

PSICOSES TÓXICAS CONSEQUENTES À ADMINISTRAÇÃO DE QUINACRINA

PAULINO W. LONGO *
JOY ARRUDA **

A descoberta do bicloridrato de quinacrina como agente antimalárico constitui uma das mais valiosas aquisições terapêuticas modernas e seu uso tem tido, cada vez mais, a confirmação de sua alta eficiência. Não passou, entretanto, sem observação, desde o início de seu uso, a possibilidade de efeitos tóxicos, dentre os quais certas reações psicóticas.

Encontrado comercialmente entre nós com as denominações de Metoquina (bicloridrato de 7-metoxi-3-cloro-9, 1-metil-4-dietilamino-butilamino-acridina) ou de Atebrina (bicloridrato de 2-metoxi-6-cloro-9, 1-dietil-amino-8-pentil-aminoacridina), o bicloridrato de quinacrina constitui um composto sintético, preparado primeiramente por Meitzsch e Mauss (1930). Segundo Strong¹, foi Kikuth, em 1933, o primeiro a relatar que esta droga tinha ação definida sobre os esquizotes de todas as espécies conhecidas de malária. A dose terapêutica para o adulto é de um comprimido (0,10 grs) 3 vezes ao dia, sendo aconselhada a administração estando o paciente com o estômago cheio; se o estômago estiver vazio, o medicamento causa dor gástrica aguda. Como, inicialmente, fôsse considerado sem toxidez, alguns clínicos recomendavam doses de 6 comprimidos diários por alguns dias. Considerava-se que um período de 5 dias de tratamento (1,30 grs.) fôsse o suficiente para curar um caso médio de malária terçã. Entretanto, Manson-Bahr (1938)² julga que um período mais longo (7 a 10 dias) é necessário, sendo mais seguro repetir este período de tratamento depois de uma semana, a fim de permitir a eliminação do medicamento. Em relação à toxidez do medicamento, são comuns os efeitos desagradáveis constituídos por dores epigástricas, sensação de excitação e "cabeça vazia". A coloração amarela da pele, que só aparece após o terceiro dia de administração, não é considerada como sintoma tóxico, sendo devida ao depósito da droga na pele; é uma evidência da lenta excreção do medicamento e observou-se que aumenta quando existe constipação ou infecção intercorrente. Hecht, DeLangen e Storm² concluíram, de experiências em animais, que a quinacrina em grande doses produzia irritação gastrointestinal e cerebral e, quando administrada intravenosamente, causava baixa da pressão arterial e manifestava ação tóxica direta dos centros vasomotores. A preparação da quinacrina sob a forma de injeções é feita, em geral, com o musonato de atebrina na dose de 0,125 grs., que corresponde a 0,1 grs. do pó de bicloridrato. Injeções intramusculares ou intravenosas têm sido administradas em casos de malária, sem efeitos tóxicos evidentes. Entretanto, alguns casos têm apresentado sintomas muito graves.

* Catedrático de Neurologia da Esc. Paulista de Medicina. Diretor-clínico do Serviço de Neuro-Psiquiatria do Instituto Paulista.

** Psiquiatra do Serviço de Neuro-Psiquiatria do Instituto Paulista e da Secção de Higiene Mental Escolar.

1. Strong, P. — Stitt's diagnosis, prevention and treatment of tropical diseases. Ed. 7., The Blakiston Co., Philadelphia, 1945, vol. 1, pag. 109.

