espasmo dos músculos do pescoço, espasmo carpopedal, músculo-espasmo da face e ombro, rigidez dos músculos extensores da coluna, trismo e disfagia, tremor, alterações da marcha, sialorreia.

*Hipotensão ortostática* — Que pode resultar em trombose periférica ou central (trombose cerebral).

*Foto-sensibilidade*

*Icterícia obstrutiva* — Que geralmente só aparece depois de uma semana de tratamento. Tem início brusco com febre, ligeiras dores abdominais, incluindo náusea e vômito e mudança dos hábitos intestinais. Normalmente esta situação dura cerca de 3 semanas.

*Agranulocitose* — Aparece quase exclusivamente na mulher entre a 4.<sup>a</sup> e a 10.<sup>a</sup> semanas de tratamento.

Agravamento da depressão preexistente.

*Reacções alérgicas da pele* — Urticária e dermatite de contacto.

*Síndrome gripal* — Predomínio da icterícia.

*Convulsões*

*Taquicardia ou bradicardia*

*Engorgitamento dos seios e secreção* — Podendo aparecer alterações no ciclo menstrual.

*Sonolência e letargia.*

Outros sinais relacionados com o seu efeito sobre o sistema nervoso autónomo: secura da boca, congestão nasal, obstipação, miose, midríase.

*Alterações da temperatura do corpo* — Podendo dar subida ou descida, sempre ligeiras.

*Sonhos* — Emocionalmente intensos e vividos e que podem ocorrer com muita frequência.

*Estimulação* — Caracterizada por irrequietação e dificuldade em dormir; geralmente passageira, desaparecendo espontaneamente.

Podem aparecer outras perturbações como polaquíuria e redução da libido.

### **Contra-indicações e cuidados**

Os derivados da fenotiazina estão contra-indicados ou devem ser utilizados com cautela, nos seguintes casos:

Nas situações de comatose ou grande depressão do sistema nervoso central, devidas a álcool, barbitúricos ou opiáceos.

Grandes doses de narcóticos ou barbitúricos.

Leucopénia ou qualquer manifestação de deficiência da medula óssea.

Doença cardiovascular, na qual seja perigosa qualquer rápida ou acentuada queda da tensão arterial: doença das coronárias, arterioesclerose cerebral ou hipertensão grave.

Lesão hepática ou história de icterícia, pois estas drogas são metabolizadas principalmente no fígado. Em virtude dos derivados da fenotiazina possuírem propriedades epileptogéneas, não devem ser dadas a doentes em cuja anamnese haja referência a pre-eclâmpsia, epilepsia, convulsões, traumatismo craniano, hipertensão grave.

Depressão endógena.

História de reacção tóxica aos derivados de fenotiazinas são ainda aconselháveis as seguintes precauções:

Hemograma frequente.

Análise de urina para pesquisa de bilirrubinogéneo e bÍlis.

Utilizar sempre as mais pequenas doses eficazes. Deve-se sempre pensar que os tranquilizantes podem mascarar os sinais de reacção tóxica a qualquer outra droga ou a sintomatologia duma obstrução intestinal ou tumor cerebral, em virtude do seu efeito antiemético.

Os indivíduos sujeitos aos tranquilizantes devem sempre ser advertidos do perigo que representa o acto de guiar um automóvel ou outra actividade semelhante, porquanto podem ser acometidos de sonolência ou qualquer tontura ou desmaio, estas devidas ao efeito hipotensor daquelas drogas.

Reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas.

Evitar uma excessiva exposição aos raios solares para prevenir as manifestações de foto-sensibilidade.

### **Tratamento dos efeitos secundários ou dose exagerada**

Não existe nenhum antídoto capaz de neutralizar os diversos efeitos dos tranquilizantes e por isso se tem de recorrer a uma terapêutica sintomática ou reduzir ou suspender a droga, quando se está na presença de manifestações de superdosagem ou efeitos secundários.

#### **A — Superdosagem**

Lavagem gástrica ou purgante quando a dose excessiva foi tomada pela boca; os eméticos não dão resultado pelas razões atrás apontadas.

Para a sonolência, que pode persistir por 2 a 3 dias, utilizar estimulantes do sistema nervoso central: cafeína e benzidrina.

Para a hipotensão, devem pôr-se em prática todas as medidas de tratamento de *shock* — proclise, administração de fluídos ou plasma por via venosa, conforme a gravidade do caso. Quando a tensão arterial persiste baixa, utilizar um vasopressor enérgico como a norepinefrina (Levophed). Deve-se evitar a epinefrina porque as fenotiazinas podem inverter o seu efeito hipertensor, resultando um agravamento da hipotensão.

Nos graves sintomas extrapiramidais, utilizar as drogas contra a doença de Parkinson: CoGentin, Artane, Pagitane, Pipanol, Kemadrin, Phenoxine ou Diparcol.

#### **B — Efeitos secundários**

Para a agranulocitose — antibióticos, ACTH ou glicocorticóides, transfusões de sangue, etc.

Para as reacções cutâneas — glicocorticóides por via local ou geral, anti-histamínicos.

Para a sonolência incómoda — Reduzir a dose ou dar pequenas quantidades de sulfato de anfetamina.

Para a congestão nasal, usar drogas descongestivas

Para as alterações da visão — neostigmina

Para a obstipação: laxantes

Para a secura da boca: sumos de frutas.

Os derivados da fenotiazina podem ser administrados por diversas vias:

1— Certos derivados da fenotiazina podem ser administrados por via oral (comprimidos, cápsulas ou líquido); por via intramuscular, por via intravenosa ou por via rectal.

2— A administração intramuscular está indicada quando se pretende um efeito rápido, para imediato controle duma situação aguda ou quando a via oral não é praticável.

3— A administração intravenosa está indicada no tratamento dos vômitos graves, dos soluços refractários ou sintomas agudos: *shock* cirúrgico.

## II — PREPARADOS DE RAUWOLFIA

### **Introdução**

Os preparados de Rauwolfia e os derivados da fenotiazina, embora quimicamente diferentes e, possivelmente, com um mecanismo de acção também diverso, são pelo contrário muito semelhantes no que respeita ao seu comportamento e conjunto de acções. Estes dois grupos, considerados como os grandes tranquilizantes são os mais potentes de que dispõe a terapêutica, mostrando-se activos nos psicóticos. Além disso, ambos potenciam a acção de várias drogas e produzem mais importantes efeitos secundários, tais como perturbações nas várias funções do sistema nervoso autónomo e sintomas extrapiramidais, do que os chamados pequenos tranquilizantes, i. e derivados do difenilmetano e do propanodiol e os do grupo heterogéneo.

Pelo contrário, os preparados da rauwolfia são considerados menos eficazes no tratamento das psicoses do que os derivados da fenotiazina; actuam de forma lenta, exigindo, por vezes, várias semanas de administração por via oral antes de se obter o seu efeito terapêutico completo; provocam com mais frequência depressões; e devem ser utilizados com cuidado nos doentes em cuja história existam sintomas de úlcera gastroduodenal. Por este motivo, a sua popularidade na medicina interna tem diminuído. Por outro lado, possuem a vantagem de não produzirem icterícia e agranulocitose, as quais por vezes aparecem no decurso do emprego dos derivados da fenotiazina e permitem reduzir a dose de drogas anti-hipertensivas mais potentes que estejam a ser administradas concomitantemente, reduzindo por este motivo os efeitos secundários destas últimas.

Tem-se afirmado que certos membros do grupo da rauwolfia têm um efeito de início mais rápido, são um pouco menos potentes, produzem efeitos secundários menos graves e menos frequentes e dão menos reacções tóxicas que a reserpina; estas pequenas diferenças têm, aliás, pequeno significado clínico no conjunto dos seus efeitos terapêuticos. Essencialmente possuem as mesmas acções farmacológicas e têm, praticamente, os mesmos usos e limitações.

### **Nomenclatura e marcas**

*Reserpina* — Eskaserp, Rau-Sed, Reserpoid, Roxinoid, Sandril, Serfin, Serpasil, Serpate, Serpiloid, Serpine.

*Deserpidina* — Harmonyl.

*Rescinamina* — Moderil

*Sirosingopina* — Singoserp

*Fracção alseroxilon* (1 mg = 0,2 mg de reserpina, aproximadamente) — Rautensin, Rauwiloid, Rau-Tab

*Raiz de rauwolfia* (200-300 mg = 0,5 mg de reserpina)

### **Ação farmacológica**

— Deprime os centros simpáticos do hipotálamo e estimula o sistema reticular activador.

— Espolia o cérebro e outros tecidos de serotonina e norepinefrina.

— Efeito de início lento com o seu máximo evidente num período de tempo de alguns dias a 3 semanas após administração da droga por via oral.

— Faz baixar a pressão arterial média.

— Bradicardia sinusal.

— Dilata o sistema vascular periférico, acção que é responsável pela congestão nasal.

— Frequentemente aumenta o apetite.

— Sedação não hipnótica, não evitando as convulsões.

— Produz pouca ou nenhuma habituação ou dependência.

— Potencia a acção de várias drogas, tais como outros agentes hipotensivos barbitúricos e opiáceos.

A sirosingopina não é um produto natural, ao contrário dos outros princípios activos deste grupo que se encontram na raiz da rauwolfia.

Derivada da reserpina, a sirovingopina é quimicamente muito próxima daquela, tem efeitos secundários semelhantes e é, não só menos potente como menos tóxica, em igualdade de doses. Actualmente a sirovingopina só tem sido utilizada na hipertensão.

### **Indicações**

Ansiedade e estados de tensão tais como a pré-menstrual, a do síndrome da menopausa e ainda a da insónia.

Determinadas perturbações psicóticas, tais como esquizofrenia, estados paranóides e maníacos e parestia com psicose. Hipertensão ligeira e moderada. Os preparados de rauwolfia encontram-se entre os mais importantes agentes terapêuticos da hipertensão moderada. Nas formas mais graves, a droga deve ser associada a outros agentes hipotensivos mais potentes o que reduzirá os efeitos secundários destes últimos por permitir doses mais pequenas.

Agitação alcoólica e sintomas de supressão medicamentosa. Estes preparados têm um efeito moderado no que se refere a acalmar os doentes; todavia não são tão satisfatórios como as fenotiazinas e podem exacerbar a sintomatologia gastroduodenal quando existente.

Certas perturbações cardiovasculares tais como infarto do miocárdio, doença mitral, arritmias cardíacas, tireotoxicose, excitação, síndrome de esforço, miocárdio senil, neurose cardíaca e astenia neuro-circulatória.

Hipertiroidismo grave — Estas drogas são úteis até ao início duma terapêutica causal.

Crises hipertensivas agudas, como as da toxemia gravídica, dada a sua eficácia por via intravenosa ao fim de 2-6 horas.

### **Efeitos secundários**

Congestão nasal e hipersecreção tráqueo-brônquica, que pode conduzir a sinusite, rinite crónica, tosse, perturbações de toda a árvore respiratória e graves epistaxis.

Hiperacidez gástrica que pode levar a indigestão, pirose, gastrite, eclosão ou reactivação de antiga úlcera gástrica ou duodenal e hemorragia gastrointestinal que é igualmente grave, prolongada e difícil de dominar.

Aumento da mobilidade gastrointestinal responsável pelo maior número de dejectões, cólicas, fezes moles ou mesmo diarreia.

Depressão agitante ou paranóica, é por vezes suficientemente grave para levar ao suicídio. A suspensão da droga não leva a uma rápida recuperação que, pelo contrário, pode persistir durante meses. Sintomas extrapiramidais — síndromas de parkinsonismo reversível com tremor, salivacão e confusão mental.

Reacções hipotensivas, principalmente quando simultaneamente o doente está a tomar outras drogas sedativas ou anestésicas.

Retenção de sódio com edemas.

Erupção cutânea.

Obesidade devida ao aumento do apetite não é rara e deve ser evitada nos doentes hipertensos.

Sonhos, pesadelos e insónia.

Tonturas, confusão e cefaleias.

Outros efeitos secundários, incluindo lassidão, fadiga crónica, astenia das extremidades, letargia, inquietação, dores musculares, amenorreia, ginecomastia e lactação, hipotermia, leucopenia, convulsões, impotência, anorexia, náusea, vómito, rubor da pele, dispneia e, paradoxalmente, ansiedade.

### **Contra-indicações e cuidados**

Os preparados da Rauwolfia estão contra-indicados ou devem ser usados com precaução, nas seguintes circunstâncias:

Indivíduos idosos ou debilitados e susceptíveis ao edema ou insuficiência cardíaca.

Depressão endógena em início.

Depressão verdadeira.

História de úlcera ou irritabilidade gastrointestinal; nestas condições utilizar cuidadosamente pequenas doses.

Terapêutica pelo electrochoque — Deve utilizar-se uma baixa miliamperagem e estímulos de mais curta duração com o fim de evitar convulsões extensas, prolongadas, bem como apneia. Pode surgir o colapso cardiovascular.

O tratamento do *shock* é difícil quando necessário dentro de 7 dias após a administração da droga.

Suspender a droga duas semanas antes de qualquer acto cirúrgico para evitar acentuada hipotensão e bradicardia. Se for imperativo uma

operação de urgência deve-se administrar um agente vagolítico por via parentérica para evitar ou normalizar a hipotensão ou a bradicardia.

Nos doentes sujeitos à terapêutica digitalica ou quinidínica, iniciar o tranquilizante sob cuidadosa observação.

A droga não está indicada na insuficiência aórtica.

Na mulher grávida é de prever o aparecimento de congestão nasal ou secreção tráqueo-brônquica no recém-nascido, aliás susceptíveis de controlar.

### **Tratamento da dose excessiva e dos efeitos secundários**

#### **A — Dose excessiva**

*Dose excessiva* — No caso de administração oral recorrer à lavagem gástrica e a um purgante.

*Sonolência* — Pode persistir durante 2 a 3 dias; nestas circunstâncias utilizar estimulantes do sistema nervoso central, tais como benzoato de sódio e cafeína e sulfato de benzidrina.

*Hipotensão* — No caso de hipotensão deve-se recorrer aos métodos usuais da terapêutica de *shock*. Proclise — soro ou plasma por via intravenosa. Efedrina ou norepinefrina (Levophed) no caso de acentuada hipotensão, conseqüente ao emprego endovenoso da droga.

*Sintomas extrapiramidais graves* — Utilizar os agentes antiparkinsonianos Artane, Cogentin, Diparcol, Kemadrin, Pagitone, Pheno-xine ou Pipanol.

#### **B — Efeitos secundários**

*Para a congestão nasal* — Provocar a descongestão nasal, utilizando anti-histamínicos e anticolinérgicos.

*Para os sintomas extrapiramidais* — Utilizar os agentes antiparkinsonianos, reduzir a dose ou suspender a droga.

*Para as reacções cutâneas* — Utilizar glucocorticóides por via local ou parentérica e anti-histamínicos.

*Sonolência incômoda* — Reduzir a dose ou utilizar pequenas doses de sulfato de *d*-anfetamina.

*Para as perturbações gastrointestinais* — Utilizar antiácidos, anti-espasmódicos, tomar a droga após as refeições, dieta mole, redução ou suspensão da droga e anticolinérgicos.

*Para as convulsões* — Anticonvulsionantes.

*Para o edema* — Diuréticos como a clorotiazida.

*Para a bradicardia* — Usar estimulantes psicomotores.

*Para o aumento de peso* — Usar depressores do apetite.

*Para a depressão verdadeira* — Suspende imediatamente a droga; pode ser necessário hospitalizar o doente para electrochoque.

*Para a astenia e fadiga* — Estimulantes psicomotores.

*Para os sonhos* — Por vezes é necessário utilizar glutetimida.

### III — DERIVADOS DO DIFENILMETANO

#### **Introdução**

Os derivados do difenilmetano são tranquilizantes suaves que, no seu conjunto, não estão muito difundidos na prática clínica em virtude dos seus resultados pouco animadores no tratamento de doentes mentais que estejam ou não hospitalizados. Geralmente estão indicados nos estados neuróticos e tensionais transitórios e de mediana gravidade. Produzem menos tranquilidade que os grandes tranquilizantes nomeadamente os derivados da fenotiazina e da rauwolfia.

A benactizina, fabricada na Europa há 25 anos, foi inicialmente considerada como uma droga semelhante à atropina e anestésico local, útil no tremor parkinsoniano e é estruturalmente próxima do Artane e Trasentine. A hidroxizina, também utilizada na Europa, possui actividade anti-histamínica que é comum a outros derivados do difenilmetano, v. g. a. difenidramina.

Os derivados do difenilmetano oferecem a vantagem de escassos ou insignificantes efeitos secundários bem como estão livres de fenómenos motores extrapiramidais característicos dos grandes tranquilizantes, hipotensão, icterícia, perturbações endócrinas, agranulocitose e outras complicações sérias.

Em virtude da sua maior margem de segurança, a benactizina e a hidroxizina não exigem tantas precauções e podem ser utilizadas, frequentemente, no tratamento dos estados de ansiedade quando os derivados da fenotiazina estão contra-indicados.

#### **I — Nomenclatura e marca**

*Azaciclonol* — Frenquel

#### **Ação**

Parece que reduz certos estímulos cerebrais; todavia não se pode considerar como um típico depressor do sistema nervoso central do

homem porque, mesmo em grandes doses, não provoca qualquer efeito apreciável quer seja sedativo quer seja hipnótico.

Verifica-se actividade antialucinatória no homem quando experimentado contra as alucinações produzidas por drogas.

Possuem ligeiro efeito depressor de acordo com a experimentação animal.

### **Indicações**

Há que aguardar mais informações para uma real apreciação do seu valor terapêutico em:

Alucinose esquizofrénica aguda.

Esquizofrenia crónica, podendo reduzir a frequência de alucinações, delírio, desorientação, confusão, agitação e claustrofobia.

