

# ENSAIO CLÍNICO COM NÓVO ANTIDEPRESSIVO (DOXEPIN) EM PACIENTES INTERNADOS

LUIÍS MARQUES-ASSIS  
CLOVIS MARTINS

O ensaio clínico com psicotr3picos apresenta problemas cruciais. A aç3o lenta e os efeitos indesej3aveis dificultam muitas v3zes a instituiç3o de tratamentos sabidamente eficazes, se persistentes e adequados, nas s3ndromes depressivas agudas, com ansiedade associada a inquietaç3o psicomotora. Por isso faz-se necess3rio o estudo constante de novas subst3ncias, notadamente se produzirem efeitos antidepressivos r3pidos ou se f3rem destituídas de manifestaç3es intensas e desagrad3aveis.

Doxepin 3 o nome do n3vo antidepressivo sintetizado por Stach e Beckelheup e cuja f3rmula indica parentesco muito pr3ximo com a amitriptilina: 11 — (3-dimetil-amino-propilideno-6 11-dihidroxi-dibenz-b-e-oxepin). 3 um anticolin3rgico que exerce aç3o ativadora e que, em doses adequadas, apresenta efeitos tranq3ilizantes<sup>4</sup>. Os primeiros resultados da utilizaç3o cl3nica apontaram aç3o antidepressiva acentuada e, ponto muito importante, efeitos secund3rios desprez3veis<sup>3</sup>. Comparado à amitriptilina, mostra-se com aç3o mais r3pida e com melhor toler3ncia<sup>1, 2, 5</sup>. A aç3o ansiol3tica e atar3xica 3 outro fator positivo assinalado nos ensaios cl3nicos que nos precederam, tornando-a eficaz tamb3m na inquietaç3o e na ins3nia, sintomas freq3entemente associados à depress3o fundamental.

Assim sendo, a reuni3o de propriedades antidepressivas e ansiol3ticas estimulou nosso inter3sse em testar a droga num grupo de pacientes internados.

## MATERIAL, M3TODOS E RESULTADOS

Foram estudados 17 pacientes, sendo 10 do sexo feminino e 7 do sexo masculino. Todos eram de c3r branca. A idade ficou compreendida entre 16 e 76 anos, sendo que 10 casos estavam na faixa de idade entre 40 e 60 anos. Em 8 casos foi feito o diagn3stico de psicose maniaco-depressiva, em 7 de depress3o psiconeur3tica e, em dois, de depress3o involutiva. Em um caso a depress3o psiconeur3tica estava associada a epilepsia e, em um caso, a depress3o involutiva estava associada a arteriosclerose generalizada.

O tempo de tratamento foi de 28 dias em 8 casos, de 35 dias em 4 casos, de 42 dias em dois casos e de 21 dias, de 19 dias e de 10 dias em um caso. Os pacientes que estavam sendo submetidos a tratamento por outros antidepressivos anteriormente, tiveram 3sses medicamentos suspensos 8 dias antes de iniciar o

ensaio terapêutico. O Doxepin\*, utilizado sob forma de comprimidos de 25 mg, foi administrado segundo o seguinte esquema: 1.º ao 3.º dia, 75 mg/dia; 4.º ao 7.º dia, 100 mg/dia; 8.º ao 10.º dia, 125 mg/dia; a partir do 11.º dia, 150 mg/dia, ou doses ajustadas segundo as necessidades individuais dos pacientes em estudo. Essas doses atingiram a um máximo de 225 mg/dia em 7 casos, de 150 mg/dia em 7 casos, de 300 mg/dia em dois casos e de 125 mg/dia em um caso.

Os efeitos colaterais não foram pesquisados diretamente, sendo registradas as queixas espontâneas dos pacientes. Em 9 casos não foram evidenciadas manifestações colaterais; em 4 casos houve referências a sensação de boca seca; em dois casos houve sonolência diurna e um caso apresentou sinais clínicos de impregnação. Um caso apresentou crise convulsiva generalizada na primeira semana de tratamento (com dose de 75 mg/dia), que foi levado a bom termo, sem que surtisse outras complicações.

Para maior facilidade de estudo a avaliação clínica foi feita por meio de formulário, no qual foram realçados os sintomas com as respectivas intensidades, avaliadas numericamente, com valores de 0 a 2 ou de 0 a 4 (Quadro 1). A avaliação foi feita antes do tratamento e, depois, semanalmente, até o final. A soma dos valores em cada caso, somada à impressão pessoal do investigador, obtida através das entrevistas, permitiu a avaliação da evolução. Paralelamente foi feito controle de pulso, pressão arterial e temperatura diariamente.