2. Cit. por Strong¹.

Em alguns exemplos, as injeções foram seguidas de ataques epileptiformes. Field e Niven² observaram dois casos em que convulsões de tipo epileptiforme ocorreram logo após a segunda injeção intramuscular. Bardy² tratou de 50 casos no Hospital de Singapore com 2 injeções de 0,375 grs. de musonato de atebrina; um paciente teve um "ataque cerebral" que podia ter sido causado pelo medicamento e um segundo, com lesões cardíacas, morreu 12 horas depois da primeira injeção. Van Henkelom e Overbeek², também registraram ataques epiléticos em dois casos tratados por injeções de atebrina; ambos os pacientes faleceram e o exame post mortem revelou lesões orgânicas cerebrais. Briercliffe² estabeleceu que, em cerca de 0,5% dos casos tratados com musonato de atebrina, as mortes têm sido atribuídas ao medicamento. As crianças têm-se mostrado predispostas a apresentar súbito colapso ou convulsões após as injeções. Em vista destes fatos, muitos autores não recomendam as injeções deste preparado, que só devem ser administradas sob supervisão médica rigorosa.

A ocorrência de psicoses foi registrada desde o início do emprego da quinacrina. Entretanto, reações psicóticas, em um ou dois casos dentre mil pacientes submetidos a essa droga, não mereceram grande consideração e isso parecia indicar, mesmo, relativa segurança na aplicação do medicamento. Mas, durante a última guerra mundial, em que se tornou indispensável o seu uso em milhares de soldados, as reações psicóticas observadas foram suficientemente numerosas para exigir a atenção dos psiquiatras. Sirva de exemplo a observação de 28 casos de psicoses tóxicas, registradas por Newell e Lidz³ num período de 8 meses. Estes autores registraram também alguns casos de convulsões decorrentes da ação tóxica desse medicamento sobre o sistema nervoso central. Muitos outros autores têm feito semelhantes registros. Temos, igualmente, notado a frequência de desordens de conduta, caracterizadas pela grande instabilidade, inquietude, insônia e certa excitação psíquica mitigada, em crianças submetidas ao uso desse medicamento para o tratamento de giardíase. É verdade, também, que muitos dos casos de psicoses tóxicas publicados referem-se ao emprego de excesso do medicamento. Não são raros, porém, os casos em que pequenas doses produziram efeitos tóxicos.

Fácilmente se compreende, portanto, a necessidade de conhecer a possibilidade do aparecimento de distúrbios mentais durante o uso dessa substância, pois, um atraso na suspensão do medicamento poderá acarretar graves perigos ao paciente e conduzir o psiquiatra a um diagnóstico errôneo sobre a natureza do episódio psicótico com possíveis deteriorações mentais, de gravidade para o futuro do paciente.

Revedo a literatura, verifica-se que, logo após a sua indicação no tratamento da malária, desde 1933, foram registrados casos de reações mentais tóxicas. Kingsbury⁴ foi o primeiro a tratar detalhadamente

3. H. W. Newell e Th. Lidz — The toxicity of Atabrine to the central nervous system. *Am. J. Psychiat.*, 102: 805-818, 1946.

4. Kingsbury, A. N. — Psychoses in cases of malaria following exhibition of Atabrin. *Lancet*, 2: 979 (novembro) 1934.

do assunto, citando observações clínicas de "excitação cerebral" relatadas por Green, Hoops e Conoley, de "depressão mental" observada por Quaife, e de "psicose delirante" observada por Cameron, tôdas conseqüentes ao uso da quinacrina. Utilizando-se de suas próprias observações e da dos outros autores, Kingsbury reuniu 12 psicoses entre milhares de pacientes tratados com atebrina. Dêstes casos, 8 consistiram em reações leves e passageiras, enquanto 4 foram de natureza grave, exigindo a internação em hospital psiquiátrico. As doses usadas nestes doentes foram muito moderadas e o autor discute a possível influência de dois fatores principais: de um lado, a ação da atebrina sôbre o parasita da malária podendo resultar numa intensa liberação de "toxinas"; de outro lado, a ação direta da atebrina sôbre o sistema nervoso central.