Estados tóxicos tais como desorientação, confusão e alucinações de: drogas, álcool, febre, infecções.

A droga não tem valor no tratamento das reacções de ansiedade, estados psicóticos depressivos e perturbações obsessivas compulsivas.

### **Efeitos secundários**

Exantema máculo-papular — É raro e reversível a seguir à suspensão da droga.

Há outros efeitos secundários insignificantes, embora na experimentação animal a droga possa provocar hepatite e lesões do pâncreas.

### **Contra-indicações e cuidados**

Nenhuns

### **2 — Nomenclatura e marcas**

*Benactizina* — *Suavitol*

### **Acção**

Tem actividades antifóbica e anti-ruminante; tem ainda acção anticolinérgica. Eleva o limiar emocional para as alterações dos estímulos ambientais por bloqueio de certos impulsos nervosos dirigidos

para o hipotálamo e, deste modo, protege centros cerebrais mais elevados contra o «stress» psíquico.

### **Indicações**

Reacção obsessiva compulsiva

Reacção ansiosa

Mediana acção depressiva na dismenorreia e na tensão e depressão da menopausa.

### **Efeitos secundários**

Efeitos semelhantes aos da atropina — São frequentes: secura da boca, escotomas, náusea e vômito, nervosismo, vertigens, inibição da acomodação, palpitação, diarreia, ataxia, sabor metálico, apatia geral e indiferença.

Diminuição do poder de concentração por atraso do processo mental.

Sentido da despersonalização e irreabilidade.

Sensação de exagerado relaxamento muscular que se pode acompanhar de parestesias.

### **Contra-indicações e cuidados**

A droga está contra-indicada em:

Hostilidade evidente.

Glaucoma (devido às propriedades atropinizantes).

Electrochoque.

Devem tomar-se as seguintes precauções:

Avaliar cuidadosamente a atitude de cada doente antes do tratamento; quando há hostilidade o doente piora com o Suavital.

Evitar o manejo de máquinas ou qualquer actividade que exija atenção e alerta, quando se usam doses diárias superiores a 6 mgs.

Suspender a droga sempre que se torne evidente o sentido da despersonalização e irreabilidade.

### **3 — Nomenclatura e marcas**

*Hidroxizina* — Atarax, Vistaril

### **Ação**

Deprime o sistema nervoso central, sendo a sedação o seu efeito mais evidente. É um agente anti-histamina e anti-serotonina, possuindo estrutura química e acções farmacológicas dos anti-histamínicos. Ligeiro efeito antiarritmia. Pode potenciar o Demerol e barbitúricos, este efeito não se exerce sobre a atropina e os glicósidos cardíacos.

### **Indicações**

Ansiedade, tensão e agitação psicomotora e várias situações e esforço emocional, estando, deste modo, recomendado no controle da ansiedade relacionada com perturbações orgânicas tais como: perturbações digestivas, asma, dermatoses, senilidade, síndrome da menopausa. Tem sido sugerido o seu emprego na tensão premenstrual, cefaleias; adjuvante da psicoterapia do alcoolismo. Dentistria. Problemas de comportamento ou ansiedade em pediatria. Doentes histéricos ou perturbados de forma aguda.

Situações alérgicas, especialmente as associadas com ansiedade e tensão nervosa (urticária e asma).

Como adjuvante da terapêutica pré-operatória, pós-operatória e pré-parto, no sentido de eliminar a ansiedade, controle da emese e reduzir a necessidade de narcóticos.

Arritmias de início brusco e curta duração tais como: extrasístoles ventriculares e auriculares e taquicardia auricular paroxística.

Alcoolismo agudo e crónico com ansiedade ou *delirium tremens* (via parentérica).

### **Efeitos secundários**

Sonolência, secura da boca, actividade motora involuntária, diferente da que se observa na superdosagem dos barbitúricos.

### **Contra indicações e cuidados**

Devem tomar-se as seguintes precauções:

Observar cuidadosamente os doentes sujeitos a terapêutica anti-coagulante e realizar as necessárias análises, tendo em consideração que a hidroxizina reduz a necessidade do anticoagulante.

Deve-se reduzir a dose dos depressores do sistema nervoso central que estejam a ser administrados concomitantemente pois que a hidroxizina potencia aqueles.

Podem reduzir-se a 50 % as necessidades de narcótico quando se utiliza o tranquilizante por via parentérica, na medicação pré-anestésica ou pré-parto.

Procurar evitar a picada accidental dum vaso ou dum nervo.

#### IV — DERIVADOS DO PROPANODIOL

##### *Introdução*

Os derivados do propanodiol, também designados pelo nome de alcanedióis, são constituídos pela mefenesina, meprobamato e fenaglicodol constituem um vasto grupo dos chamados pequenos tranquilizantes pelo facto de produzirem menos tranquilidade que os derivados da fenotiazina e da rauwolfia. Por isso, são as drogas preferidas no tratamento das perturbações psico-somáticas e dos estados tensionais comuns, pelo facto de não originarem sintomas da via extrapiramidal e os efeitos secundários serem menos graves e frequentes. Pelo facto de comportarem uma larga margem de segurança, os médicos preferem receitar estes pequenos tranquilizantes no tratamento de doentes em regime ambulatório.

Os derivados do propanodiol ou alcanedióis, além de produzirem uma mediana sedação produzem relaxamento muscular. Apesar do meprobamato, o derivado deste grupo mais largamente difundido, ser um composto mais seguro que as fenotiazinas, cada vez mais aparecem referências a complicações sérias incluindo adição com sintomas de suspensão da droga, tolerância, reacções da hipersensibilidade, convulsões, coma e uma grande variedade de efeitos secundários por vezes perigosos. Estes factos sucedem com o emprego de doses muito altas e podem ser fatais.

##### *1 — Nomenclatura e marcas*

Mefenesina — Tolserol, Tolseram (éster da mefenesina).

## **Acção**

Acção sedativa.

Relaxamento da musculatura esquelética.

Elimina certos tipos de tremor, especialmente os da doença de Parkinson e do alcoolismo agudo.

Actividade anestésica local.

A curta duração do seu efeito farmacológico limita, seriamente, o seu valor terapêutico e exige muitas doses diárias; deve ser administrado depois das refeições com leite ou sumos de frutas. Em virtude da sua variável absorção gastrointestinal, os resultados não são uniformes.

## **Indicações**

Estados de tensão ansiosa, como adjuvante de psicoterapia. Pode também ser utilizado com o propósito de se fazer a demonstração do que é realmente um estado de relaxamento. Não se recomenda uso prolongado.

Espasmo muscular e tensão, especialmente na doença de Parkinson e no alcoolismo agudo. Está também indicado noutras situações associadas a espasmo muscular-lombalgia, paralisia cerebral, bursite espondilite, síndrome discal.

Também foi utilizada em experiência com o tétano.

Em anestesia — com o fim de obter relaxamento muscular, embora esteja a ser cada vez menos utilizado, em virtude das grandes doses exigidas e da hematúria que provoca.

Em psicoterapia para evocação e revelação de experiências dolorosas.

Outras indicações por via intravenosa — para se averiguar se uma determinada contractura ou deformação é acessível aos agentes físicos; para ajudar ou substituir a tracção contínua; para avaliar o grau de espasmo muscular na espondilite; para compreender os mecanismos que estão na base das alterações de poliomielite aguda e artrite de Marie Strumpell; para provocar relaxamento durante a observação clínica de doentes espásticos, exames ginecológicos e observação instrumental, v. q. cistoscopia.

### **Efeitos secundários**

Os sintomas que mais frequentemente aparecem são: nistagmo horizontal e vertical, diplopia, lassidão, astenia muscular, por vezes intensa.

Reacções agudas de tipo anafilático ou estados semelhantes ao *shock*, torpor e angioedema perioral, zumbidos, torpor e formigueiro das extremidades, perda transitória de consciência, palidez da face, cianose da matriz ungueal, hipotensão arterial, pele fria e viscosa, bradipneia e pulso imperceptível.

Outras reacções desagradáveis — anorexia, boca seca, náusea, vômito, dores abdominais, hipotensão arterial, síncope, anestesia perioral, calor da face, alterações da visão cromática, escotomas, infecção da córnea, leucopenia, anemia, síndrome de Loeffler, hemólise ou flebite, quando utilizado por via intravenosa rápida, erupção eritematosa macular, prurido, hematúria, euforia, incoordenação geral do sistema muscular, sonolência.

Sedação acentuada, depressão respiratória, quando administrado simultaneamente com barbitúricos.

### **Contra-indicação e cuidados**

A injeção deve ser lenta para evitar a hemólise e flebite; não injectar fora da veia.

Fazer frequentes análises de sangue quando se usam grandes doses e interromper o tratamento quando aparecer leucopenia.

### **2 — Nomenclatura e marca**

*Meprobamato* — *Ecuamil*, *Meprospan*, *Meprotabs*, *Miltown*.

### **Ação**

Mediana actividade hipnótica.

Actividade anticonvulsionante, mais acentuada que a da mephenesina.

Relaxamento dos músculos esqueléticos.

Potenciação do álcool, barbitúricos e anti-histamínicos.

Produz habituação.

A droga actua ao nível das vias intraneuronais do sistema nervoso central e do tálamo.

### **Indicações**

Tensão e ansiedade, ocorrendo isoladamente ou como sintoma complexo associado a perturbações médicas e cirúrgicas.

Como pré-medicação da terapêutica pelo electrochoque.

Insónia simples.

Pequeno mal idiopático.

Espasmo muscular secundário a traumatismo ou qualquer forma de reumatismo.

Actividade motora anormal em certos doentes discinéticos ou atetóides.

Nos doentes alcoólicos crónicos, como terapêutica adjuvante na cura e reabilitação do doente.

### **Efeitos secundários**

Produz uma grande variedade de efeitos secundários, alguns dos quais podem ser alarmantes, perigosos e até fatais.

Reacções de hipersensibilidade não são raras e podem ocorrer ao fim de 1 a 4 doses, mesmo em doentes que não hajam previamente tomado a droga e que podem exigir um tratamento com corticotropina ou outros preparados adrenocorticais.

Os seus sintomas são: púrpura aguda não trombocitopénica com petéquias, equimoses, edemas periféricos e febre; asma brônquica; edema angioneurótico; arrepios; desmaios; arritmias cardíacas; urticária; erupções cutâneas macular ou eritematosa, circunscritas e dispersas; prurido intenso; diarreia, diplopia e artralgia.

Manifestações dérmicas, são os efeitos secundários mais frequentes, incluindo urticária, prurido e erupções cutâneas máculo-papular ou eritematosa.

Sonolência, geralmente transitória, ocorre em muitos doentes e particularmente no início do tratamento.

Intoxicação aguda que tende a ser mais frequente devido à tolerância clínica que exige doses cada vez maiores. Os sintomas são: coma, respiração superficial, astenia muscular, ausência de reflexos, hipotensão e *shock*. Nos casos mais graves pode aparecer colapso respiratório e vasomotor.

Anemia aplástica com palidez, equimoses, gengivorragias, adenopatias, hemorragia vaginal profusa, febre e morte.

Púrpura não trombocitopénica aguda com petéquias, equimoses, edemas periféricos e febre.

Perturbações gastrointestinais, hiperperistalse intestinal com fezes em água de arroz, desconforto gástrico, vômito, cólicas e flatulência.

Sintomas de supressão quando se suspende a droga de forma brusca após longa terapêutica: agitação, delírio, excitação e crises epileptiformes.

Outros problemas de habituação.

Outros efeitos secundários — Hipotensão, leucopenia transitória, febre, desmaios, cefaleias, vertigens, paralisia dos músculos extra-oculares com diplopia, fadiga e paradoxalmente excitação e lesões de isquémia renal com anúria e urémia.

### **Contra-indicações e cuidados**

O meprobamato deve ser administrado com cautela nas seguintes circunstâncias:

Doentes alérgicos — Aliás, as reacções de hipersensibilidade podem aparecer em doentes sem história de reacções alérgicas ou em doentes não previamente sujeitos à acção da droga. Suspender a terapêutica quando surge o primeiro sintoma e nunca recomeçá-la.

Doentes com acentuada fragilidade capilar — A droga produz, por vezes, púrpura não trombocitopénica.

Doentes com tendências suicidas — Quando muito, utilizar a droga em pequenas doses.

Alcoólicos e outros toxinómanos — É imperativa uma cuidadosa supressão das doses. Evitar os sintomas de supressão da droga depois duma terapêutica prolongada e, por isso, se deve reduzir a dose de maneira lenta durante semanas ou meses. Deste modo se evitam acessos epileptiformes ou um síndrome de abstinência com insónia, vômitos, tremores e anorexia.

Evitar um excessiva automedicação.

Evitar uma possível habituação.

### **3 — Nomenclatura e marcas**

*Fenaglicodol* (derivado do butanediol) — *Ultran*

### **Acção**

É um sedativo médio, com efeito depressor pouco intenso sobre o sistema nervoso central.

Efeito ligeiro sobre o relaxamento dos músculos esqueléticos.

### **Indicações**

Ansiedade e tensão emocional.

Não há ainda suficiente experiência para concluir da sua utilidade como agente psicoterapêutico; quando muito, possui ligeiro efeito sobre as psicoses; possivelmente útil na epilepsia.

### **Efeitos secundários**

Sonolência, é o mais frequente.

Inércia.

Vertigens.

Náuseas por irritação gástrica e, por esse motivo, se deve administrar com as refeições.

Outros efeitos secundários — depressão, cefaleia, irrealização, insónia, ginecomastia.

Efeito de doses grandes — coma e paragem respiratória; fazer o tratamento indicado na intoxicação pelos barbitúricos.

### **Contra-indicação e cuidados**

Os doentes deprimidos devem tomar a droga com cautela.

## **V — SUBSTÂNCIAS HETEROGÊNEAS**

### **Introdução**

Os tranquilizantes heterogêneos, com os derivados do difenilmetano e do propanodiol, constituem o grande grupo dos pequenos tranquilizantes, porque a acção destes é inferior à dos derivados da fenotiazina e dos preparados da rauwolfia. Além disso, este grupo torna a terapêutica mais segura, embora drogas como a metamino-

diazepoxida, a oxanamida e o benzilato de piperidinoetil devam ser administradas com cuidado. Com excepção da metaminodiazepoxida e o emilcamato, o uso dos tranquilizantes deste grupo heterogéneo não se tem acompanhado de sintomas de supressão, dependência ou habituação.

Sobre este ponto de vista são semelhantes aos derivados da rauwolfia e da fenotiazina e diferentes do meprobamato.

Certos membros deste grupo heterogéneo tais como a metaminodiazepoxida e clormezanona têm sido sujeitos a cuidadosa investigação da qual se têm publicado numerosos artigos que lhe têm proporcionado uma regular aceitação. O contrário tem acontecido com a captodiamina, buclizina, emilcamato, oxanamida, benzilato de piperidinoetil e protipendil.

### ***1 — Nomenclaturas e marcas***

*Anfenidone* — Dornwal

### ***Ação***

Possui uma acção selectiva ao nível do sistema nervoso central e sobre a medula; não afecta o sistema nervoso autónomo.

### ***Indicações***

Ansiedade e tensão.

Vários tipos de psiconeurose.

Cefaleia.

Problemas relacionados com o comportamento das crianças — Como terapêutica adjuvante nos casos em que há um componente psicomotor, síndrome da menopausa, tensão premenstrual e alcoolismo.

### ***Efeitos secundários***

No pequeno número de estudos publicados há referência aos seguintes efeitos secundários, aliás pouco frequente — Sedação e sonolência (2 %), boca seca (1,2 %), náusea (1,2 %), tonturas, prurido, anorexia, fadiga e, com doses elevadas, actividade psicomotora aumentada e taquicardia.

### **Contra-indicações e cuidados**

Não há contra-indicação absoluta ao uso da droga.

### **2 — Nomenclatura e marcas**

*Buclizina* — Softran

### **Ação**

A sua acção é central e provavelmente exerce-se ao nível do mesencéfalo. De acordo com alguns trabalhos este tranquilizante possui também os seguintes efeitos: anti-histamínico, antiemético e contra o enjoo.

### **Indicações**

Estado de tensão, ansiedade de grau ligeiro a moderado.

Agitação senil.

Em situações do foro obstétrico e ginecológico — grávidas ansiosas, dismenorrea, tensão premenstrual, menopausa.

### **Efeitos secundários**

Estão pouco apontados na literatura, havendo referência a lassidão e sonolência.

### **Contra-indicações e cuidados**

Deve ponderar-se a possibilidade de sonolência quando a droga é administrada em doentes condutores de automóveis ou cuja actividade exija estado de alerta.

### **3 — Nomenclatura e marcas**

*Captodiamina* — Suvren

### **Acção**

Possui acção espasmolítica sobre a fibra muscular lisa, que é lenta e por isso requer 5 a 10 dias para se evidenciar. É um estabilizador não hipnótico.

### **Indicações**

Nas perturbações gastrointestinais provocadas pelo «stress», colon espástico ou irritável, colite mucosa, obstipação, diarreia nervosa e vômito.

Ansiedade, tensão e depressão de mediana gravidade.

Asma psicogénica.

Dermatoses de origem emocional.

Crianças hiper-activas com lesão cerebral e como adjuvante de outros tranquilizantes no tratamento de psicoses.

Possíveis estados de ansiedade na gravidez ou antes duma operação.

### **Efeitos secundários**

Há referência a poucos efeitos secundários a saber: sabor metálico, que pode ser controlado reduzindo a dose ou aconselhar a administração da droga com as refeições; vômitos; leucocitose ligeira ou moderada.