Sintomas	Inten- sidade	Sintomas	Inten- sidade
Depressão	0,4	Ansiedade somática	0-4
Sentimento de culpa	0-4	Sintomas gastrointestinais	0-2
Idéias de suicídio	0-4	Sintomas orgânicos em geral	0-2
Insônia inicial	0-2	Sintomas genitais	0-2
Insônia intermitente	0-2	Hipocondria	0-4
Insônia retardada	0-2	Perda de peso	0-2
Trabalho e interesse	0-4	Despersonalização e irrealidade	0-4
Agitação	0-2	Variações durante o dia	0-2
Ansiedade psicótica	0-4	Sintomas de obsessão	0-2
Sintomatologia paranóide	0-4		

Quadro 1 — Formulário utilizado para avaliação dos sintomas e de sua intensidade (máximo possível = 56).

Controle laboratorial foi feito antes, durante e após o tratamento, por meio dos seguintes exames: leucocitometria, hematócrito, transaminase glutâmico-oxalacética, uréia e proteinúria. Em nenhum caso houve alterações significativas desses exames durante ou após o tratamento com o Doxepin.

Os dados referentes à identificação dos 17 pacientes e ao diagnóstico dos casos figuram no quadro 2. Do quadro 3 constam os dados relativos à duração do tratamento, às dosagens máximas empregadas, aos efeitos colaterais e aos resultados.

\* Medicamento fornecido pela Pfizer Química Ltda.

Caso	Registro	Nome	Idade	Sexo	Diagnóstico
1	3409	M.M.	55	M	Psicose maniaco-depressiva
2	3606	V.T.	21	F	Psicose maniaco-depressiva
3	3230	C.O.P.	45	F	Psicose maniaco-depressiva
4	3197	O.A.W.C.	38	F	Psicose maniaco-depressiva
5	3264	A.D.C.	30	F	Psicose maniaco-depressiva
6	3105	F.A.M.	45	M	Psicose maniaco-depressiva
7	3049	F.M.F.	35	M	Psicose maniaco-depressiva
8	2495	J.L.B.	56	F	Psicose maniaco-depressiva
9	3691	I.M.G.B.	36	F	Depressão psiconeurótica
10	3578	M.G.O.S.	43	M	Depressão psiconeurótica
11	3628	S.B.S.	40	M	Depressão psiconeurótica
12	3563	T.M.P.	49	F	Depressão psiconeurótica
13	3271	M.D.C.	52	F	Depressão psiconeurótica
14	3126	A.P.	52	M	Depressão psiconeurótica
15	2757	A.M.L.	16	F	Depressão psiconeurótica
16	3658	E.A.	76	F	Depressão involutiva
17	3670	R.L.	55	M	Depressão involutiva

Quadro 2 — Identificação e diagnóstico dos casos estudados.

Caso	Duração do tratamento	Dose máxima diária	Efeitos colaterais	Avaliação antes do tratamento	Avaliação após o tratamento
1	28	225	—	11	11
2	28	150	+	9	1
3	42	300	—	19	0
4	42	300	—	32	8
5	10	125	—	21	11
6	28	225	+	25	0
7	28	225	+	28	20
8	28	150	?	9	0
9	28	150	—	16	0
10	28	150	+	14	0
11	21	150	+	16	0
12	35	150	—	11	0
13	35	225	—	26	0
14	19	150	—	11	5
15	35	225	—	12	16
16		225	+	18	5
17	28	225	+	19	5

Quadro 3 — Tempo de tratamento (dias), doses máximas diárias (mg), efeitos colaterais e evolução dos casos estudados.

#### COMENTÁRIOS

O estudo de drogas psicotrópicas é um imperativo do rápido progresso na sintetização desses fármacos. Dotados de ação marcada na atividade psíquica, é todavia empírica a experiência e são ainda obscuros seus mecanismos de ação. Também os efeitos colaterais e tóxicos constituem-se em

sério obstáculo para a adoção de técnicas quimioterápicas definitivas ou completas no tratamento das desordens mentais.