Em 1935, Briercliffe ⁵ relatou 13 reações mentais entre 7000 pacientes tratados com atebrina, o que contrastava com as suas observações nos casos tratados com quinino. Sôbre estas ocorrências, julgou a Comissão da Liga das Nações que isso acontecia quando o tratamento era prolongado e quando as doses eram excessivas e nos casos em que fôra administrado musonato de atebrina (metilsulfonato) por injeção, seguida de uso oral. Entretanto, o mesmo Briercliffe (1937) ² salientou que, quando a quinacrina foi administrada pela via oral, o tratamento não era prolongado, pois as doses eram de 0,30 grs. diàriamente por 5 dias e os sintomas mentais, quando apareciam, desencadeavam-se no fim ou logo após terminado êste período de tratamento. Quando eram dadas injeções intramusculares, apenas eram aplicadas duas (0,03 grs. cada), sendo a segunda 24 horas depois da primeira, e, ainda mais, que as injeções não eram seguidas por um período de administração de quinacrina por via oral. Em alguns pacientes, os sintomas mentais seguiram-se logo depois da primeira injeção.

Em 1935, Fernando e Wijerama ⁶ publicaram um caso fatal de envenenamento pela atebrina, o que chamou a atenção de Govindaswamy ⁷, que registrou um caso de confusão mental e perturbações neurológicas, também conseqüentes ao uso de atebrina, usada por via oral durante 8 dias, seguida de três injeções de musonato. Barnejee ⁸, na Índia, registrou mais 6 casos. Decherd ⁹ publicou um caso, observado por Chopra e Abdul Wahed. Field ⁵ usa freqüentemente o têrmo "psicose atebrínica" e relatou também 6 casos de distúrbios mentais entre 6128 trabalhadores indianos que usaram atebrina profilá-

5. Cit. por Newell e Lidz³

6. In *Lancet*, (novembro, 9) 1935.

7. In *Lancet*, (janeiro, 4) 1936.

8. Cit. por Sheppeck e Wexberg¹⁰.

9. Decherd, G. M., Jr. — A fatality after Atebrin-Plasmochin treatment of malaria. *J. Trop. Med.*, 40: 90 (abril) 1937.

ticamente num período de 15 meses. Sheppeck e Wexberg ¹⁰ também deram à publicidade uma série de 19 casos de psicoses que observaram num hospital da zona do Canal, durante o período de 1935 a 1943.

O assunto mereceu notas editoriais ¹¹ procurando chamar a atenção sobre essa eventualidade, porém, fazendo ver que nem sempre tais reações são devidas ao medicamento cujo uso estava sendo indicado pelo Departamento da Guerra dos EE. UU.. Outras publicações, entretanto, continuaram a aparecer relatando o advento de psicoses tóxicas dependentes de seu uso. Assim, Gaskill e Fitz-Hugh ¹², em 7 meses de experiência num hospital localizado em área endêmica, no qual foram internados 7604 pacientes com malária, encontraram 35 casos de psicoses tóxicas (0,4%). O tempo de início da reação variou do terceiro dia de administração de quinacrina a 12 dias após a última dose depois de completado o tratamento, que consistiu numa dose total de 2,1 grs.

Newell e Lidz ³ estudaram 28 casos de psicoses tóxicas conseqüentes à quinacrina e incriminaram o medicamento como causa direta dessa reação tóxica. Corroborando êsse ponto de vista, relataram dois casos que apresentaram episódio confusional durante o tratamento da malária pela atebrina, tendo cedido o distúrbio psíquico com a suspensão do medicamento e recidivando com a volta a essa terapêutica. Um indivíduo sadio, que nunca havia sofrido malária, submetido ao uso do medicamento, juntamente com mais 5 outros, para fins experimentais, na dose de 0,2 grs. diárias, apresentou, depois do uso de 2,4 grs., estado confusional típico, que remitiu e recidivou, respectivamente com a retirada e a nova aplicação da droga. No entender desses autores, ficou indubitavelmente confirmado o papel da atebrina, nestes estudos experimentais nos quais não houve libertação de toxinas maláricas. Newell e Lidz não encontraram, também, correlação entre doses elevadas de atebrina e a incidência de reação mental. Registraram, ainda, a observação de 7 pacientes que apresentaram uma crise convulsiva generalizada, durante ou imediatamente depois da administração de atebrina por via oral. As histórias desses pacientes e os exames complementares a que se submeteram não evidenciaram qualquer outra base explicativa da convulsão, além da terapêutica atebrínic. Êstes casos de convulsão representam, entretanto, uma incidência rara, de menos de 1 caso para 2000 pacientes tratados.