### **Contra-indicações e cuidados**

Quando a droga é tomada durante muito tempo (2 meses) e em doses elevadas, deve-se fazer análises frequentes de rotina, incluindo provas de função hepática. É essencial utilizar, de início, uma dose adequadamente elevada; se se pretende um efeito sintomático imediato deve-se associar, temporariamente a outras drogas. Se o doente está a tomar também barbitúrico, suspender este gradualmente durante 4 a 7 dias.

### **4 — Nomenclatura e marcas**

Clormezanona — Trancopal

### **Acção**

A droga actua sobre os centros subcorticais, tronco cerebral e vias espinhais poli-sinápsicas (v. g. reflexos cruzados dos extensores).

Acção tranquilizante.

Acção relaxante muscular de origem central.

### **Indicações**

Estado de ansiedade e tensão, tais como: premenstrual, dismenorrea, enfisema, asma brônquica, angina de peito, síndrome ulceroso, cólon espástico e alcoolismo.

Perturbações músculo-esqueléticas associadas ao espasmo muscular: lumbago, bursite, osteoartrite, artrite reumatóide, fibrosite, miosite, mialgias pós-operatórias, torticolo, síndrome do disco, lesões articulares.

### **Efeitos secundários**

Em 4653 doentes apareceram efeitos secundários em 2,3 % dos casos, a saber: sonolência, náusea, tontura, erupção cutânea (rash), rubor e depressão. Não se observaram efeitos secundários com a ingestão accidental de grande quantidade da droga ou em tentativas de suicídio, em doses até 90 a 100 comprimidos de 100 mg.

### **Contra-indicações e cuidados**

Não se conhece nenhuma contra-indicação.

### **5 — Nomenclatura e marcas**

*Ectilurea* — Levanyl, Nostyn, Brandine

### **Acção**

Não se conhece o preciso mecanismo de acção: produz mediana depressão sobre o sistema nervoso central e tem uma mediana acção sedativa ou calmante.

### **Indicações**

Ansiedade simples e tensão nervosa.

Crianças hiperexcitáveis com problemas de comportamento.

Insónia devida a tensão ou ansiedade.

Tensão nervosa associada com certas perturbações tais como: hipertensão, climatério, hipertiroidismo, perturbações gastrointestinais.

### **Efeitos secundários**

Erupção cutânea, sonolência, tontura, náusea, vômito, cefaleia, icterícia (hepatite colangiolítica).

### **Contra-indicações e cuidados**

É de escasso valor nos doentes agitados, superactivos ou excitados.

### **6 — Numenclatura e marcas**

*Emilcamato* — *Striatran*

### **Ação**

Inibe a transmissão dos impulsos nervosos através das vias inter-núnciais dentro do sistema nervoso central.

Este efeito de bloqueio da droga é demonstrado pela inibição selectiva dos reflexos poli-sinápticos, com escasso ou nulo efeito sobre os arcos reflexos monossinápticos.

É um tranquilizante de escassa actividade relaxante sobre os músculos.

### **Indicações**

Ansiedade e tensão, especialmente nos doentes externos.

Ansiedade e tensão associadas a outros quadros clínicos, tais como: psiconeuroses, perturbações psicomotoras, perturbações funcionais gastrointestinais, dermatoses, tensão premenstrual, hipertensão, perturbações cardiovasculares, «stress» pré e pós-operatório.

Alcoolismo — para debelar a ansiedade e tensão nervosa, desassossego, tremor e irritabilidade.

Perturbações músculo-esqueléticas — como terapêutica adjuvante no tratamento de fracturas, entorses, mialgias e miosite.

### ***Efeitos secundários***

Há poucas informações na literatura a este respeito:

Aumento de ansiedade e irritabilidade.

Perturbações gastrointestinais.

Sonolência, vertigens, boca seca, cefaleia, palpitações e parestesias.

Erupção cutânea (se surgir uma reacção alérgica mais grave deve-se administrar epinefrina, um histamínico e possivelmente um esteróide.

Euforia, que pode ocorrer nos alcoólicos.

Habituação ou dependência, são de considerar embora ainda não apontados na literatura.

### ***Contra-indicações e cuidados***

É de prever a habituação quando a droga é administrada a doentes com história de dependência emocional relacionada com álcool, barbitúricos ou outras drogas; estes doentes exigem uma apertada e cuidadosa vigilância.

Deve-se administrar a droga imediatamente antes da refeição para reduzir a incidência de perturbações gastrointestinais.

## **7 — Nomenclatura e marcas**

*Metaminodiazepoxida* — Librium

### ***Ação***

Não está ainda esclarecido o modo de acção da droga; possui actividade tranquilizante bem como efeito antidepressivo em certos doentes.

### ***Indicações***

Ansiedade e tensão nervosa; cefaleia; apreensão pré e pós-operatória; tensão premenstrual e menstrual; alteração do comportamento das crianças, associada a ansiedade e tensão nervosa; perturbações

gastrointestinais; cardiovasculares ginecológicas e dermatológicas, associadas a ansiedade e tensão; alcoolismo crónico.

Depressão agitada e psicose ambulatórias: estados agudos e crónicos de ansiedade, fobias, reacções compulsivas obsessivas, perturbações esquizóides do comportamento (menos activa que os derivados da fenotiazina nas reacções esquizofrénicas).

Agitação aguda de certos tipos: delirium tremens, situações de pânico ou histéricas, estados paranóicos, estados agudos de esquizofrénia.

### ***Efeitos secundários***

Síncope.

Sintomas de habituação incluindo as convulsões relacionadas com a paragem brusca da droga depois duma administração prolongada. Sintomas semelhantes aos observados com os barbitúricos e com o meprobamato.

Reacções paradoxais, v. g., excitação, estimulação, irrequietação nocturna, aumento do afecto e fúria aguda.

Ataxia e por vezes marcha retropulsiva.

Tremor grave e grosseiro.

Astenia muscular, sensibilidade e espasmo.

Ptose palpebral. Sonolência e letargia.

Erupção cutânea e prurido, náusea, obstipação e indigestão. Aumento ou diminuição da líbido. Hipotensão. Taquicardia e pal-pitação. Anemia. Perturbações fonéticas. Coma.

### ***Contra-indicações e cuidados***

Administrar a droga com precaução — nos doentes idosos e debilitados e, para evitar tanto a ataxia como a sedação exagerada, limitar a dose ao mínimo eficaz, nos doentes de deficiente função renal e hepática, nos indivíduos susceptíveis a habituação ou nos doentes que pela sua história, sejam capazes de elevar a dose por sua iniciativa; nos doentes psiquiátricos nas primeiras fases da terapêutica — a droga pode provocar reacções paradoxais incluindo acessos de fúria, excitação e insónia. Evitar os sintomas de habituação e reduzir a dose de forma gradual.

Devem ponderar-se ainda, as seguintes precauções:

Avisar os doentes de que não devem guiar automóvel ou executar tarefas que exijam um esforço de atenção e alerta ou coordenação de movimentos, por causa dos efeitos secundários já referidos: ataxia e sonolência.

Regra geral não se recomenda a associação com outras drogas psicotrópicas. Potencia os derivados da fenotiazina.

### **8 — Numenclatura e marcas**

Oxanamida — Quiactin

### **Ação**

A droga é, em primeiro lugar, um depressor ligeiro do sistema nervoso central. Actua como agente de bloqueio do neurónio inter-nuncial sem qualquer efeito sobre os reflexos mono-sinápicos; provoca um certo grau de relaxamento dos músculos esqueléticos.

Possui efeito hipnótico com doses elevadas, de forma semelhante ao de certos barbitúricos.

### **Indicações**

É mais eficaz quando o sintoma predominante é a ansiedade ou tensão nervosa, independentemente da causa ou diagnóstico clínico. A droga está indicada quando se pretende efeito calmante nos seguintes casos:

Psiconeuroses.

Grandes psicoses — permite reduzir a frequência do electrochoque e reduzir a irritabilidade e excessos de carácter conflituoso.

Aberrações do comportamento relacionadas com aterosclerose cerebral ou outras causas.

Sintomas psico-somáticos.

### **Efeitos secundários**

Existe ainda reduzida experiência clínica e estão pouco publicados os efeitos secundários: sonolência, depressão (com grandes doses) fadiga, náusea, e vertigem.

### **Contra-indicações e cuidados**

As contra-indicações da droga são as seguintes:

Doentes deprimidos tais como os que estão em reacção esquizofrénica (catatónica) ou com depressões psicóticas endógenas.

Perturbações convulsivas.

O metrazol é considerado como um antídoto potencial no caso duma superdosagem accidental ou intencional da droga. Não há experiência suficiente para se avaliar se a oxanamida é capaz de provocar habituação.

### **9 — Nomenclatura e marcas**

*Benzilato de piperidinoetil* — Sycotrol

### **Acção**

Tem acção antifóbica e alivia as queixas somáticas, em virtude de mitigar o medo-ansiedade. Tem acção anticolinérgica nos animais.

Quimicamente a droga é vizinha da benactizina.

### **Indicações**

A experiência clínica com a droga é ainda muito limitada. Está aconselhada em:

Ansiedade e tensão nervosa acompanhadas de queixas somáticas, tais como: sintomas cardíacos (palpitação, taquicardia e angina), úlcera péptica, colite, cólon espástico, hipertensão, insuficiência coronária, queixas da menopausa.

Tremores da senilidade e paralisia agitante.

### **Efeitos secundários**

Ainda não foi investigado, tanto na clínica humana como na experimentação animal, a possibilidade de efeitos tóxicos sistémicos. Contudo os doentes sujeitos a esta droga podem apresentar: sonolência, depressão e alterações da actividade mental e gosto pelo trabalho.

### **Contra-indicações e cuidados**

Contra-indicações da droga: glaucoma. É ineficaz na depressão agitada e de reduzida eficácia nas psiconeuroses de longa duração.

### **10 — Nomenclatura e cuidados**

*Protipendil* — Timoven

#### **Ação**

Provoca alívio da ansiedade e tensão nervosa à custa do efeito central por inibir a estimulação exagerada das áreas cortical e psíquica do cérebro.

#### **Indicações**

Ansiedade e tensão dos doentes em regime ambulatorio, especialmente na adolescência e velhice; componente neurogênico que complica os sintomas de outras doenças, tais como, acne e algumas dermatoses, alergia, perturbações gastrointestinais, hipertensão, aterosclerose e perturbações da menopausa.

#### **Efeitos secundários**

Há poucos elementos que permitam avaliá-los, relacionados com esta droga muito suave. Aponta-se apenas a sonolência.

### **Contra-indicações e cuidados**

Alcoolismo agudo e envenenamento pelos barbitúricos.

## VI — BIBLIOGRAFIA

### I — DERIVADOS DA FENOTIAZINA

- A. M. A. Council on Drugs: New and nonofficial Drugs 1960, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1960, p. 387.
- Anon.: Current concepts in therapy; tranquilizers I, *New England J. Med.*, 260:766 April, 9, 1959.
- Appel, K. E.; Ewing, J. H.; Rickels, Karl and Dumas, P. A.: The practical value of tranquilizers and their dangers. *J. Omaha Mid-West Clin. Soc.*, 20:3 Jan., 1959.
- Cattell, J. P.: Psychopharmacological agents: a selective survey. *Am. J. Psychiat.*, 116:352, Oct. 1959.
- Combined Staff Clinic (of College of Physicians and Surgeons, Columbia University and the Presbyterian Hospital): Tranquilizing drugs. *Am. J. Med.*, 27:767, Nov. 1959.
- Friend, D. G.: Current concepts in therapy; tranquilizers II, the phenothiazines I, *New England J. Med.*, 260:1028, May 14, 1959.
- Friend, D. G.: Current concepts in therapy; tranquilizers II, phenothiazines 2, *New England J. Med.*, 260:1231, June, 11, 1959.
- Friend, D. G.: The tranquilizers. *M. Clin. North America*, 42:1253, Sept., 1958.
- Goshen, C. E.: Psychopharmacology reappraised, GP 21:106, June 1960.
- Himwich, H. E.: Some drugs used in the treatment of mental disorders. *Am. J. Psychiat.* 115:756, Feb., 1959.
- Kaplan, H. S.: Tranquilizers in the office practice of medicine, *New York J. Med.*, 59:2871, Aug. 1, 1959.
- Kern, C. J.: Millions for tranquillity, *Drug & Cosmet. Indust.*, 84:456, April 1959.

- Kinross-Wright, John: Newer phenothiazine drugs in treatment of nervous disorders JAMA, 170:1283, July ii, 1959.
- Kolb, L. G., editor: Symposium on clinical problems in psychiatry. *M. Clin. North America*, 42:723, May, 1958.

## II — PREPARADOS DE RAUWOLFIA

- A. M. A. Council on Drugs: New and Nonofficial Drugs 1960, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1960, p. 403.
- Anon.: Current concepts in therapy; tranquilizers I, *New England J. Med.*, 260:766 April 9, 1959.
- Cattell, J. P.: Psychopharmacological agents: a selective survey. *Am. J. Psychiat.* 116:552, Oct., 1959.
- Combined Staff Clinic (Of College of Physicians and Surgeons, Columbia University, and the Presbyterian Hospital)<sup>o</sup> Tranquilizing drugs, *Am. J. Med.*, 27:767, Nov., 1959.
- Friend, D. G.: The tranquilizers, *M. Clin. North America*, 42:1253, Sept. 1958.
- Goshen, G. E.: Psychopharmacology reappraised, of mental disorders. *Am. J. Psychiat.*, 115:756, Feb. 1959.
- Hollister, L. E.: Drugs: in emotional disorders: past and present. *Scientific Exhibit American Med. Ass.*, Miami Beach, June 13-17, 1960.
- Jacobsen, E.: Review article. The pharmacological classification of central nervous depressants. *J. Pharm. & Pharmacol.* 10:273, May 1958.
- Kaplan, H. S.: Tranquilizers in the office practice of medicine. *New York J. Med.*, 59:2871, Aug. I, 1959.
- Kline, N. S.: Psychopharmaceuticals: uses and abuses, *Postgrad. Med.*, 27:620, May, 1960.

## III — DERIVADOS DO DIFENILMETANO

- A. M. A. Council on Drugs: New and Nonofficial Drugs 1960, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1960.
- Ayd, F. J., Jr.: The use of tranquilizing medications in general medical practice *J. Indiana M. A.*, 52:516, April 1959.

- Benson, W. M. & Schiele, B. C.: Current status of tranquilizing and antidepressive drugs. *Lancet*, 80:579, Dec., 1960.
- Cattell, J. P.: Psychopharmacological agents: a selective survey. *Am. J. Psychiat.* 116:352, Oct. 1952.
- Combined Staff Clinic (College of Physicians and Surgeons, Columbia Univ. and Presbyterian Hosp.): Tranquilizing drugs. *Am. J. Med.*, 27:767, Nov., 1959.
- Friend, D. G.: The tranquilizers. *M. Clin. North America*, 42:1253, Sept. 1958.
- Hollister, L. E.: Drugs on emotional disorders: past and present. *Scientific Exhibit American Med. Ass.*, Miami Beach, June 13-17, 1960.
- Jacobsen, E.: Review article: the pharmacological classification of central nervous depressants. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 10:273, May 1958.
- Kaplan, H. S.: Tranquilizers in the office practice of medicine. *New York J. Med.*, 59:2871, Aug. 1, 1959.
- Kurtz, P. L.: The current status of the tranquilizing drugs. *Can. M. A. J.*, 78:209, Feb. i, 1958.

#### IV — DERIVADOS DO PROPANODIOL

- A. M. A. Council on Drugs: New and Nonofficial Drugs 1960, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1960 and 1961.
- Adlin, E. V. et al.: Fatal reaction following the ingestion of meprobamate. *Arch. Int. Med.*, 102:484, Sept. 1958.
- Ayd, F. J., Jr.: The use of tranquilizing medications in general medical practice. *J. Indiana M. A.*, 52:516, April 1959.
- Benson, W. M. & Schiele, B. C.: Current status of tranquilizing and antidepressive drugs. *Lancet*, 80:579, Dec. 1960.
- Cattell, J. P.: Psychopharmacological Agents: a selective survey. *Am. J. Psychiat.* 116:352, Oct. 1959.
- Combined Staff Clinic (College of Physicians and Surgeons, Columbia Univ. and Presbyterian Hosp.): Tranquilizing Drugs. *Am. J. Med.*, 27:767, Nov. 1959.
- Friend, D. G.: The tranquilizers. *M. Clin. North America*, 42:1253, Sept. 1958.

- Hollister, L. E.: Drugs in emotional disorders: past and present. *Scientific Exhibit, American Med. Ass.*, Miami Beach, June 13-17 1960.
- Jacobsen, E.: Review article: the pharmacological classification of central nervous depressants. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 10:273, May 1958.
- Kaplan, H. S.: Tranquilizers in the office practice of medicine. *New York J. Med.*, 59:2871, Aug. 1, 1959.
- Koteen, H.: Use of «double-blind» study investigating the clinical merits of a new tranquilizing agent. *Ann. Int. Med.*, 47:978, Nov. 1957.
- Kurtz, P. L.: The current status of the tranquilizing drugs. *Canad. A. M. J.*, 78:209, Feb. 1, 1958.
- Mohr, R. C. & Mead, B. T.: Meprobamate addiction, *New Eng. J. Med.*, 259:865, Oct. 30, 1958; Also-Ewing, J. A. and Fullilow, R. E.: *New Eng. J. Med.*, 258:1181, June 12, 1958; and Shield, J. A.: *Virginia M. Month.*, 85:111, March, 1958.
- Powell, L. W.: Acute meprobamate poisoning. *New Eng. J. Med.*, 259:716, Oct. 9, 1958; Also-Ferguson, M. et al.: *Arch. Int. Med.*, 106:237, Aug. 1960.