Gaskill e Fitz-Hugh ¹², no excelente registro clínico dos seus 35 casos de psicoses tóxicas, tentaram provar o efeito tóxico direto da

10. Sheppeck, M. L. e Wexberg, L. E. — Toxic psychoses associated with administration of Quinacrine. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, **55**: 489-510, 1946.

11. Mental symptoms following the use of Atabrine. Editorial. *J. A. M. A.*, **121**: 765 (março, 6) 1943.

12. Gaskill, H. S. e Fitz-Hugh, T., Jr. — Toxic psychoses following Atabrine. *Bull. U. S. Army Med. Dept.*, **86**: 63 (1945).

droga, administrando um segundo período de quinacrina a 16 dos pacientes que se tinham curado da psicose. Cada paciente recebeu 0,2 grs. de bicloridrato de quinacrina cada 6 horas durante 5 dias, seguidos de 0,1 gr., 3 vezes por dia, por seis dias, perfazendo um total de 2,8 grs. Apenas um indivíduo apresentou certa reação estranha: tornou-se levemente excitado no último dia da administração do medicamento, curando-se completamente em 48 horas. Diante destes resultados, os autores sugeriram as seguintes hipóteses: "Não há relação específica causal entre atebrina e estas psicoses; estas psicoses tóxicas representam uma reação de sensibilidade rara à atebrina, em que a dessensibilização é produzida, pelo menos temporariamente, pela crise mental; assim, esta psicose constitui uma sensibilidade complexa-condicionada na qual a atebrina é um dos vários fatores que devem coincidir num dado indivíduo a fim de produzir esta síndrome".

Recentemente, estudos clínicos e eletrencefalográficos foram feitos por Engel, Romano e Ferris¹³. De seus estudos anteriores sobre confusão mental, quer desencadeada espontaneamente no curso de várias moléstias, quer provocada experimentalmente por anoxia, hipoglicemia ou pela administração de álcool ou outras substâncias tóxicas, consideram que o EEG constitui indicador sensível de alteração do córtex sob as circunstâncias anteriormente citadas. Com o uso de um método quantitativo de análise da distribuição da frequência no eletrencefalograma, puderam correlacionar o nível de consciência com alterações na distribuição de frequência. Pareceu-lhes que, se a quinacrina exercia alguma influência sobre o córtex cerebral de indivíduos humanos normais, devia ser possível, com a técnica eletrencefalográfica, descobrir esse efeito mesmo antes das alterações clínicas se tornarem evidentes. Em vista disto, fizeram o seguinte estudo experimental: em um grupo de 6 homens normais, 5 receberam quinacrina e um serviu de controle, sendo todos submetidos simultaneamente aos mesmos estudos; durante um período controle de 5 a 6 dias, foram feitos traçados eletrencefalográficos 3 vezes por dia, com simultâneas determinações do açúcar no sangue e exames físicos e neurológicos, sendo, diariamente, anotados os dados objetivos e subjetivos sobre o comportamento. Aos 5 indivíduos em experiência foram administradas 0,2 grs. de bicloridrato de quinacrina em cada 4 horas, nas primeiras 24 horas (total de 1,2 grs.) e depois 0,2 a 1,2 grs. diariamente (em doses divididas cada quatro a oito horas) até o nível da droga no plasma atingir 100 microgrs. por litro. Nenhum recebeu quinacrina além de 10 dias consecutivos. O nível de 100 microgrs. no plasma foi obtido entre 6 e

13. Engel, G. L., Romano, J. e Ferris, E. B. — Effect of Quinacrine (Atabrine) on the central nervous system. Arch. Neurol. a. Psychiat., 58: 337-356, (setembro) 1947.

10 dias em 4 indivíduos; no 5.º paciente, foi interrompida a administração medicamentosa pelo aparecimento de sintomas graves. Durante o período da administração do medicamento, foram feitos, simultaneamente, traçados eletrencefalográficos, determinação do açúcar no sangue, do nível de quinacrina no plasma, tomada da temperatura retal 3 vezes por dia e registros dos dados objetivos e subjetivos sobre o comportamento. Idênticas observações foram feitas até o 20.º dia após o início da administração da droga. Depois de um lapso de 53 dias, suficientes para a eliminação da droga, os indivíduos foram observados por um terceiro período de quatro dias. Dêstes estudos concluíram que a quinacrina age uniformemente como um estimulante cortical, embora seja digno de nota que o grau de aceleração da frequência eletrencefalográfica não estivesse em correlação com a intensidade dos sintomas. Indubitavelmente, fatores psicológicos pré-existentes exercem papel importante. Consideram justificável concluir que, nos pacientes que mostram sintomas tóxicos ou sintomas psíquicos, a droga age como estimulante cortical. Sugerem que, do ponto de vista terapêutico, parece que deve ser indicado um depressor cortical. O amital sódico, em um de seus casos, mostrou-se eficiente.

Pick e Hunter ¹⁴ haviam já publicado os resultados de seus estudos experimentais em relação à ação da quinacrina. Relataram alterações eletrencefalográficas notadas em sapos durante a administração da quinacrina, consistindo no desaparecimento da atividade rápida e no desenvolvimento de ondas lentas de baixa amplitude. A dose e os níveis sanguíneos de quinacrina, entretanto, eram muito altos.

A literatura sobre este assunto é já bastante extensa e, pela revisão parcial que procuramos fazer, podemos concluir que a eventualidade do aparecimento de reações neuropsiquiátricas em consequência do uso do bicloridrato de quinacrina é fato confirmado não só pelas observações clínicas, como pelos estudos experimentais.

O quadro clínico das psicoses ocorridas em tais circunstâncias é relativamente variado. Em muitos casos, elas são transitórias, enquanto, em outros, perduram por mais de um mês, sem indícios de melhoras. A maioria, entretanto, caracteriza-se por início mais ou menos abrupto, com excitação, estado delirante agudo e confusional, transitório ou não, persistindo, em geral, a excitação psicomotora, com elação e relativa orientação. Os estados de excitação maníaca ou hipomaníaca parecem ser os mais freqüentes. O início da psicose, quando não se dava durante o tratamento, variou de 1 a 15 dias após o último dia do período de uso do medicamento, para a maioria dos autores. O prognóstico, salvo

14. Pick, E. P. e Hunter, J. — The action of Atabrine on the electro-cortico-potentials. *J. Pharmacol. a. Exper. Therap.*, 80: 354, 1944.

casos de grave intoxicação com evolução fatal, raros, foi em geral totalmente favorável. Os casos por nós observados caracterizaram-se por síndrome de excitação psicomotora do tipo maníaco.