## V — SUBSTÂNCIAS HETEROGÊNEAS

### *Anfenidone*

- Cantelmo, A. L.: Clinical evaluation of aminophenylpyridone (Donrwal) a new drug for stabilizing emotional behavior: *Current Therap. Res.*, 2:72, Feb. 1960.
- Cass, L. J.: Frederik, W. S. & Teodoro, J.: Evaluation of calmative agents, revision of methods. *Am. Pract. & Digest Treat.*, 11:285, April, 1960.
- Lamphier, T. A.: Aminophenylpyridone, its value in preoperative and postoperative patients. *Connecticut. M. J.*, 24:485, Aug. 1960.
- Landis, C. and others: Clinical findings and psychophysiological tests of the effects of a new psychopharmacologic agent. Donrwal, *Am. J. Psychiat.* 116:747, Feb. 1960.
- Lichtfield, H. R.: Aminophenylpyridone, a new moodstabilizing drug. *Arch. Pedit.*, 77:133, March 1960.
- Medical Letter: Donrwal, 3:4, Jan. 6, 1961.

### *Buclizine*

Karnaky, K. J.: Buclizine hydrochloride in obstetrics and gynecology, a preliminary report. *Clin. Med.*, 6:1017, June 1959.

### *Captodiamine*

Gastner, C. W. & Noble, R. C.: Report on a new drug, captodiamine. *Dis. Nerv. Syst.* 20:594, Dec. 1959.

Low, N. L. & Myers, G. G.: Suvren in brain-injured children. *J. Pedit.*, 52:259, March, 1958.

### *Cloromezanone*

Cohen, A. I.: Trancopal in the treatment of musculo, skeletal conditions and symptoms of allergy; report on 1391 patients. *Current Therap. Res.*, 2:374, Aug. 1960.

Cornbleet, T.: A new tranquilizer as used in dermatology. *Antibiotic Med.*, 8:84 Feb. 1961.

Ganz, S. E.: Clinical evaluation of a new muscle relaxant (chlormethazanone). *J. Indiana M. A.*, 52:1134, July 1959.

Kearney, R. D.: Use of Trancopal as a muscle relaxant and tranquilizer in industrial medicine; clinical experience in 220 patients. *Current Therap. Res.* 2:127, April 1960.

Lichtman, A. L.: New developments in muscle relaxant therapy *Kentucky Acad. Gen. Pract. J.*, 4:28, Oct. 1958. Read at the *Kentucky Acad. Gen. Pract*, Kenlake Seminar, July, 10, 1958.

Lichtman, A. L.: Relief of muscle spasm with a new central muscle relaxant, chlormezanone (Trancopal). *Scientific Exhibit Internat. Coll. of Surg.*, Miami Beach, Fla., Jan. 4-7, 1959.

Macdonald, I.: Anxiety neurosis. *Appl. Therap.*, 2:919, Dec. 1960.

Mullin, W. G. and Epifano, L.: Chlormezanone, a tranquilizing agent with potent skeletal muscle relaxant properties. *Am. Pract. & Digest Treat.*, 10:1743, Oct. 1959.

Nodine, J. H. and others: Human bioassay of tranquilizers in psychosomatic disorders. *Scientific Exhibit, A. M. A.*, Meeting, Miami June 1959 11 pp.

- Shanaphy, J. F. and Donovan, R. J.: Chlormezanone (Trancopal) in the treatment of dysmenorrhea; a preliminary report. *Current Therap. Res.*, 1:59, Oct., 1959.
- Stough, A. R.: The treatment of primary dysmenorrhea with chlormezanone (Trancopal). *J. Oklahoma M. A.*, 52:575, Sep. 1959.

### *Ectylurea*

- Ferguson, J. T. and Linn F. V. Z.: A new compound for the symptomatic treatment of tension and anxiety, 2-ethylcrotonylurea (Nostyn). *Antibiotic Med.* 3:329, Oct. 1956.
- Friend, D. G.: The tranquilizers. *M. Clin North America*, 42:1253, Sept. 1958.
- Hochman, R. and Robbins, J. J.: Jaundice due to ectylurea. *New Eng. J. Med.*, 259:583, Sept. 18, 1958.
- King, A. G.: Clinical evaluation of a tranquilizing drug. *Obst. & Gynec.*, 13:763, June 1959.

### *Emilcamate*

- Martens, S.: Clinical trial of amylcamate, a new internuncial booking tranquilizer A double-blind study in alcoholic outpatients. *Quart. J. Stud. Alcohol* 21:223, June 1960.

### *Metaminodiazepoxida*

- Berkwitz, N. J.: Clinical experience with Librium in private practice, *Minnesota Med.*, 43:463, July 1960.
- Brown, C. H.: Clinical evaluation of Librium in gastrointestinal diseases. *Am. J. Gastrointerol.*, 35:30 Jan. 1961.
- Darling, H. F.: Use of Librium in 100 private patients. *Dis. Nerv. System.*, 21:691, Dec., 1960.
- English, D. C.: Librium, a new non-sedative neuroleptic drug: A clinical evaluation *Current Therap. Res.*, 2:88, March 1960.
- Harris, T. H., Methaminodiazepoxide. *JAMA*, 172:1162, March 12, 1960.

- Hines, L. R.: Methaminodiazepoxide (Librium) a psychoterapie drug. *Current Therap. Res.*, 2:227, June 1960.
- Pignataro, F. P.: Clinical experience with Librium in private osychiatric practice *Clin. Med.*, 7:1133, June 1960.
- Symposium on Librium: *Dis. Nerv. Systm*, 21 (Suppl.) March 1960.
- Usdin, G. L.: Preliminary report on Librium a new psychopharmacologic agent. *J. Louisiana M. Soc.*, 112:142, April 1960.
- Vogt, A. H.: Methaminodiazepoxide (Librium) in chronic refractory anxiety. *Am. J. Psychiat.*, 117:743 Feb. 1961.

### *Oxanamide*

- A. M. A. Council on Drugs: New and nonofficial drugs 1961. Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1961, p. 771.
- Feuss, C. D. and Gragg, L. Jr.: Quiactin, an adjunct in the treatment of chronic psychoses. *Dig. Neurol & Psychiat.*, 25:88, Feb. 1957.
- Woodhull, R. B.: Oxanamide, adjunctive use of a new tranquilizer in gynecology. *California Med.*, 90:275, April 1959.

### *Benzoato de piperidinoetil*

- A. M. A. Council on Drugs: New and nonofficial drugs 1961. Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1961, p. 319.
- Friedlander, H. S.: The anxiety syndrome. *Medical Times*, 89:55, Jan. 1961.
- Rosenblum, L. A.: A new antipholic agent, piperindinoethyl benzilate hydrochloride (Sycotrol). in management of anxiety neuroses with visceral symptomatology *Antibiotic Med.*, 6:343, June 1959.

### *Protipendil*

- Dobkin, A. B. & Palko, D.: The antisialogogue effect of phenothiazine derivatives: comparison of promaine, levomepromazine, trifluoperazine, prochlorperazine, methdilazine and prothipendyl, *Anesthesiology*, 21:260, May-June, 1960.

## PSICOFARMACOLOGIA

Actualmente a psiquiatria está interessada num conjunto de drogas que actuam de forma selectiva sobre certas funções psíquicas, derivadas de outras mais ou menos intactas. Estas novas drogas fazem parte de recente especialidade, a psicofarmacologia, em constante progresso nestes últimos 10 anos. Com fundamento nos seus efeitos psíquicos, os autores preconizam a seguinte classificação:

1 — *Alucinogéneos ou psicomiméticos* — Algumas destas drogas, como a mesalina, são os princípios activos de certas plantas; outras são obtidas por síntese química, tais como o ácido dietilamido lisérgico (L. S. D<sub>25</sub>). Estas substâncias provocam efeitos psíquicos lembrando os sintomas de algumas psicoses. Começam a divulgar-se muitas drogas deste grupo que, habitualmente, são consideradas de grande valor teórico pois que as suas acções farmacológicas permitem aprofundar o conhecimento da experiência psicótica e o estudo do seu metabolismo e bioquímica, podem vir a esclarecer a etiologia obscura de muitas psicoses.

2 — *Ataráxicos ou tranquilizantes* — O efeito principal destas drogas consiste em amolecer a excitação e actividade emocional, sem obscurecer a consciência. A ataraxia é definida, nos léxicos: «ausência de perturbação do espírito ou da paixão; indiferença estoica». As drogas mais conhecidas deste grupo são a clorpromazina e a reserpina.

3 — *Estimulantes* — São drogas que despertam a reacção emocional, o estado de alerta e reactividade, tais como a anfetamina, o metilfenidato (Ritalina) e o antidepressivo, imipramina (Tofranil).

Estas drogas que são capazes de actuar de forma selectiva sobre o sistema nervoso constituem um extraordinário progresso no sentido da quimioterapia das doenças mentais que, nos tempos presentes, deve estar a ensaiar os primeiros passos.

Existe uma significativa relação química entre os três grupos de substâncias. É assim que a clorpromazina, derivado da fenotiazina e a reserpina, são quimicamente diferentes mas possuem, de comum, um núcleo indólico que existe também nos alucinogéneos, mescalina e ácido lisérgico. A imipramina está quimicamente relacionada com as fenotiazinas.

Muitos pontos têm sido esclarecidos com o emprego destas drogas no tratamento e etiologia das doenças mentais, mas muitos aspectos do seu mecanismo de acção estão por conhecer.—D. M. Rogers, in *The Practitioner*, 184:34, 1960.

Uma outra versão da psicofarmacologia é a que nos é dada por J. Delay e P. Deniker sistematizada de forma mais complexa.

**DROGAS PSICOLÉPTICAS**—Deste grupo fazem parte as substâncias que deprimem a actividade mental, sem ter em linha de conta se a diminuição do tónus psicológico, resulta da diminuição da vigilância, ou redução da actividade intelectual ou a sedação da tensão emocional. Este grupo pode ainda subdividir-se em:

A—*Hipnóticos*—Drogas caracterizadas pela sua acção predominante sobre o sono, produzindo vários graus de dissolução da vigília, nomeadamente: estado hipnóide, estado hipnóide interdiário, estado hípnico ou sono.

Exemplos: barbitúricos, cloral.

B—*Neurolépticos*—Os quais se distinguem por um certo número de acções psicofarmacológicas, nomeadamente:

- 1—Acção psicoléptica sem acção hipnótica;
- 2—Acção depressiva sobre a excitação, agitação e agressividade;
- 3—Redução das perturbações psicóticas;
- 4—Produção de síndromas neurológicos transitórios, síndrome acinético, síndrome hipertensivo de tipo parkinsoniano e síndrome hiperkinético;
- 5—Acção subcortical dominante—impregnação electiva mas transitória dos centros mesodiencefálicos, como se houvesse um neurotropismo.

Exemplos: Derivados da fenotiazina, reserpina.

C — *Tranquilizantes* — Constituídos por vários grupos de substâncias, sem afinidades químicas entre si, isoladamente ou em grupos, mas que guardam uma certa unidade terapêutica que é a de originarem tranquilidade. Os tranquilizantes são depressores do humor, isto é, da função tímica que regula as oscilações do tónus emocional entre um pólo patético e um pólo apático e a sua acção fundamental, e de utilidade clínica, é precisamente a de criar um estado de predominância no pólo apático, fugindo ao pólo oposto, o patético. Estas drogas tranquilizantes são ainda designadas por alguns, como atarácicos.

É de notar que pequenas doses dum neuroplégico podem resultar num efeito tranquilizante.

Exemplos: Alguns neuroplégicos, meprobamato.

*DROGAS PSICOANALÉPTICAS* — A este grupo pertencem as substâncias capazes de estimular a actividade mental, sem interessar se esta subida de tónus psicológico é devida a uma subida do estado de vigilância que, no seu máximo pode ir à insónia, ou então se deve a uma excitação da actividade intelectual ou ainda a uma subida da tensão emocional que pode atingir a euforia ou a ansiedade. Daqui resultam os seguintes subgrupos:

A — *Estimulantes de vigilância* — Que actuam como antagonistas dos hipnóticos, são as aminas psicotónicas.

Exemplo: Anfetaminas.

B — *Estimulantes do humor* — São os antidepressivos ou timoanalépticos, dotados também de algumas propriedades anti-hipnóticas.

Exemplo: Imipramina, etc.

*DROGAS PSICODISLÉPTICAS* — São substâncias que perturbam a actividade mental e que dão origem a um desvio delirante do raciocínio com desvios na apreciação dos valores da realidade. Estes medicamentos podem originar psicoses artificiais, cuja sintomatologia pode variar entre dois pólos: o *síndrome confuso-onírico* e o *síndrome de despersonalização*.

Exemplo: Mescalina.

## CUIDADOS A OBSERVAR COM OS TRANQUILIZANTES

Há um conjunto de regras que devem informar o emprego dos tranquilizantes na clínica geral, de forma a evitar ou reduzir os seus perigos.

1 — Os tranquilizantes assemelham-se aos corticosteróides num aspecto — não curam mas simplesmente suprimem ou neutralizam sintomas indesejáveis. Deste modo o seu emprego é mais fácil e seguro em todas as situações clínicas de curta duração e bem delimitadas.

2 — Os doentes sob a acção dos tranquilizantes devem visitar o seu médico assistente amiudadas vezes; a frequência destas visitas depende da gravidade do caso, da duração do tratamento e da reacção do doente à droga.

3 — Quando o efeito tranquilizante que se pretende não ocorre com uma droga deve-se escolher e administrar outra.

4 — As doses devem ser estabelecidas para cada caso individual. É boa regra começar com uma dose média e, a seguir, aumentá-la ou reduzi-la de acordo com a reacção do doente. A frequência da dose deve regular-se pelos mesmos princípios.

Como não se dispõe de medida objectiva quer para a situação patológica a tratar quer para os efeitos da droga, só o senso clínico do médico deve orientar as doses a empregar. O fenómeno de adição é possível particularmente nos alcoólicos e com o meprobamato.

5 — Os tranquilizantes compartilham, com os anti-histamínicos, a faculdade de potenciar o efeito das drogas sedativas e depressoras do sistema nervoso central; por este motivo se devem tomar especiais cuidados quando se administram tranquilizantes conjuntamente com sedativos ou narcóticos, associação medicamentosa que tem, aliás, indicações específicas. Os doentes sujeitos à acção dos tranquilizantes devem ser advertidos do perigo do uso exagerado das bebidas alcoólicas.



## TRANQUILIZANTES EM GASTROENTEROLOGIA

### *Ação dos tranquilizantes no tratamento da úlcera gastro-duodenal*

Dr. António Catita

Há aproximadamente dois anos tivemos a oportunidade de tratar um doente portador de úlcera duodenal, não complicada, com história clínica muito bem caracterizada e com exame radiográfico mostrando sinais indiscutíveis da úlcera duodenal.

Este doente, apesar de sujeito a um tratamento clássico constituído por repouso no leito, com dieta exclusivamente láctea, tomando alcalinos, anticolinérgicos e doses substanciais de vitaminas, não sentiu nenhum alívio das suas queixas clínicas, após a primeira semana do tratamento acima referido.

O caso apresentava outra sintomatologia concomitante da úlcera duodenal, isto é, tratava-se dum doente permanentemente hiperexcitado, com neurose ansiosa e insónias.

Por este motivo fomos levados a ensaiar um tranquilizante (meprobamato) por via parentérica, porquanto evitamos sempre o emprego destas drogas por via oral, nos doentes portadores de úlcera

gastroduodenal ou queixas relacionadas.

Em resultado desta terapêutica adjuvante pelo meprobamato houve uma melhoria imediata: melhoria dos sintomas dependentes da neurose ansiosa, bem como desaparecimento do sofrimento relacionado com a úlcera duodenal. As epigastralgias desapareceram nos primeiros dias a seguir à administração do tranquilizante, enquanto haviam persistido, inalteráveis, durante uma semana de tratamento clássico instituído, como já foi referido.

Desde então temos reforçado a terapêutica usual da úlcera duodenal recorrendo à administração dum tranquilizante, por via rectal. Esta nossa atitude decorre dos resultados obtidos no primeiro doente, porque estamos convencidos do benefício do meprobamato no desaparecimento da sintomatologia da úlcera que aliás bem pode ser explicado, quando pensamos no papel que os factores relacionados com o sistema nervoso central desempenham na etiopatogenia da úlcera, sem fazer referência ao facto verificado por alguns autores (Lichstein) de que certos tranquilizantes actuam directamente, diminuindo a secreção gástrica.

Na nossa subsequente experiência clínica tem-nos impressionado a constância e a rapidez do desaparecimento da sintoma-

tologia dolorosa da úlcera gastroduodenal, quando se reforça a terapêutica clássica dietética e medicamentosa com o tranquilizante; estes resultados são particularmente evidentes quando há, simultâneamente, estados de ansiedade e hiperexcitabilidade neurovegetativa.

Aliás, encontramos na literatura, autores que começam a referir os resultados obtidos com as associações de tranquilizantes com anticolinérgicos. Lichstein usa o tiopropazato e isopropamida. Este autor estudou o emprego desta técnica em 64 doentes ulcerosos, verificando que 73 % já não necessitavam do tratamento ao fim de 7,4 meses, em 27 % houve que prolongar a medicação até 16,5 meses. No conjunto, houve bons resultados, sem recidiva dos sintomas de úlcera, em 81,2 % dos doentes.

Até à actualidade só temos utilizado o meprobamato e a hidroxizina.

O meprobamato é administrado sob a forma de uma injeção de 12 em 12 horas ou uma por dia e, neste caso, a dose é dada às 22 horas para se colher benefício da sua acção hipnótica directa ou indirecta. A hidroxizina é administrada sob a forma de supositório, um de 12

em 12 horas ou reduzir a dose para um supositório por dia.