CASO 1 — S. M., pardo, brasileiro, estudante, com 14 anos de idade, residente em Itariri. Em março de 1947, apresentou uma febre intermitente que foi diagnosticada como malária (*Plasmodium vivax*). Foi levado para Santos, onde foi tratado com azul de metileno e quinino; tendo cessado os acessos febris, voltou para Itariri, onde permaneceu até o começo de julho, ocasião em que apresentou mais alguns períodos febris, que cederam espontaneamente. Em princípios de agosto, foi trazido para São Paulo, a fim de ser examinado, embora nada apresentasse de anormal, nem mesmo qualquer elevação febril. Nova pesquisa de plasmódio mostrou-se positiva. Foi-lhe receitado Metoquina para tomar 3 comprimidos por dia, durante 5 dias, e cápsulas de quinino (0,30 grs.) para usar 3 por dia, durante uma semana. O paciente iniciou o tratamento e, quatro dias após, tornou-se excessivamente agitado, instável, irritado, falando constantemente, por vezes desconexamente, porém, compreendendo tudo, rindo e falando, dizendo que todos iam morrer, que não podia tomar remédios porque ia morrer, etc. Consultaram o Prof. Paulino Longo, que mandou suspender todos os medicamentos e receitou sedativos, tendo também recomendado a sua internação, dada a agitação psicomotora intensa e constante. *Antecedentes pessoais e familiares* — Nada de importante para o caso foi anotado nos antecedentes familiares. O paciente teve nascimento e desenvolvimento normais. Andou e falou com a idade de um ano. Coursou escolas primárias durante dois anos, tendo tido ótima aprendizagem e mostrado ser menino inteligente. Continua ainda estudando em casa, por sua própria recreação. É ativo e cooperador, auxiliando os familiares nos serviços da lavoura. Sofreu as moléstias próprias da infância sem complicações. *Exame somático* — Trata-se de menino de tipo constitucional atlético-pícnico, em estado de desnutrição, apresentando coloração amarela da pele, bem pronunciada e generalizada, mucosas descoradas. Os órgãos da economia não revelaram ao exame clínico lesões orgânicas evidentes, sendo palpáveis o baço e o fígado. Não apresentou, durante o período de internação, elevações febris. O exame neurológico nada revelou de anormal. *Estado mental* — O paciente apresentava uma síndrome de excitação psicomotora típica, com constante e intensa logorréia, associação rápida de idéias, com fugas de idéias, apesar de concatenação perfeita mas rapidíssima. Externava bons conhecimentos práticos, revelando possuir nível intelectual normal. Fala, ora em português, ora em língua japonêsa. Mostra-se insone. Mantém uma atividade dispersa e em constante deambulação e colecionismo. Atenção viva, superficial e rápida. Hipermnésia. Julgamento e raciocínio superficiais. *Diagnóstico* — Psicose tóxica (Metoquina). Síndrome de excitação psicomotora de tipo maníaco. *Tratamento* — O paciente foi submetido a tratamento pelas injeções de glicose hipertônica, vitamina B₁ injetável, extratos hepáticos, ferruginosos. Supressão dos medicamentos antimaláricos. *Evolução* — Com este tratamento, o paciente, em cerca de uma semana, apresentou melhoras em seu estado psíquico, atenuando-se progressivamente a excitação, passando a dormir bem, alimentar-se normalmente e mostrar-se calmo, consciente e lúcido. Teve alta clínica após 20 dias de internação, tendo saído em remissão total. Neste caso, verifica-se a perfeita dependência da psicose à terapêutica pela Metoquina, que determinou o aparecimento do quadro maníaco quatro dias após o início de seu uso. A supressão do mesmo e o tratamento desintoxicante, foram suficientes para, em uma semana, fazer remitir todos os sintomas psicóticos.

Caso 2 — J. C. S. H., branco, brasileiro, com 20 anos de idade, residente em Piracicaba, internado na Casa de Saúde do Instituto Paulista em 26 setembro 1947. Há dois meses iniciou um tratamento médico pela Metoquina, por ter sido

constatado ser portador de giárdias. Tomou cerca de 40 comprimidos consecutivamente. Logo a seguir, medicou-se com Cristoides de Hexilresorcinol, tendo tomado 5 comprimidos. Cerca de uma semana após o término desses tratamentos, começou a apresentar conduta extravagante e atitudes estranhas aos familiares. Passava horas a fio fazendo cálculos sobre juros que o pai perceberia, preocupando-se com coisas que antes não o interessavam. Tendo ido a uma festa, bebeu exageradamente, tendo-se embriagado e queimado um terno com a ponta de um cigarro. Este fato passou a ser motivo de intensa preocupação e aborrecimentos, referindo-se constantemente à possibilidade de poderem falar sobre sua conduta e prejudicar a sua reputação e a da família. Nos dias que se seguiram, mostrou-se muito confuso, falando sem nexos, meio desorientado, afirmando que ouvia vozes que estariam querendo perseguí-lo, que havia uma "turma" que não gostava dele, etc. Este estado perdurou por uma semana, após o que foi trazido para esta Capital, depois de medicado com injeções sedativas e calmantes, tendo dormido durante toda a viagem. Aqui chegando, mostrou-se calmo e desejoso em ver o tio, diante do qual mostrou-se calmo e lúcido, estado este que foi transitório e seguido de grande agitação psicomotora e confusão, sendo internado. *Antecedentes pessoais e familiares* — Pais vivos, sadios, considerados portadores de temperamento nervoso. Tem dois irmãos tidos como neurastênicos e bebedores ocasionais. Dois tios maternos estiveram em tratamento psiquiátrico em hospitais especializados. O paciente sempre foi muito sadio, de temperamento calmo, acomodado à sua situação, mostrando-se de boa conduta social e ajustado ao trabalho. Não relata molestias venereossifilíticas. Não faz uso de tóxicos e muito raramente entrega-se a bebidas alcoólicas, embriagando-se em companhia de colegas, sem apresentar desordens de conduta. É sociável, freqüente bailes, cinemas e festas. Não se dedica a esportes. Trabalha nos afazeres da lavoura e dedica-se aos estudos. *Exame somático* — Indivíduo de estatura alta, magro, de tipo constitucional astênico, emagrecido e apresentando coloração amarela intensa e generalizada da pele. O exame clínico nada revela de anormal nos diversos órgãos da economia. Do ponto de vista neurológico nada foi observado digno de nota. *Exame do líquido cefalorraquidiano* — Reações dentro dos limites de normalidade (Dr. O. Lange). *Estado mental* — O paciente apresentava-se em franco estado de excitação psicomotora, com intensa logorréia, associação rapidíssima de idéias, com freqüentes fugas de idéias e não raro certa desconexão ideativa, dispersão de atenção, julgamento falho e superficial, ao lado de constante deambulação, gestos, atitudes e movimentos mais ou menos coordenados, porém, exagerados e constantes. Mostrava, entretanto, relativa orientação auto e alopsíquica, reconhecendo bem seus familiares e pessoas do hospital. Insônia rebelde. Atividade dispersa, exagerada e inútil. Iniciativa e volição instáveis. *Diagnóstico* — Psicose tóxica (Metoquina). *Tratamento e evolução* — Nos primeiros dias de permanência no hospital, seu estado dominante era o de intensa agitação psicomotora e insônia rebelde, com destrutibilidade, necessitando ser medicado com injeções sedativas. Foi instituído o tratamento por injeções de glicose hipertônica, vitamina B₁, sedativos e extrato de fígado. Durante cerca de 7 dias, este estado permaneceu inalterado. No oitavo dia de internação, foi submetido ao tratamento convulsivante pelo cardiazol, tendo logo no primeiro dia dessa terapêutica mostrado ligeira acalmia e dormido regularmente. Insistindo-se no tratamento, progressivamente foi apresentando melhoras em sua atividade, em seu estado nutritivo e sono, e, após 6 crises convulsivas cardiazólicas, mostrava-se em estado satisfatório, permitindo sua saída do hospital, retirado pela família, depois de 27 dias de internação. Não o considerávamos ainda totalmente restabelecido e sim em remissão social.

Neste caso, tem-se a impressão de uma intoxicação mais intensa, desencadeando-se as desordens mentais, uma semana após um tratamento prolongado pela Meto-

quina. A sintomatologia psicótica, inicialmente, foi do tipo confusional, seguindo-se a persistência de uma síndrome de excitação psicomotora de tipo maniaco, que só cedeu com a convulsoterapia cardiazólica, cujos resultados benéficos, nos estados tóxicos e confusionais, são por todos conhecidos.