### ***Tranquilizantes e Secreção gástrica***

J. Lichstein

O autor levou a efeito o estudo da acção dos tranquilizantes sobre a secreção gástrica bem como as perspectivas da associação destes com as drogas anticolinérgicas no tratamento das doenças gastrointestinais. Utilizando o método do placebo, o autor procedeu à análise do suco gástrico em 104 casos considerados normais. Foram escolhidos 60 doentes sofrendo de úlcera e outras perturbações, que foram sujeitos à associação de tiopropazato com a isopropamida.

O tiopropazato em doses de 5 mg, três vezes por dia e ao deitar e a proclorpromazina (10 mg) isolada ou em combinação com a isopropamida (5 mg) inibiram a secreção gástrica do ácido clorídrico, quando se compara com a obtida com o placebo.

Em cerca de 75 % dos doentes tratados com as combinações de tranquilizante-anticolinérgico, como terapêutica adjuvante, os resultados foram favoráveis no conjunto dos casos.

Os efeitos secundários apareceram em 5 % dos doentes, reduzidos à sonolência. A droga tam-

bém actua sobre sintomas relacionados com hérnia esofágica e esofagite péptica.

O tiopropazato administrado isoladamente foi de resultados imprevisíveis em doentes com ansiedade, nos quais o sintoma predominante é a depressão; pode contudo favorecer a acção da propantelina nas doenças funcionais do tubo digestivo.

O efeito de certos tranquilizantes nas doenças gastrointestinais pode resultar do efeito inibitório sobre a secreção gástrica bem como duma acção central.

Am. J. Gastroenterology 33:178; 1960

## TRANQUILIZANTES EM OBSTETRICIA

### *Promazina como adjuvante na analgesia e sedação do parto*

C. D. Kuntze

Foi em Janeiro de 1956 que o cloridrato de promazina foi, pela primeira vez, utilizado como adjuvante da analgesia do trabalho de parto. Desde então vários autores se têm ocupado do assunto: D. L. Sprague<sup>1</sup>, Wegryn e Marks<sup>2</sup>, Bolton e Benson<sup>3</sup>, Pollock et al<sup>4</sup> e Leazar<sup>5</sup>.

Segundo o autor deste trabalho a analgesia e sedação, em obstetrícia, devem submeter-se às seguintes condições:

- 1 — Não deprimir a respiração nem a circulação do recém-nascido;
- 2 — Não ser prejudicial à mãe quanto à respiração, circulação e sistema nervoso central;
- 3 — Aliviar a tensão nervosa e obnubilar a dor;
- 4 — Não interferir no mecanismo fisiológico do parto;
- 5 — Não deprimir as facultades da parturiente;
- 6 — Acção rápida;
- 7 — Administração fácil.

O presente trabalho é fundamentado no emprego da promazina em 360 parturientes, 33 % das quais eram primíparas, todas com parto de termo; em cerca de 90 % da totalidade houvera assistência médica adequada;

<sup>1</sup> L. D. Sprague, *Obst. Gynec.*, 9:633; 1957

<sup>2</sup> Wegryn, S. P. e Marks, R. A., *JAMA*, 167; 1918-1958

<sup>3</sup> Bolton, R. N. e Benson, R. C. W., *J. Surg.*, 66;253, 1958

<sup>4</sup> Pollock, G. B. et al., resumido nesta revista

<sup>5</sup> Leazar, M. A., *West J. Surg.*, 68:135, 1960

7% das doentes exibiam ligeiros sintomas de toxemia.

Utilizou o autor uma combinação de promazina e meperidina com ou sem escopolamina, com a finalidade de obter analgesia e sedação.

#### Resultados:

Analgesia e sedação boa ou excelente: 92% dos casos;

Analgesia e sedação regular: 8% dos casos;

Duração do parto: primíparas: 5 horas; multíparas: 5 horas e 41 minutos.

A acção da droga não produziu retardamento das contracções uterinas.

A dose deve ser escolhida para cada caso. A dose inicial foi de: 50 mg de promazina e 50 mg de meperidina e, quando necessário, para abreviar ou melhorar o efeito pretendido, administração de 0,4 mg de escopolamina; as drogas foram administradas por via endovenosa.

O autor não observou qualquer perturbação no ritmo cardíaco do recém-nascido nem hipotensão da parturiente.

Em 4% dos casos houve vômito, muito mais frequente nas parturientes que tinham tomado barbitúricos.

*Am. J. Obstetrics and Gynecology,*  
81:403, 1961

### **Prometazina em obstetrícia**

*J. N. Pannulo e D. M. Cerone*

A analgesia em obstetrícia tem as seguintes finalidades:

Diminuir a ansiedade;

Diminuir a dor;

Como pré-medicação anestésica na hipótese de operação obstétrica.

Pelo menos 58 drogas ou técnicas analgésicas são conhecidas e correntemente aplicadas com este propósito.

A prometazina contém certas propriedades farmacológicas que sugerem a sua utilidade num regime analgésico das parturientes. Em 100 mulheres o esquema foi o seguinte: 50 mg de prometazina em combinação com sulfato de morfina e escopolamina.

#### Resultados:

Em 15% excelentes;

Em 55% bons;

Em 18% fracos;

Em 11% não houve apreciação.

A duração média do trabalho de parto foi de 10 horas nas multíparas e de 15 horas nas nulíparas. Não houve qualquer reacção tóxica ou efeito secundário grave. Foram necessárias manobras de ressuscitação em 4% dos bebês.

Os autores fizeram o mesmo ensaio e obtiveram os mesmos

resultados em mais 500 parturientes.

J. M. Soc. N. Jersey, 57:65, 1960

### **Promazina na analgesia e sedação em Obstetria**

G. B. Pollock, J. J. Plitzer e D. J. Mason

Os autores levaram a efeito um ensaio clínico sobre perto de 4000 parturientes, administrando a promazina com ou sem meperidina ou escopolamina, durante 2 anos. Os resultados obtidos em 380, representativos aliás de toda a série, são apreciados.

Em cerca de 50 % das parturientes foi administrado: 25 mg ou 50 mg de promazina com 25 mg ou 50 mg de meperidina por via endovenosa lenta durante a primeira fase do trabalho de parto. Nas outras doentes utilizou-se a via intramuscular.

Os resultados foram mais rápidos e evidentes com a via intravenosa — a sedação foi excelente em 98 % e, boa ou regular, em 2 % dos casos; a anestesia considerada excelente em 99 % dos doentes e regular nas restantes. A dose adequada parece ser a melhor garantia de bons resultados.

Foram praticamente abolidos a náusea e o vômito, em qualquer das fases do trabalho do parto e após este. Em resultado do uso da promazina verificou-se

um encurtamento na duração das contracções uterinas, sem alteração da sua intensidade ou frequência.

Os recém-nascidos não foram afectados por este medicamento, mesmo que tenha sido aplicado 10 a 30 minutos antes da expulsão da criança. Os autores não encontraram promazina no sangue ou na urina dos recém-nascidos, concluindo que a droga não ultrapassa a barreira placentária, pelo menos em quantidade apreciável.

Obst. Gyn., 15:504, 1960

### **Prometazina e o parto**

Carrol e Moir

Os autores, em mais de 7 500 doentes obstétricas, levaram a efeito a analgesia e sedação recorrendo à prometazina e mepiridina. Os resultados podem ser assim resumidos:

— A prometazina revelou-se um tranquilizante seguro e eficaz;

— O trabalho de parto foi menos desagradável e mais rápido, principalmente nas nulíparas;

— Reduziu a necessidade de analgésicos e anestésicos;

— Raramente foi feita a resuscitação dos recém-nascidos;

A dose média de prometazina foi de 56,5 mg.

JAMA, 168:221, 1958

**Perfenazina na gravidez :  
efeito secundário**

Garff

O autor e seus colaboradores referem-se a um caso de convulsões depois da administração oral de perfenazina. Este acidente aconteceu numa mulher com acentuada hiperemese durante a 8.<sup>a</sup> semana da gravidez, a quem foram dadas 3 doses de 8 mg de atarácico. Depois da última dose, a doente apresentou-se com convulsões que foram debeladas com a suspensão da droga e a administração dum barbitúrico de longa duração.

JAMA, 169:834, 1959

**Meprobamato no trabalho  
de parto**

Igel e Solomons

Referem os autores, que o meprobamato na dose de 400 mg tomado de 4 em 4 horas durante o trabalho de parto não mostrou qualquer efeito aparente na duração do parto ou no estado do recém-nascido, bem como não se observou qualquer benefício sobre a dor ou ansiedade da parturiente. Doses até 3 200 mg em 24 horas não mostraram qualquer efeito tóxico sobre a parturiente ou sobre o recém-nascido.

Obst. Gynec., 13:46, 1959

**Prometazina e o parto**

Gordon e Ruffin

Os autores fizeram um ensaio em 500 parturientes a quem administraram prometazina. Os resultados apontados são os seguintes:

— O trabalho de parto foi mais rápido;

— O parto foi normal em 87 % das primíparas.

Os autores obtiveram a necessária sedação com uma dose intramuscular de 100 mg de prometazina associada a 50 mg de meperidina e cerca de 0,5 mg de escopolamina.

Am. J. Obst. Gyn., 76:147, 1958

**Cloridrato de prometazina  
em Obstetrícia e Cirurgia**

M. H. Adelman et al

Em 600 parturientes, os autores obtiveram uma pré-medicação eficaz com a prometazina, em 82 % dos casos, conseguindo nomeadamente quietação e sono com analgesia e amnésia. A náusea e vômito, em todas as fases do parto foram observadas em 3,6 % dos casos. Hipotensão e bradicardia, praticamente, não tiveram significado.

Não houve qualquer prejuízo para os recém-nascidos. Em 330 casos testemunhas, não seleccionadas, os autores verificaram

que, sem a prometazina, a analgesia satisfatória só se observou em 60 % das parturientes; a náusea e vômito apareceram em 27 % dos casos. A ressuscitação do recém-nascido foi necessária em 7,5 % dos casos, em comparação com 0,5 % na série sujeita à acção da prometazina.

Em 100 doentes não premedicadas com prometazina e sujeitas a anestesia epidural a náusea ou o vômito foram debelados, imediatamente com a injeção endovenosa de prometazina (25 a 50 mg), sem hipotensão ou bradicardia.

Os autores evitam administrar a prometazina nas seguintes circunstâncias: histeria ou evidência de pré-eclâmpsia, epilepsia, convulsões, hipertensão grave.

JAMA, 169:73, 1959

## TRANQUILIZANTES EM ORTOPEDIA

### *A trimeprazina no tratamento do prurido em Ortopedia*

B. T. Bell et al.

O prurido é de frequente observação em ortopedia e deve-se, essencialmente, a dois mecanismos: acção duma causa externa ou hiperirritabilidade das termi-

nações nervosas receptoras da periferia.

Em ortopedia as mais frequentes causas de prurido são:

1 — Estímulos físicos, tais como: calor, pressão, atrito (compressas);

2 — Estímulos químicos originados nas secreções (drenagem) ou por reacção alérgica devida a drogas utilizadas localmente como penso ou às substâncias químicas do adesivo;

3 — Irritabilidade exagerada das terminações nervosas que acompanha as manifestações senis da pele ou que está relacionada com uma cicatrização em decurso.

O tratamento do prurido pode realizar-se de acordo com os seguintes princípios gerais:

A — Eliminação ou redução do estímulo do prurido;

B — Eliminação ou redução da irritabilidade exagerada das terminações nervosas;

C — Interrupção do trajecto centrípeto dos estímulos cutâneos;

D — Subida do limiar de percepção central dos estímulos periféricos pelo uso de tranquilizantes, sedativos ou hipnose.

As características das técnicas terapêuticas da ortopedia nem sempre permitem remover os estímulos periféricos nem reduzir a irritabilidade nervosa periférica. Vários tranquilizantes e

sedativos têm sido utilizados, até a hipnose.

A trimeprazina foi utilizada em primeiro lugar por Callaway e Olansky, com este propósito terapêutico<sup>1</sup>.

Os autores do presente trabalho ensaiaram esta droga em 90 doentes do foro ortopédico, sendo: 36 doentes externos e 54 doentes hospitalizados; 44 homens e 46 mulheres; idades compreendidas entre os 2 e 76 anos (idade média 35 anos).

A trimeprazina foi utilizada na dose diária de 2,5 a 25,0 mg, sendo a dose habitual de 12,5 mg. A via utilizada foi a oral sob a forma de comprimidos. A duração do tratamento, em 88 dos doentes, foi de 20 dias.

Os resultados foram os seguintes: *excelente* quando a droga eliminou por completo o prurido, independentemente da sua intensidade inicial, da dose utilizada ou da duração do tratamento; este resultado foi visto em 88 % dos doentes; *deficiente*, quando houve ligeira ou nula melhoria do prurido.

Os resultados deste tratamento são por vezes espectaculares,

quando o prurido desaparece ao fim de 5 horas após a ingestão da droga.

Nesta série de doentes os autores só apontam um caso de efeitos secundários.

## TRANQUILIZANTES EM ANESTESIA

### *Premedicação anestésica sem narcóticos*

G. Wallace

A premedicação anestésica tem por finalidade realizar um ou mais dos seguintes efeitos:

- 1 — Neutralizar a apreensão;
- 2 — Suplemento do anestésico;
- 3 — Aliviar a dor;
- 4 — Contrôlo do vômito;

Muitas modificações das técnicas clássicas de premedicação tem sido propostas no sentido de se obter melhor relaxamento e maior segurança. A associação mais conhecida é constituída pela combinação de morfina e escopolamina ou atropina, geralmente na proporção de 12:1.

Com o advento de mais potentes anestésicos, pensou-se ser desnecessário ou indesejável uma tão intensa medicação preoperatória. A administração simultânea duma substância depressora — barbitúrico oral — e dum nar-

<sup>1</sup> Callaway, J. L. e Olanski, S., Tremeprazina: adjuvant in Management of itching dermatosis. *N. Caroline Med. J.*, 18:320, 1957

cótico, com o propósito de se obter sedação preoperatória; e a seguir, a indução anestésica com um barbitúrico, originaram, com frequência, resultados inteiramente desproporcionados em relação com os efeitos que se pretendiam no doente a operar.

Por estas razões o pensamento médico deslocou-se para o pólo oposto e, como consequência, surgiu uma onda de pouca ou nenhuma premedicação anestésica. Todavia, a sedação preoperatória é considerada como essencial na assistência ao doente cirúrgico.

#### *Novo conceito*

Com a introdução dos tranquilizantes que são substâncias possuindo acção anti-histamínica em maior ou menor grau, surgiu um novo conceito em relação aos resultados a obter com a medicação preoperatória.

Pela primeira vez foi julgado possível conseguir a redução do metabolismo e um certo grau de sedação cerebral sem depressão cardiovascular.

Todavia, alguns produtos fracassaram no que diz respeito à necessária tranquilidade; outros produziram depressão indesejável; e outros revelaram-se absolutamente ineficazes. Por exemplo, vários derivados da fenotiazina possuem propriedades farmacológicas diversas, de que

resulta, na prática terapêutica, acções muito diferentes.

A clorpromazina introduzida por Laborit na premedicação anestésica não é, na actualidade, tão largamente utilizada em virtude da sua tendência para a hipotensão e dos seus efeitos imprevisíveis. Outro membro do mesmo grupo é a prometazina (Fenergan) que apresenta certas diferenças químicas em relação à clorpromazina e foi introduzida na América por Holzmann. Este composto tem-se revelado, através dos múltiplos estudos a ele dedicados, como uma droga que preenche todas as exigências da premedicação anestésica, nomeadamente ausência de efeitos secundários de natureza cardio-circulatória.

Têm sido postos em prática vários esquemas para o uso da prometazina no período antes da operação, sendo de salientar o de Sadove.

O autor do presente trabalho, de acordo com outros investigadores, suprime o uso de narcóticos na premedicação anestésica, a não ser que exista a sua máxima indicação — a dor.

Nesta ordem de ideias o autor preconiza a prometazina associada a uma droga simpático-mimética, de preferência a escopolamina que é substituída pela atropina quando existe depressão cerebral (doente moribundo ou

na velhice). Nestas últimas circunstâncias, a premedicação é reduzida à atropina ou mesmo não chega a utilizar-se.

Depois de vários ensaios, ficou estabelecida a dose óptima: injeção intramuscular de 25 a 35 mg de prometazina e 0,4 a 0,6 mg de escopolamina ou atropina.

As crianças recebem a dose calculada por via rectal — com menos de 2 anos, utilizar metade da dose acima referida. A morfina, na dose de 5 a 10 mg só é utilizada quando há dor.

O autor do presente trabalho utilizou este esquema em 5 500 casos, incluindo doentes do hospital ou da clínica particular; esta série não está sujeita a qualquer critério de escolha em relação à idade, diagnóstico clínico, risco cirúrgico ou técnica operatória utilizada; nestes casos utilizaram-se todos os tipos de anestésicos, incluindo o halotano, e todas as técnicas.

Desde início que se verificou que o tempo necessário para se obter o efeito desejável era o factor fundamental para o sucesso deste esquema terapêutico. É necessário que exista um período de 90 minutos entre a administração da pré-anestesia e a indução desta. Uma vez manifestada a sedação necessária com as doses preconizadas, esta persiste durante mais de 3 horas.

Deve-se repetir a dose, quando por qualquer circunstância a operação for retardada para além daquele limite de tempo. Se sucede a prometazina ser administrada na véspera da operação, a eficácia da dose pré-anestésica é reforçada.

Os resultados avaliados pela observação clínica, são considerados satisfatórios nas seguintes circunstâncias:

1 — Quando o doente está sonolento e indiferente ao meio ambiente, ao chegar à sala de operações, desde que não seja estimulado;

2 — Quando o doente não apresenta qualquer sintoma de depressão cardiocirculatória;

3 — Quando o doente não apresenta excesso de secreção salivar.

Na série de 5 500 doentes os resultados foram bons em 85 % dos casos; os restantes mostraram certa apreensão ao chegar à sala de operações.

Nenhum doente estava irrequieto ou mostrava intensa apreensão e, por isso, não foi necessária qualquer medicação suplementar com barbitúricos.

Em 60 % dos casos os doentes não se lembravam da chegada à sala de operações ou das manobras de indução da anestesia.

Pelos factos apontados não se reconhece qualquer contra-indicação para este esquema de

premedicação anestésica que é constituído pela associação da prometazina e dum agente simpático-mimético e que, nas doses preconizadas, garante uma sedação preoperatória livre de complicações.

J. A. M. A., 173:747, 1960

## TRANQUILIZANTES EM UROLOGIA

### *Prometazina em Urologia*

*B. Sheiner e B. D. Pinck*

Nos doentes operados de prostatectomia suprapúbica há sempre a possibilidade de hemorragia ou infiltração, com urina, dos tecidos vizinhos da loca prostática, particularmente agravada pela irrequietação dos doentes derivada não só da dor como de reflexos originados na região da bexiga. Estes últimos traduzem-se pelo tenesmo de que resulta tentativas repetidas de micção e consequentes movimentos e, por causa destes, pode ser provocada infiltração urinária e agravamento ou início da hemorragia. O tamponamento da loca ou a presença duma algália ou outro corpo estranho nesta zona reflexogénea, desencadeia o referido tenesmo.

Para contornar estes factos, nas primeiras horas a seguir à operação, é necessária uma pro-

funda sedação que pode ser perigosa quando conseguida apenas com narcóticos e em doentes idosos.

Os autores referem-se às técnicas de associação da prometazina e um narcótico, ensaiada em 82 doentes operados. Inicialmente a prometazina foi administrada conjuntamente com os narcóticos, tendo-se verificado que o efeito destes era reforçado e que se reduziam o número de injeções necessárias à adequada sedação.

Verificou-se que, além da potenciação do narcótico, a prometazina evidenciava acção tranquilizante e sedativa. Por estas razões, os autores, passaram a administrar o tranquilizante por via intravenosa, em regime de gota a gota.

A droga foi utilizada na dose de 150 mg dissolvida em 2 000 cc. de soluto isotónico tendo-se verificado:

— O doente estava sossegado e ligeiramente sonolento;

— As irrigações necessárias não causaram apreensão aos doentes nem desencadearam espasmos;

— Não se observaram hemorragias;

— Não se verificou hipotensão, náusea, vômitos ou depressão respiratória;

— Redução do número de injeções do narcótico como se

demonstra: no grupo de 51 doentes, sujeitos à associação prometazina-narcótico, durante as primeiras 24 horas houve que administrar 54 doses de narcótico o que significa — 1,5 doses por doente; no grupo de 34 doentes, não sujeitos à referida associação medicamentosa, houve que administrar, também nas 24 horas, 5,02 doses de narcótico por doente; nos restantes doentes em que a prometazina foi utilizada por via intramuscular, e nas mesmas 24 horas, houve que administrar 2,5 doses de narcótico por doente.

Os autores concluem que a associação prometazina-narcótico é valiosa no pós-operatório de doentes idosos, por reduzir as exigências do narcótico, produzir tranquilidade, eliminar os reflexos e não produzir efeitos secundários graves.

J. A. M. A., 171:1955, 1959

## TRANQUILIZANTES E ALCOOLISMO

### *Tratamento do síndrome pós-alcoólico com cloridrato de triflupromazina*

H. I. Goldman

Os derivados da fenotiazina têm-se mostrado como o medicamento tranquilizante mais eficaz

no tratamento dos doentes alcoólicos. O autor realizou um ensaio clínico em 252 doentes, todos com os sintomas de supressão do álcool, nomeadamente turbulência, tremor, alucinose e náusea mas sem a sintomatologia aguda do delírio; aos doentes foram administradas doses, por via oral, de 25 mg de 4 em 4 horas até ao desaparecimento dos sintomas; se tal não acontecia a dose foi aumentando para 4 doses de 25 mg em 6 a 12 horas. A dose total diária variou de 150 mg a 400 mg.

Desta série de 252 houve melhoria de, pelo menos, dois dos sintomas de supressão do álcool em 212 casos. Em 16 doentes houve que administrar a droga por períodos iguais ou superiores a 24 horas, antes de se evidenciar melhoria. Não houve qualquer alteração dos sintomas em 40 doentes.

No conjunto de todos os doentes, houve reacção favorável à droga, sendo os sintomas de turbulência e alucinose os que mais se reduziram. A náusea presente em 43 doentes e o tremor em 49 não foram controlados. A pressão sanguínea não sofreu qualquer alteração apreciável. Não se observaram efeitos secundários. O cloridrato de triflupromazina, pelo facto de actuar favoravelmente, sobre a turbulência e a alucinose é um precioso adju-

vante da terapêutica do síndrome pós-alcoólico.

J. A. M. A., 171:1502; 1959

### **Perfenazina no tratamento da intoxicação alcoólica aguda**

A. G. Greenfield

A perfenazina foi ensaiada em 46 homens e 24 mulheres em estado de intoxicação alcoólica aguda, quer por via oral quer por via intramuscular; a droga tornou estes indivíduos calmos e cooperadores, de forma a ser fácil pôr em prática uma terapêutica específica.

O efeito da perfenazina surge 20 a 30 minutos após a injeção, resultando o desaparecimento imediato de náusea e do vômito. A seguir resulta uma redução do comportamento hiperactivo, da ansiedade e da tensão, tornando-se o alcoólico mais calmo e responsável, bem como se torna mais eficaz a sua colaboração na instituição da terapêutica consequente: medicação por via oral ou venosa, administração de vitaminas. Com o emprego da perfenazina não se observam efeitos secundários graves, a não ser um caso de ligeira hipertensão.

Por estas razões a perfenazina é uma droga particularmente eficaz e útil no tratamento sintomático e

contrôle de intoxicação alcoólica aguda.

O autor do presente artigo refere-se a trabalhos precedentes relacionados com este problema. Himwich considera a acção tranquilizante dos derivados da fenotiazina útil no domínio da fase de agitação da intoxicação alcoólica aguda<sup>1</sup> Feldmen refere-se às drogas atarácicas como eficazes na tensão, apreensão e tremor do alcoólico<sup>2</sup>. No que se refere aos aspectos psiquiátricos do alcoolismo crónico, Taylor chama a atenção para a vantagem dos derivados de fenotiazina, incluindo a perfenazina, no que se refere a «uma adequada sedação do tremor, tensão e irrequietação.

*Current Therapeutic Research.*, 3:217; 1961

### **Meprobamato e pequenas doses de álcool**

G. A. Zirkle, O. B. Mcatee  
P. D. King e R. van Dyke

O presente trabalho pretende demonstrar que uma combinação de meprobamato e álcool, perturba mais a coordenação e

<sup>1</sup> Himwich, H. E., The management of alcoholism, *Mod. Med.*, 27:23, 1959.

<sup>2</sup> Feldman, P. E., Ataractics, *J. Kansas M. Soc.*, 58:658, 1957.

<sup>3</sup> Marangoni, B. A., Use of new tranquilizer, perfenazina in 60 patients with anxiety and tension. *Am. Pract. Digest Treat.*, 8:1959, 1957.

raciocínio do homem que cada uma das drogas tomadas isoladamente.

As experiências foram conduzidas metódicamente e realizadas sobre 22 funcionários do hospital, em idades compreendidas entre os 20 e 39 anos. Foram feitos vários testes em quatro circunstâncias diferentes: *ingestão de dois placebos inertes; um placebo e meprobamato; uma bebida alcoólica e um placebo; meprobamato e uma bebida alcoólica.*

As provas eram realizadas depois da ingestão de 4 doses de 400 mg de meprobamato durante uma semana, sempre que pretendiam avaliar o efeito do tranquilizante; a dose de álcool era administrada sob a forma de limonada gasosa e de forma que produzisse uma subida de 0,5 % da alcoolemia, critério que nos Estados Unidos é considerado como incompatível com a condução automóvel. A experiência foi realizada de forma que os intervenientes ignorassem o fim que se pretendia atingir. (*double blind test*). Postos de parte os testes de ilusões horizontais e verticais cujos dados foram discordantes e, por isso, sem valor, as outras observações mostraram que as provas foram pior executadas nos indivíduos que tomaram álcool e meprobamato.

Representando por 100 % os resultados obtidos com a ingestão

dos 2 placebos, os autores verificaram os seguintes valores:

95 % com ingestão só de meprobamato;

90 % com ingestão apenas de álcool;

80 % com a ingestão simultânea de álcool e meprobamato.

O comportamento dos indivíduos veio confirmar estes resultados: em 16 pessoas verificaram-se sinais de intoxicação alcoólica resultante da ingestão de meprobamato e álcool, que se não verificara apenas com a ingestão do álcool, que em 4 se chegou mesmo a manifestar embriaguez.

Os indivíduos interrogados afirmaram (11 em 22) que a associação do tranquilizante com o álcool lhes provocou uma diminuição das suas faculdades físicas e mentais.

Os indivíduos que evidenciavam sonolência durante a experiência, 16 em 20 deles, referiram que fora mais intensa com a combinação das duas drogas. Os mesmos autores já tinham feito um estudo do efeito da associação da clorpromazina com o álcool<sup>1</sup> que mostrara haver maiores perturbações das faculdades físicas e mentais o que os leva a pensar que o meproba-

<sup>1</sup> G. A. ZIRKLE et al., Effects of Chlorpromazine and alcohol on coordination and judgment. *JAMA*, 171:1496; 1959

mato potencia a acção do álcool. Aliás este fenómeno já foi apontado por Kopmann e Hughes<sup>2</sup> num trabalho de experimentação animal.

Dos factos acima apontados resulta uma conclusão prática. Os médicos devem advertir os doentes que estão a tomar meprobamato, do perigo do uso de bebidas alcoólicas, especialmente se continuam a guiar automóvel ou manipular qualquer máquina complicada.

J. A. M. A., 173:1823, 1960

## TERAPÊUTICA PELOS TRANQUILIZANTES

### *Clordiazepoxida*

#### *Nota prévia*

Arthur L. Scherbel

O cloridrato de clordiazepoxida é uma droga recentemente utilizada no tratamento da perturbação do tónus emocional do homem.

Na experimentação animal verificou-se:

1 — Efeito tranquilizante e relaxamento muscular;

2 — Actividade anticonvulsivante;

3 — Estimula o apetite;

4 — Possui escassa actividade sobre o sistema nervoso autónomo.

O autor levou a efeito um estudo crítico da droga, desenvolvido de acordo com o seguinte esquema:

— Avaliação dos efeitos de clordiazepoxida sobre várias perturbações emocionais comparando-os com os obtidos com um placebo inerte;

— Avaliação dos seus resultados na clínica humana;

— Avaliação da frequência e gravidade dos efeitos secundários.

Verificou-se que, durante a primeira semana, os resultados clínicos obtidos com a droga e com o placebo eram iguais, ignorando quer o médico quer o doente qual o grupo que tomava a droga ou o placebo (*double blind test*). Na segunda semana, os resultados com o placebo mantinham-se ou regressavam; ao contrário, neste período, a clordiazepoxida conduzia a uma melhoria mais evidente das manifestações ansiosas ou reacções somáticas. Por outro lado, a melhoria inicial obtida com o placebo acentuava-se quando se substituía este pela clordiazepoxida; pelo contrário, quando se

<sup>2</sup> E. KOPMANN e F. W. HUGHES, Penetrating effect of alcohol on tranquilizers and other central depressants. A. M. A. *Arch Gen. Psychiat.*, 1:7, 1959

substituía esta droga pelo placebo, as melhorias obtidas com a clordiazepoxida desapareciam mais rapidamente as de ordem somática que as ansiosas.

Desta experiência resulta o seguinte:

— A clordiazepoxida possui um efeito supressor sobre os sintomas da ansiedade e os estados hipercinéticos;

— Alivia ainda algumas manifestações somáticas relacionadas com o estado de ansiedade;

— Não se observa acção aparente sobre as reacções depressivas.

Durante 6 meses esta droga foi utilizada em cerca de 300 doentes sofrendo diversas perturbações orgânicas ou funcionais, directa ou indirectamente associadas com ansiedade ou tensão emocional.

A dose oral de clordiazepoxida variou entre 5 e 10 mgr, quatro vezes ao dia; a dose por dia intravenosa variou entre 50 mgr e 100 mgr.

Os resultados obtidos são os seguintes:

*Reumatismo não articular* — A clordiazepoxida mostrou-se eficaz, aliviando o espasmo muscular e a tensão nervosa que acompanham este mal definido síndrome.

*Artrite reumatóide* — Nesta doença, a droga é de limitado valor porque, aliviando o espasmo

muscular e a ansiedade que acompanha a artrite reumatóide, tende a agravar a fadiga e astenia muscular e a reacção depressiva.

*Angina de peito* — A droga reduz o número de ataques, especialmente quando estes são precipitados pela tensão emocional, sem alterar o pulso ou a tensão arterial.

*Histerismo* — O sintoma «bola histérica» desaparece de forma rápida e dramática com a clordiazepoxida.

*Perturbações gastrointestinais* — A clordiazepoxida alivia os sintomas do espasmo do esófago, pirose, hiperperistalse do intestino delgado, síndrome de gastrectomia e úlcera péptica.

*Edema e tensão premenstrual* — Os resultados não são uniformes.

*Algia mamária* — A droga produziu melhoria da hipersensibilidade dos seios, com ou sem mastite crónica.

*Cefaleias* — Os resultados da droga são muito irregulares, mesmo nas cefaleias de origem vascular.

*Alcoolismo* — Os resultados imediatos são excelentes tanto no alcoolismo crónico como no agudo, mas os resultados a distância estão ainda por avaliar.

*Síndromas algícos* — Verificou-se que a clordiazepoxida possui escasso efeito analgésico.

Outras situações que parecem ter melhorado com a droga, foram: *distrofia neuro-reflexa*, *fenómeno de Reynaud* e certas *dermatoses* relacionadas com tensão nervosa.

Os efeitos secundários observados foram a sonolência e aumentada necessidade do sono, aumento do apetite, ataxia, incoordenação muscular, redução da libido, redução da tolerância para o álcool e, em certos doentes, houve agravamento da reacção depressiva pré-existente. A dose e a susceptibilidade individual são os factores mais importantes que condicionam a ocorrência destes efeitos secundários; os velhos são particularmente sensíveis a pequenas doses.

Os exames laboratoriais levados a efeito no presente estudo não mostraram haver reacções tóxicas sanguíneas, renais ou hepáticas.

*American Practitioner*, 12:275, 1961

***A Clordiazepoxida no tratamento da ansiedade e sintomas afins***

J. M. Tobin  
e N. D. C. Lewis

A clordiazepoxida foi administrada em 212 doentes, cuja sintomatologia predominante era a ansiedade, acompanhada ou não

de outros mecanismos psicológicos de defesa.

A série é composta de 135 mulheres e 77 homens, de idades compreendidas entre os 12 e 76 anos com sintomatologia, durando de dois meses a 27 anos. Os diagnósticos foram:

Reacções psiconeuróticas — 147 doentes;

Reacções esquizofrénicas pseudoneuróticas — 22 doentes;

Reacções esquizofrénicas — 8 doentes;

Reacções esquizoafectivas — 11 doentes.

A ansiedade e sintomas afins eram graves em 160 casos, moderados em 50 e ligeiros em 22. A sintomatologia incluía ainda os seguintes componentes: reacções fóbicas; pensamentos obsessivos e comportamento compulsivo; depressão; letargia; tensão; fadiga e manifestações afins. Em todos os doentes, periodicamente, foram efectuados: exame psiquiátrico, observação clínica completa e exames laboratoriais.

Depois de colhida certa experiência, a dose inicial foi estabelecida em 25 mg uma ou duas vezes por dia, que foi aumentada, depois, em fracções de 25 mg até ao máximo de 175 mg por dia, em certos doentes. A dose média de manutenção foi de 10 a 150 mg por dia. A duração do tratamento foi de uma semana a 13 meses.

Os resultados foram avaliados segundo dois critérios: pelo investigador, apreciando o conjunto de todos os efeitos da droga e pelo doente, no que respeita a melhoria subjectiva de cada sintoma.

De acordo com os psiquiatras os resultados foram:

Excelentes — 47 casos;

Bons — 76 casos;

Regulares — 45 casos.

O sucesso terapêutico foi verificado em 80,2 % dos doentes.

Dos doentes que reconheceram, eles próprios, a melhoria da ansiedade, os resultados foram os seguintes:

Melhoria completa — 23;

Melhoria acentuada — 60;

Melhoria significativa — 36;

Melhoria apreciável — 21;

Melhoria ligeira — 15.

Isto significa um sucesso do tratamento, segundo este critério, avaliado em 87,6 % dos casos.

Os efeitos secundários mais evidentes foram a sonolência e ataxia; não se observaram sintomas da via extrapiramidal. Os hemogramas, análises de urina e provas de função hepática não sofreram alteração. No conjunto, a clordiazepoxida apenas foi suspensa em 2,8 % dos casos por motivo do aparecimento de efeitos secundários.

A clordiazepoxida tem três acções farmacológicas diferentes,

nomeadamente: efeito contra a *ansiedade*, efeito *sedativo* e efeito *estimulante*.

A acção sobre a ansiedade não está relacionada com o efeito sedativo e é mais específica que a de outros tranquilizantes, largamente usados, porque, com os últimos, a ansiedade só melhora quando ocorre depressão sobre o sistema nervoso central, produzida por redução da ansiedade mental. O efeito psicoestimulante da clordiazepoxida, além do mais, traduz-se pela melhoria das depressões ansiosas.

Os autores concluem que a clordiazepoxida é o mais valioso agente específico contra os estados de tensão e ansiedade, entre as drogas tranquilizantes utilizadas na prática.