COMENTARIOS

Parece não haver dúvidas de que êstes casos de psicoses estejam em íntima dependência da ação da Metoquina, e isto pelas seguintes razões: 1 — As psicoses apareceram, ou durante o tratamento, ou logo em seguida à sua administração; 2 — as características do quadro psiquiátrico, principalmente no segundo caso, foram as de uma psicose tóxica, inicialmente confusional; 3 — a supressão da droga e o tratamento desintoxicante determinaram a cura; 4 — nenhuma outra eventualidade etiológica poderia ser aventada, pois, no primeiro caso, tratava-se de um caso de malária, sem paroxismos febris, embora com esfregaços de sangue positivos para o plasmódio, estando, entretanto, o paciente em boas condições de saúde antes do tratamento; no segundo caso, o medicamento foi administrado para uma parasitose intestinal, não nos constando existir na literatura casos de perturbações mentais determinadas por ela. Lembramos, a êste respeito, o caso de uma criança de 5 anos de idade, por nós observada, portadora de giardiase e que, medicada pela Metoquina, apresentou, logo após o segundo dia de tratamento, intensa instabilidade motora, exagerada loquacidade e insônia rebelde, sintomas êstes que desapareceram após o 5.º dia do tratamento, para retornarem ao iniciar outro período de administração medicamentosa. É de notar, também, que a dose do medicamento administrada nos nossos casos, foi, para o primeiro, em quantidade mínima, o mesmo não acontecendo para o segundo caso, que tomou cerca de 40 comprimidos.

Não tem sido observada essa correlação entre a dose do medicamento e o aparecimento de desordens mentais. Em vista disto, tem-se procurado estudar certos fatores etiológicos predisponentes, como sejam, a pré-existência da malária, principalmente, devido à alta toxidez do *Plasmodium falciparum*. Êste fator tem sido combatido pelo aparecimento de psicoses em pessoas não portadoras de malária e em uso do medicamento, como citam Sheppeck e Wexberg, e Newell e Lidz. Outros autores levantam a hipótese da idiosincrasia ao medicamento.

Duas teorias sôbre a patogênese destas psicoses têm, entretanto, sido aventadas: 1 — a de que a quinacrina destrói os trofozóides mais depressa do que a quinina e, portanto, pode libertar as toxinas maláricas em grande quantidade; assim, estas psicoses seriam verdadeiras psicoses maláricas; 2 — o efeito tóxico sôbre o cérebro pode ser devido à toxidez da quinacrina, da mesma maneira que a das drogas do grupo da escopolamina.

Já tivemos ocasião de nos referir sôbre estas teorias, citando trabalhos clínicos e experimentais de muitos autores, assim como os recentes estudos eletrencefalográficos, positivando a toxidez da quina-crina sôbre o sistema nervoso central.

RESUMO

Lembrando os benéficos efeitos dos medicamentos à base de quina-crina (Metoquina, Atebrina) cuja descoberta veio reforçar de maneira eficiente o combate à malária, os autores salientam a possibilidade do aparecimento de complicações mentais em pequena percentagem de doentes tratados com êsses medicamentos. É necessário reconhecer a possibilidade de certas pessoas serem provàvelmente sensíveis ao medicamento e que, mesmo com doses normais ou inferiores às usadas no tratamento convencional, apresentam reações mentais anômalas. A presente comunicação tem por fim apenas chamar a atenção para esta eventualidade, exemplificando-a com o relato de dois casos observados em um hospital psiquiátrico.

SUMMARY

With the employment of drugs on a Quinacrine basis (Metoquin, Atabrine) the anti-malaria treatment was reinforced but not without side-effects. A small percentage of patients treated with this drug showed mental disturbances even though the dosage was the one used in the conventional treatment, or smaller than that. There is probably in these cases a hypersensitivity to the drug. The authors present two cases observed in a psychiatric institution, calling attention to the possibility of such effects.

Rua Marconi, 131 — 8.º andar — S. Paulo