*J. A. M. A., 174:1242, 1960*

#### ***O valor da Tioridazina em doentes hospitalizados***

*N. David, N. D. Logan  
e G. H. Portar*

A tioridazina foi ensaiada em 71 doentes, a maioria dos quais se encontravam agitados ou perturbados, devido à hospitalização necessária por diagnósticos médicos ou perturbações relacionadas com problemas cirúrgicos.

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Eis os diagnósticos:       |    |
| <i>Médico:</i>             |    |
| Cardiovascular . . . . .   | 6  |
| Gastrointestinal . . . . . | 11 |
| Ansiedade . . . . .        |    |
| Aguda . . . . .            | 6  |
| Crónica . . . . .          | 3  |
| Cancro . . . . .           | 5  |
| Doenças infecciosas . .    | 2  |
| Síndrome cerebral crónico  | 2  |
| Alcoolismo                 |    |
| Supressão aguda . . . .    | 5  |
| Crónica . . . . .          | 3  |
| Esquizofrenia . . . . .    | 2  |
| Coreia . . . . .           | 1  |
| <i>Cirúrgico</i>           |    |
| Ansiedade                  |    |
| Pré-cirúrgica . . . . .    | 6  |
| Traumática . . . . .       | 2  |
| Pós-cirúrgica . . . . .    | 7  |
| Com delírio . . . . .      | 2  |
| Infecções . . . . .        | 6  |
| Potenciação de analgésicos | 2  |
| Total . . . . .            | 71 |

As doses foram de 25, 50, 75, 100 e 150 mg administradas duas a quatro vezes por dia, e, em média, durante 7 dias. O resultado terapêutico foi considerado satisfatório em 83,4 % dos casos.

Para os doentes hospitalizados, por razões não psiquiátricas a dose que se verificou ser mais eficaz foi a de 50 mg, três vezes por dia.

Alguns doentes não tiveram benefício por a dose ser insufi-

ciente; outros mostraram efeitos secundários que exigiram a sua redução.

Não se verificaram sinais de parkinsonismo ou discrasias sanguíneas.

*Antibiotic Medicine & Clinical Therapy*, 7:364, 1960

### **Ensaio terapêutico com a Tioridazina**

N. A. Bercol

A investigação de novos tranquilizantes, nomeadamente dos derivados da fenotiazina, procura, entre outras finalidades, drogas mais eficazes nas mais pequenas doses possíveis bem como reduzir ou eliminar os seus efeitos secundários que podem ser resumidos em dois grupos: efeitos secundários que sendo desagradáveis não são perigosos e os efeitos tóxicos, quase sempre graves.

O autor estudou a acção da tioridazina, derivado da fenotiazina, durante 2 anos em 70 doentes ambulatorios dos quais 45 do sexo feminino e 25 do sexo masculino, de idades variando entre os 7 e 33 anos (em média 31 anos).

As conclusões são as seguintes:

A tioridazina pode-se comparar a outros derivados da fenotiazina de emprego mais difun-

dido, no que se refere ao seu efeito tranquilizante que representa 75 % do produzido pela clorpromazina, em igualdade de doses.

A tioridazina possui uma evidente vantagem sobre os derivados da fenotiazina correntemente empregados, porque não provoca complicações relacionadas com a via extrapiramidal.

A tioridazina mostra tendência a produzir sonolência, o que é inconveniente nuns casos e vantajoso em outros.

A tioridazina não produz efeitos tóxicos no sistema sanguíneo nem na célula hepática.

A tioridazina mostrou-se um bom substituto dos barbitúricos, como droga soporífera. Verifica-se, na literatura, que uns autores consideram a sonolência provocada pela droga como um efeito secundário e outros, pelo contrário, julgam tratar-se duma acção farmacológica da tioridazina.

O autor do presente trabalho verificou que alguns doentes estudados puderam substituir o seu habitual barbitúrico de potente acção, por tioridazina na dose de 10 a 50 mg. É neste aspecto — acção soporífera — que a tioridazina é mais eficaz que a clorpromazina, em igualdade de dose.

### *Análise sintomática dos efeitos da Perfenazina*

W. P. Wilson J. B. Parker  
e J. Handy

Os primeiros trabalhos publicados sobre a perfenazina indicam um certo número de vantagens da droga: mais reduzido efeito hipnótico, menos toxicidade hepática e aparente aumento da sua potência e acção terapêutica.

Os autores realizaram um ensaio da droga em 196 doentes. Com excepção dos doentes sofrendo de síndromas cerebrais crónicos, estão adequadamente representados nesta série de doentes, variados diagnósticos, nomeadamente esquizofrenia, psicose maníaco-depressiva, reacção depressiva psicótica, perturbações psiconeuróticas e síndromas cerebrais agudos. Em todos os doentes a dose foi de 4 mg, 4 vezes ao dia. Quando desta posologia nenhum benefício resultava, a dose foi aumentada para 8 mg em 2 dias; se ainda se mostrava insuficiente, a dose subia para 16 mg a 32 mg, 4 vezes por dia. Foram administradas drogas anti-parkinsonianas, para evitar os efeitos secundários. Se a droga não produzia qualquer efeito benéfico durante 2 a 10 dias era posta de lado por ineficaz. Em alguns casos a droga foi ainda continuada, quando os primeiros

resultados eram muito modestos, e até se evidenciar uma acentuada melhoria ou então haver a convicção de que nenhum resultado era de esperar.

Quando se obtinha uma reação favorável com doses elevadas, estas foram reduzidas até um nível de manutenção e, quando possível, para doses de 4 a 8 mg uma ou duas vezes por dia.

Uma completa remissão dos sintomas foi observada apenas em 22 % dos doentes; todavia, metade destes sofria de perturbações curáveis, independentemente da terapêutica aplicada (síndromas cerebrais agudos).

Nos síndromas nos quais a sintomatologia não estava relacionada com perturbações tóxicas ou metabólicas, a percentagem de casos com remissão completa, descia até 7 %.

Todavia, a melhoria geral dos sintomas, observada no conjunto das séries estudadas pelos autores é suficiente para provocar comentários favoráveis da parte do pessoal dos serviços psiquiátricos, especialmente, se se estabelece a comparação com os resultados obtidos, anteriormente, com outras drogas.

Em muitos doentes a perfenazina provoca sintomas discinéticos, espasmos dos músculos da coluna, torticólo, apesar das

drogas anti-parkinsonianas administradas conjuntamente.

Dis. Nerv. System 21:340; 1960

### **Quimioterapia nas perturbações mentais da velhice**

D. W. Abse,  
W. G. Dahlstrom e C. Hill

Desde 1957 que se têm publicado muitos trabalhos insistindo na eficácia de certos tranquilizantes no controle da agitação, delírio, beligerância e perturbações do comportamento dos velhos<sup>1</sup>, ou referindo a vantagem de associação de cloridrato de pipradol com reserpina<sup>2</sup>.

Os autores do presente trabalho realizaram a sua investigação em 80 doentes, de mais de 60 anos, sofrendo de associação dos seguintes sintomas: depressão, agitação, ideação paranóica ou confusão; estes doentes foram

---

<sup>1</sup> HOWELL, T. H. et al, Use of chlorpromazine in geriatrics, *Practitioner*, 173:172, 1957

SEAGER, C. P., Chlorpromazine in treatment of Elderly of psychotic women. *Brit. Med. J.*, 882; 1955

POLLACK, B., Addition of chlorpromazine to treatment program for emotional and behavior disorders in aging. *Geriatrics*, 11:253, 1956

<sup>2</sup> MARTIN, K. E. et al, Pipradol: combined therapy for geriatric and agitated patients. *Rec. Med.*, 170:33, 1957

agrupados em 5 séries de 16 doentes, constituídas por indivíduos em igualdade de circunstâncias de idade, sexo e perturbações mentais e, a cada série, foi instituído um esquema terapêutico segundo o critério adequado ao propósito do presente trabalho.

O esquema terapêutico foi o seguinte:

1 — A cada série foi administrada: clorpromazina — tintura de ópio — combinação de reserpina e cloridrato de pipradrol — placebo inerte (lactose) — nenhum medicamento.

2 — Os doentes de cada série foram observados por um psiquiatra e por um psicologista ao fim de uma, duas, quatro e oito semanas, os quais ignoravam o esquema terapêutico a que cada série observada estava sendo sujeita, embora os médicos e enfermeiras de enfermaria onde os doentes estavam em tratamento tivessem conhecimento das drogas que estavam a ser administradas a cada série de doentes.

3 — Cada caso individual foi registado de acordo com uma escala padrão em relação a: ansiedade, temperamento, estabilidade do temperamento, hostilidade e acessibilidade. Este trabalho foi realizado pelo psiquiatra.

4 — O psicologista registou as seguintes alterações: orientação

pessoal, capacidade individual e outros testes.

Os resultados obtidos, foram depois estudados estatisticamente, podendo resumir-se no seguinte:

A ansiedade diminuiu nas séries que tomavam clorpromazina e o placebo. O grupo do placebo, também adquiriu melhor estado de espírito e maior espontaneidade. No grupo que não tomou nenhum medicamento, a ansiedade aumentou.

J. A. M. A. 174:2036; 1960

***Perturbações emocionais —  
Tratamento com uma associação de tranquilizante-  
antidepressor***

*Harold S. Orchow*

Muitos doentes com perturbações emocionais exibem sintomas simultaneamente de ansiedade e depressão. Pode acontecer que as manifestações predominantes de ansiedade sejam suprimidas com o emprego de tranquilizantes mas que as manifestações, neste caso secundárias, do estado depressivo se mantenham ou até se agravem. Por isso, o autor do presente trabalho, estudou o efeito duma associação de tranquilizante com antidepressor, com a finalidade de resolver os casos acima referidos.

A droga antidepressiva é a tranilcipromina, um inibidor de

monoamina oxidase, droga semelhante, quimicamente, à anfetamina.

A droga tranquilizante é a trifluoperazina, derivado da fenotiazina que, reduz a acção sedativa da combinação medicamentosa, constituída por 1 mg de trifluoperazina com 10 mg de tranilcipromina.

Esta droga foi utilizada em 95 doentes sofrendo de:

Depressões ligeiras;

Reacções ansiosas-depressivas;

Estados de fadiga emocional.

Em 51 doentes verificou-se completa remissão dos sintomas emocionais; em 26 doentes a melhoria foi parcial; em 16 doentes os resultados não foram satisfatórios.

Esta medicação foi particularmente eficaz na fadiga nervosa e reacções ansioso-depressivas e, de menor sucesso, nas manifestações somáticas dos estados emocionais.

Os efeitos secundários, ligeiros e transitórios, exigiram redução da dose em 8 casos e supressão da droga em 4 doentes. Os efeitos secundários mais vezes observados foram: tontura ou vertigens, insónia e fadiga.

Não foram verificadas reacções graves.

Em 17 % dos doentes verificou-se um ligeiro efeito hipotensivo da droga mais evidente nos doentes previamente hiper-

tensos do que nos normotensos.

O electrocardiograma feito em 25 doentes e as contagens sanguíneas, em 31 casos, não mostraram alterações relacionadas com a droga.

A combinação trifluoperazina-tranilcipromina revelou-se uma droga de acção moderadamente rápida em 81 % dos doentes que serviram de base ao presente estudo; finalmente, o autor considera-a um medicamento útil na clínica geral para tratar os doentes que apresentem reacções ansioso-depressivas e fadiga emocional.

American Practitioner e American Digest. 12:286, 1961

## EFEITOS ESPECIAIS DOS TRANQUILIZANTES

*Acção antiemética da flufenazina em comparação com outras fenotiazinas*

R. J. Laffan, D. P. Papandrianos,  
J. C. Burk e B. N. Craver

Courvoisier e colaboradores, em 1953, verificaram que a clorpromazina evitava o efeito da apomorfina, em experiências realizadas com cães; desde então muitas outras fenotiazinas têm sido investigadas neste sentido.

Os autores do presente trabalho verificaram que a admi-

nistração subcutânea de flufenazina era de 34 a 124 vezes mais potente que a clorpromazina; 4,2 a 7,5 vezes mais potente que a perfenazina e 7,5 a 16,7 vezes mais potente que a triflupromazina, no que se refere a reduzir a susceptibilidade emética do cão, provocada pela administração de cloridrato de apomorfina.

Nenhum destes derivados da fenotiazina se mostrou eficaz contra as propriedades eméticas do lanatósido, nicotina, veratrum ou gás mostarda.

A mais intensa acção antiemética da flufenazina comparada com a dos outros derivados fenotiazínicos estudados, não é acompanhada dum maior efeito sedativo — a administração de doses de flufenazina até 30 vezes a dose limiar antiemética não alteram o sono provocado pelo fenobarbital, enquanto uma dose equivalente de triflupromazina é capaz de duplicar o sono igualmente provocado nos animais pelo fenobarbital.

A explicação destes fenómenos não é bem conhecida e, no presente trabalho, são apresentadas três teorias, com preferência pela de Brand e colaboradores (1954) ou hipótese da dicotomia dos receptores da zona CT do pavimento do quarto ventrículo.

*J. Pharmacology and Experimental Therapeutics* 131:130, 1961

### ***O efeito antitumor da reserpina no rato***

W. L. West, G. M. Baird,  
J. D. Steward e S. N. Pradhan

A reserpina é capaz de produzir uma acentuada inibição do crescimento dum tumor linfóide do rato e aumentar a sobrevivência do animal, numa dose de 10 a 40 mg/kg. Esta actividade antitumoral é conhecida em relação com outros tipos neoplásicos, nomeadamente o sarcoma 37.

Outra propriedade da reserpina conhecida dos investigadores diz respeito à redução do consumo de oxigénio que se verifica nas cobaias, o que parece ser devido a uma interferência na acção da hormona tiroideia; por outro lado, já foi sugerido que os derivados da *Rauwolfia* inibem a síntese da tiroglobulina.

Os autores do presente trabalho verificaram que a reserpina, em pequenas doses, realizava a inibição do desenvolvimento de três espécies de tumores dos ratos e que potenciava o efeito antitumor do clorambucil, da tio-TEPA, mesmo nas experiências nas quais não era patente a inibição do crescimento neoplásico relacionado só com a reserpina.

Esta substância provocava uma redução no consumo de O<sub>2</sub> do

animal são e que a dl-tri-iodotironina era antagonista deste efeito, sem contudo, alterar o poder inibitório da multiplicação neoplásica.

Os autores pensam que o efeito antitumor está relacionado com um decréscimo da ingestão dos alimentos, por parte dos animais de experiência, o que por si também reduz o crescimento dos tumores de forma completa ou parcial.

A incapacidade de incorporação de aminoácidos, previamente marcados com um isótopo radioactivo na fracção proteica dos tumores parece estar relacionada apenas com a inanição; por outro lado, verificou-se que a administração dum derivado de rauwolfia (SU 3118), que não provoca depressão dos animais e portanto não reduz a ingestão de alimentos, foi incapaz de evidenciar o referido efeito antitumor.

Os autores afirmam que esta propriedade da reserpina não se deve a qualquer efeito tóxico específico, particularmente em doses pequenas, como as utilizadas na presente investigação, e que se deve, principalmente, a um prolongado estado de tranquilidade e depressão e a concomitante inanição.

## FARMACOLOGIA DOS TRANQUILIZANTES

*Efeito da clorpromazina sobre os animais submetidos a descompressão rápida após uma permanência em ar comprimido*

J. Sautet, G. Jullien,  
M. Leandri e C. Rampal

O síndrome que resulta da descompressão brusca de indivíduos sujeitos a altas pressões, como acontece com os mergulhadores, é provocado por um conjunto de factores bem conhecidos; a descompressão brusca, anidrido carbónico, fadiga muscular, variações de temperaturas — havendo a considerar, ainda, o chamado factor individual ou sensibilidade ao mergulho e que os autores do presente trabalho atribuem a um processo neurovegetativo. Nesse sentido, levaram a efeito um conjunto de experiências em animais. Os resultados obtidos com os macacos sujeitos à acção da clorpromazina não foram satisfatórios em virtude de duas razões fundamentais: o macaco é muito resistente aos acidentes de descompressão e a série de animais muito reduzida.

Por esta razão recorreram ao coelho e os resultados são assim resumidos:

1 — Os coelhos que receberam doses de clorpromazina durante um certo número de dias, parecem sobreviver mais facilmente aos acidentes de descompressão aguda que os animais não sujeitos a qualquer tratamento.

2 — Todos os animais sujeitos a uma descompressão brusca revelaram, numa elevada percentagem de casos, provas de heparina aceleradas, significando uma hipercoagulabilidade sanguínea de rápido desenvolvimento, o que é proporcional à rapidez da descompressão; trata-se de um fenómeno semelhante ao observado no homem. Pelo contrário, as provas de heparina sofreram pouca ou nenhuma aceleração nos animais sujeitos à experiência realizada em igualdade de circunstâncias, mas que foram previamente tratados com clorpromazina.

«O mecanismo deste fenómeno não se relaciona, naturalmente, com uma propriedade da clorpromazina de evitar a formação de bolhas de azoto no sangue, em consequência duma redução brusca de pressão a que o animal está sujeito; é possível, pelo contrário, que este fármaco actue sobre a reacção enzimática em cadeia que representa a coagulação sanguínea e é provável, também, que neutralize o stress provocado por uma descompressão rápida.»

São necessários novos trabalhos para esclarecimento da patogenia dos acidentes provocados pelo mergulho profundo no mar.

La Presse Medicale 69:335; 1961

### **Bloqueio neuromuscular da clorpromazina**

C. Su e C. Y. Lee

Embora Kopera e Armitage, (1954) assim como Burn (1954), se tenham referido à acção paralizante da clorpromazina nos gatos e ratos ser devida a um efeito directo sobre os músculos, Ryall (1956) demonstrou que a clorpromazina inibe a transmissão neuro-muscular, afectando pouco a estimulação directa da fibra muscular. Nas nossas experiências, com as preparações frénico-diafragma do rato e do quadricipete da rã, a clorpromazina deprime as respostas à estimulação indirecta, de maneira mais evidente, que as devidas a estimulação directa. Além disso, a clorpromazina reduz a amplitude das contracturas do músculo recto da rã devidas à acetilcolina, enquanto que não altera a resposta muscular ao CIK.

Estes factos indicam que a acção directa de pequenas concentrações de clorpromazina sobre as fibras musculares tem pouca importância. Desde que a condu-

tividade do tronco nervoso não seja alterado pela droga, a junção neuromuscular é provavelmente a zona sobre a qual se exerce o efeito paralizante.

O bloqueio não é do tipo de despolarização porque a droga não despolariza as terminações nervosas neuromusculares, não ocasiona a fasciculação e não antagoniza a acção da tubocurarina.

Pelo contrário, a clorpromazina reduz a despolarização das placas neuromusculares e a contractura provocada pela acetilcolina e é, parcialmente, antagonizada pelas anticolinesterases. Além disso, muitos autores têm referido que a clorpromazina aumenta a acção paralizante da tubocurarina e seus similares (Weslechi, 1958). Os nossos resultados demonstram que o efeito combinado da clorpromazina e tubocurarina se podem considerar como somação em vez de potenciação (sinergismo supra-activo) no sentido de Barstad (1956).

Por essa razão o bloqueio neuro-muscular da clorpromazina, sobre muitos aspectos, lembra o produzido pela tubocurarina.

Todavia a acção da clorpromazina não é absolutamente igual à da tubocurarina, por várias razões.

1 — A droga inibe directamente a fibra muscular e provoca

contractura, quando a dose é aumentada;

2 — Os agentes anti-curarizantes exercem um ligeiro efeito antagonista quando o músculo é estimulado indirectamente;

3 — A potenciação pós-tetânica está ausente e o tétano é perfeitamente conservado na preparação do diafragma do rato;

4 — As curvas representativas da reacção a várias doses de acetilcolina sobre o músculo recto abdominal da rã, antes e depois do tratamento com a clorpromazina, não são paralelas e tornam-se em campânula depois da adição de drogas anti-curarizantes.

Enquanto a síntese enzimática da acetilcolina não é alterada, a libertação de acetilcolina, em resultado da estimulação neuromotora, não é reduzida por elevadas concentrações da clorpromazina. Esta inibição pode constituir, também, uma parte da razão pela qual existe o bloqueio neuromuscular, indicando uma multiplicidade de acção da clorpromazina.

Melhor ainda, a paralisia devida à clorpromazina não se pode neutralizar pela lavagem repetida das preparações musculares, com excepção para o músculo quadricípete da rã.

A irreversibilidade desta paralisia tem sido verificada, também

nos músculos de gato (Kopera e Armitage, 1954, Wislchi, 1958)<sup>1, 2</sup>.

Deste modo, as placas motoras são bloqueadas pela clorpromazina com uma afinidade muito maior que a evidenciada pela tubocurarina, embora o grau de irreversibilidade possa variar muito com os diferentes músculos e com as espécies animais

Finalmente, embora as nossas investigações indiquem que a clorpromazina exerce uma influência directa sobre a transmissão neuro-muscular, não se exclue a possível participação dum efeito central da droga sobre o tonus muscular, do animal intacto.

Pelo contrário, a função neuro-muscular parece ser menos sensível à droga que o sistema nervoso central a julgar pelas doses relativamente altas exigidas para o bloqueio neuro-muscular, *in vitro*. A mesma conclusão se encontra no testemunho de outros autores, segundo o qual a inibição dos músculos estriados era apenas obtida, de forma uniforme, com injeção intra-arterial; este resultado era nulo ou irregular com a injeção endovenosa de doses suficientes para actuar sobre o sistema nervoso central.

*Brit. J. of Pharmacology and Chemotherapy*,  
15:88, 1960

<sup>1</sup> Kopera J. e Armitage, A K — *Brit. J. Pharmacol.*, 9:392; 1954

<sup>2</sup> Wislchi L., *Arch. Int. Pharmacology* 115:52; 1958

### **A acção da clorpromazina sobre os centros vasomotores**

H. Schmitt e H. Schmitt

A acção vasodilatadora da clorpromazina é um facto comprovado por vários autores, sendo esta hipotensão a consequência duma diminuição da resistência periférica oferecida pela rede vascular ao sangue circulante, mantendo-se inalterável o débito cardíaco.

Todavia, embora diversamente interpretada, existe a participação dos centros vasomotores no mecanismo desta acção hipotensora; a hipotensão provocada pela clorpromazina persiste no animal descerebrado ou sujeito à acção da reserpina, o que põe em evidência um factor essencialmente periférico, de acordo com as experiências levadas a efeito pelos autores do presente trabalho.

A clorpromazina não provoca uma descida da tensão arterial em injeção intracisternal senão em doses grandes; todavia, faz diminuir as reacções hipertensoras e reflexos hipotensivos. É mais hipotensiva quando injectada no terceiro ventrículo.

A clorpromazina administrada em pequenas doses (0,5-0,10 mg.-kg) por via intravenosa, diminui e abole a excitabilidade dos centros vasopressores bulbares e

hipotalâmicos, diminuindo, em menor grau, os centros vasodpressores e cardio-inibidores do bulbo. Por isso a supressão da excitabilidade dos centros se acompanha da potenciação do efeito hipertensor da noradrenalina o que significa uma enervação farmacológica.

A persistência de excitabilidade dos centros vasodpressores a seguir à suspensão da excitabilidade dos centros vasopressores, permite concluir que os dois centros são independentes e que as fibras nervosas vasodilatadoras participam no mecanismo da estabilidade da tensão arterial.

*Arch. Int. Pharmacodynamie et Thérapie, 132:24, 1961*

### **Clormezanona e o seu efeito relaxante sobre a musculatura esquelética**

W. G. Mullin e L. Epifano

Os autores realizaram um ensaio terapêutico com a clormezanona em 91 doentes de variadas queixas, desde a ansiedade até à úlcera duodenal. A dose média foi de 150-400 mg por dia.

Numa série deste grupo de doentes havia o componente espasmo muscular, relacionado com lesões traumáticas, bursite, artrite reumatóide, osteoartrite e síndrome do disco intervertebral.

A dose individual mais eficaz foi a de 100 mg administrada

3 vezes por dia. O alívio obtido foi superior ao resultado de qualquer outra droga relaxante, e foi, de bom a excelente, em todos os doentes. Os resultados foram inferiores quando predominava a ansiedade e nulos quando havia hipertensão. Na doença de Parkinson não houve redução do tremor; apenas foi apreciável uma certa melhoria da espasticidade. Na esclerose em placas houve redução da espasticidade mas a astenia aumentou. Nos casos de úlcera não se verificou qualquer benefício.

Os efeitos secundários apareceram em 8 dos 91 doentes com doses iguais ou superiores a 300 mg por dia; astenia, sonolência, xerostomia, escotomas; não houve porém manifestações tóxicas.

A clormezanona é um relaxante central e tem acção farmacológica semelhante à do meprobamato.

*Am. Pract. & Digest Treat., 10:1743, 1959*

## **COMPLICAÇÕES DOS TRANQUILIZANTES**

### ***Síndrome cervicofacial relacionado com os derivados da fenotiazina***

A. B. Robinson

Com a divulgação terapêutica dos derivados da fenotiazina têm aparecido muitas referências a síndromas neurológicos, conse-

quentes à administração deste grupo de tranquilizantes. Entre as complicações neurológicas distinguem-se convulsões crônicas generalizadas, estados cataleptícoídes, parkinsonismo e várias perturbações distónicas.

Neste grupo de efeitos secundários Shanon<sup>1</sup> descreveu o síndrome cervicofacial relacionado com o emprego de perfenazina e que se caracteriza por: protrusão, descoloração dos tegumentos, alterações do contorno da língua, espasmo tónico dos músculos mastigadores, espasmo da laringe, disфонia, disfagia, crises oculogíricas, trismo e torticólo. Não há perturbações electro-encefalográficas.

Este síndrome foi observado pelo autor do presente trabalho em três doentes, relacionado com a ingestão das drogas: perfenazina, tiopropazato, e triflupromazina. Nestes casos houvera uma dose exagerada, em cada caso, mas na literatura há referência ao desencadear destas complicações após pequenas doses dum dos derivados da fenotiazina, o que parece explicar-se mais por idiosincrasia do que por efeito tóxico cumulativo.

---

<sup>1</sup> Shanon, J., Neuromuscular symptoms simulating conversion hysteria caused by Perphenazine. *Des. Nerv. System.*, 20:24, 1959

O síndrome em causa desaparece, regra geral, 4 a 12 horas depois e o seu tratamento abrange a administração dum barbitúrico e duma droga antiparkinsoniana.

*J. A. M. A.*, 173:505, 1960

***Electroforese do líquido cefaloraquideano num doente tratado pela triflupromazina***

E. E. Shev

Os sintomas extrapiramidais ocorridos como uma complicação do uso terapêutico das fenotiazinas estão descritos por muitos autores, mas parece não ter havido, até aqui, referência às perturbações ocorridas no líquido céfalo-raquideano, simultaneamente, com os referidos acidentes neurológicos.

Numa doente sujeita à terapêutica da triflupromazina, na qual se desencadeou um síndrome de parkinsonismo, o autor do presente trabalho realizou o estudo electroforético das proteínas do líquido céfalo-raquideano por meio de cromatografia em papel.

Eis os resultados, incluindo a análise completa do líquido céfalo-raquideano:

Proteínas: 18%; prova de Pandy = negativa; açúcar 64%; curva do oiro coloidal 001200 000 resultado negativo da prova de

Khan; estudo electroforético: inversão da relação albumina globulina (35 %/67,5 % = 1 : 2).

A alteração dos valores proteicos do líquido céfalo-raquideano sugerem as seguintes hipóteses:

— As alterações representam um efeito tóxico sobre a permeabilidade celular ao nível da barreira sanguínea do cérebro;

— Ou existe um efeito tóxico sobre os neurónios da via extrapiramidal (sistema estriopalidal).

A droga parece actuar sobre os tecidos cerebrais e as consequentes perturbações metabólicas são responsáveis pela modificação das taxas da proteína no líquido céfalo-raquideano.

Sob este ponto de vista, o efeito tóxico das fenotiazinas sobre o sistema estriopalidal seria semelhante ao dos vírus, anidrido carbónico e outras toxinas.

*J. A. M. A., 173:800, 1960*

### ***Crise oculogírica após uma pequena dose de perfenazina***

*F. J. Kozinn e H. Wiener*

Os efeitos secundários relacionados com a via extrapiramidal, ocorridos após a administração dos derivados da fenotiazina, podem ir desde ligeiro tremor até

a um quadro clínico sobreponível ao tétano; são porém, acidentes relacionados com grandes doses e terapêutica prolongada. Os autores referem um acidente neurológico observado numa criança de 8 anos após a administração duma simples dose de 1 mg de perfenazina.

As crises oculogíricas surgiram 24 a 41 horas após uma pequena dose; esta reacção exagerada e de longa duração pareceu estar relacionada com a excitabilidade nervosa da criança, com os seus antecedentes familiares de epilepsia e com as características anormais do encefalograma levado a efeito pelos autores, na criança vítima da complicação.

No trabalho vem referida a seguinte afirmação: «Klein insiste em 2 pontos: as pessoas com prévias lesão ou deficiência mental são susceptíveis ao síndrome do mesencéfalo, relacionado com a terapêutica por certos tranquilizantes; estas reacções ocorrem, com mais frequência, quando o tempo está anormalmente quente o que sugere a ideia de certas perturbações do centro regulador da temperatura.»

O presente caso caracteriza-se por uma acentuada desproporção entre a natureza e duração dos sintomas nervosos e a pequena dose de tranquilizante que provocou o acidente.

*J. A. M. A. 174:304, 1960*

**Cuidados hematológicos durante o tratamento com os derivados da fenotiazina**

A. V. Fiscioffa

Os derivados da fenotiazina são largamente utilizados no tratamento das doenças mentais.

Alguns efeitos secundários não são considerados perigosos para a vida do doente, tais como sonolência, perturbações emocionais, congestão nasal, parkinsonismo e dermatites. A icterícia durante a terapêutica pela fenotiazina não é muito frequente; regra geral cura-se espontaneamente mas a continuação da droga pode conduzir a lesões irreversíveis da célula hepática. A reacção tóxica menos frequente, mas a mais grave, é a agranulocitose. O autor observou esta complicação a seguir ao tratamento pela clorpromazina de 18 doentes mentais. A dose total responsável por este acidente foi de 2 a 112 gramas, com a média de 20

gramas. A leucopénia ocorreu 10 a 400 dias depois da administração da droga, mas na maioria dos casos este período foi de 20 a 45 dias. A agranulocitose foi mais frequente nas mulheres e especialmente as oriundas do Cáucaso.

Nos tratamentos prolongados pelos derivados da fenotiazina é impossível prever o momento em que se manifesta a leucopénia. Quando se administram os derivados da fenotiazina para o tratamento dos doentes mentais crónicos, é essencial a determinação mensal do hemograma, especialmente da 2.<sup>a</sup> à 14.<sup>a</sup> semanas; a seguir, estas análises de sangue podem ser feitas mensalmente enquanto se mantém o tratamento e estar sempre alerta para um conjunto de sintomas relacionados com a reacção sanguínea tóxica, a saber: laringite, estomatite, febre, mal estar, arrepios ou outro sintoma de infecção.

J. A. M. A., 171:1496; 1959





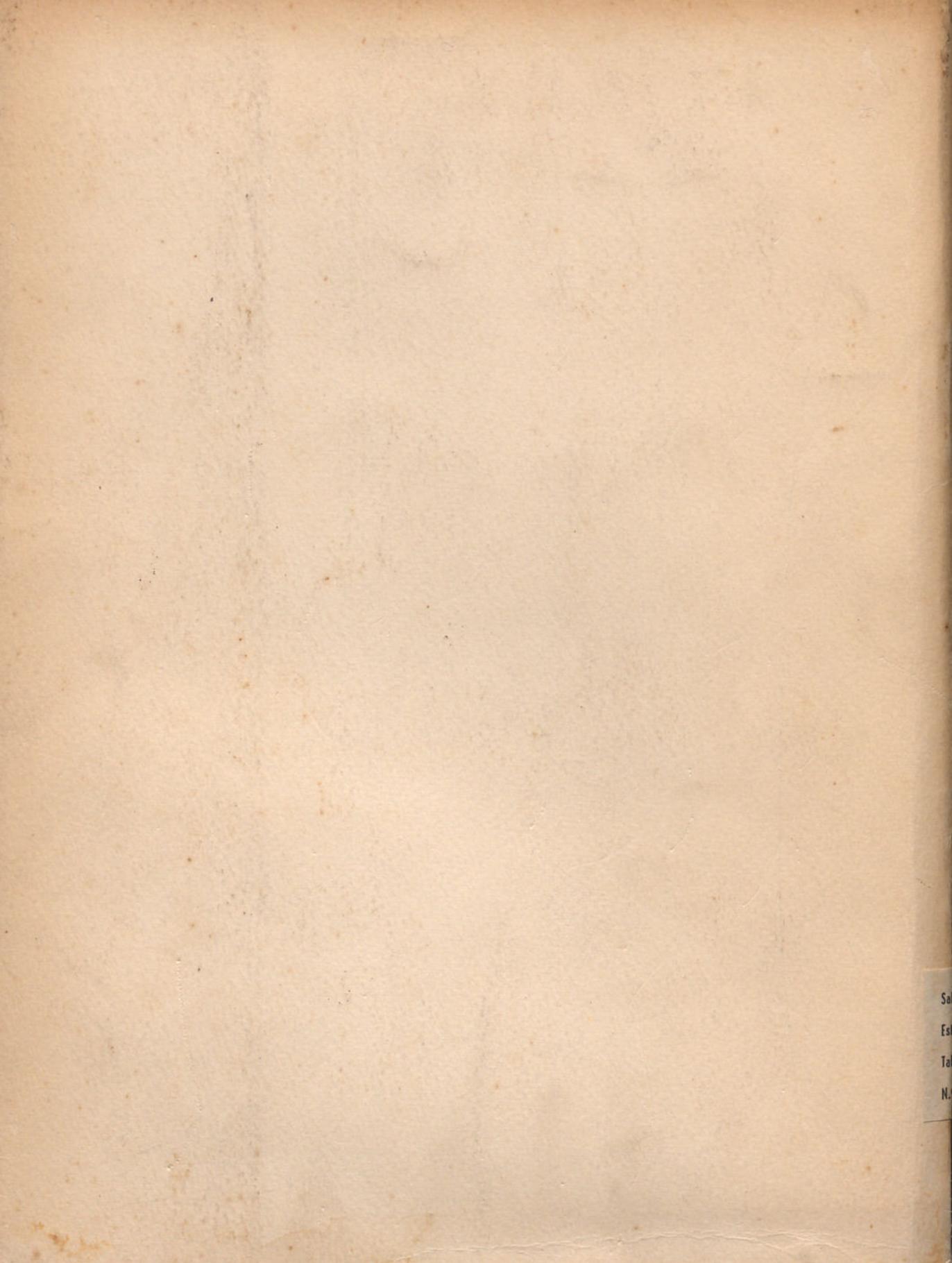
COMPOSTO E IMPRESSO NA  
TIP. L. HENRY GRIS, LDA.  
AV. JOÃO CRISÓSTOMO, 44-B  
LISBOA

—  
8.000 EX. — OUTUBRO DE 1961









Sal  
Est  
Tal  
N.