No presente trabalho é estudada uma nova droga, dotada de ação antidepressiva, o Doxepin. A análise do quadro 3, que resume os resultados obtidos com o tratamento, mostra que, dos 17 casos estudados, foi obtida remissão completa da sintomatologia em 9 casos (52,9%), melhoras acentuadas em 5 (29,4%), enquanto que 3 casos (17,7%) permaneceram inalterados. Os melhores resultados foram obtidos nos pacientes com depressão psiconeurótica (85,7% de remissões); também os doentes com psicose maníaco-depressiva se beneficiaram com o tratamento (75% dos casos apresentaram melhoras ou remissão do quadro); os dois casos com depressão involutiva apresentaram melhoras sem que, contudo, fôsse obtida remissão do quadro mental. Por outro lado, dos três casos que não se beneficiaram com o tratamento, dois eram portadores de psicose maníaco-depressiva (casos 1 e 7) e um depressão psiconeurótica (caso 15); dos dois primeiros, em um deles a depressão havia assumido forma crônica e, no outro, havia componente ansioso muito marcado; o caso de depressão psiconeurótica que permaneceu inalterado com o tratamento era o de uma jovem epilética com acentuado traço depressivos.

Nos pacientes que se beneficiaram com o tratamento a melhora ocorreu na primeira semana, em 7 casos, na segunda em três, na terceira em dois e na quarta em um; deve-se notar que, em um paciente (caso 3) a melhora ocorreu na sexta semana, coincidindo com a diminuição progressiva da dose. No que se refere às doses, as melhoras começaram a aparecer quando os pacientes recebiam 100 mg/dia do medicamento em 6 casos, 150 mg/dia em 5 casos, 125 mg/dia em um e 225 mg/dia em um caso.

Os efeitos colaterais foram de pequena monta. Não encontramos, conforme foi referido em trabalhos que nos precederam, ação sedativa tão marcada. Apenas dois pacientes (casos 10 e 11) apresentaram sonolência diurna, com doses de 125 e de 150 mg/dia. Por outro lado um doente, embora com boa remissão da sintomatologia depressiva, necessitou receber associadamente barbitúrico, para a regulação do sono noturno. A queixa de boca seca foi a mais freqüente e não interferiu com o tratamento. Apenas em uma paciente (caso 16) houve necessidade de tratamento sintomático com anti-parkinsonianos, tendo em vista os sinais de impregnação. Outra paciente (caso 8), que exibiu crise convulsiva durante a primeira semana do tratamento, apresentou boa evolução, sendo o ensaio desenvolvido normalmente, sem complicações; não pudemos interpretar essa intercorrência. Cumpre notar que nos três casos em que houve descontinuidade terapêutica (tempo de tratamento inferior a 28 dias), o fato ocorreu por motivos de ordem pessoal (os pacientes foram retirados do Sanatório sem alta médica). Por outro lado, não foram registradas alterações do pulso, da pressão arterial e da temperatura durante o tratamento.

O contrôlo laboratorial, feito antes, durante e depois do ensaio terapêutico, também não mostrou alterações significativas.

Diante da pequena importância dos efeitos colaterais e da falta de alterações significativas das provas laboratoriais para avaliação das funções

hepática e renal e da crise sangüínea, e levando em conta a indiscutível ação antidepressiva, podemos concluir que o Doxepin é um antidepressivo que veio enriquecer o arsenal terapêutico psiquiátrico, com indicação em tôdas as formas de depressão, especialmente nas depressões psiconeuróticas. Novos estudos devem ser feitos para melhor elucidação de seu efeito ansiolítico e sono-regulador.

## RESUMO

A ação antidepressiva do Doxepin foi estudada em 17 pacientes internados. Em 8 casos foi feito o diagnóstico de psicose maniaco-depressiva, em 7 de depressão psiconeurótica e, em dois, de depressão involutiva. O tempo de tratamento variou de 10 a 42 dias. O Doxepin foi utilizado em doses máximas que variaram entre 125 e 300 mg/dia. Foram feitas avaliações semanais da sintomatologia, tendo sido registrados os efeitos colaterais espontaneamente referidos pelos pacientes. Contrôles laboratorial (leucocitometria, hematócrito, transaminase glutâmico-oxalacética, uréia e proteinúria) foram feitos antes, durante e após o tratamento. A análise dos resultados obtidos permitiu aos autores chegarem às seguintes conclusões: 1) os efeitos colaterais foram de pequena monta, não interferindo diretamente com o tratamento; 2) as provas laboratoriais não apresentaram alterações significativas; 3) o medicamento apresentou ação antidepressiva em 82,7% dos casos, com 52,9% de remissões; 4) as depressões psiconeuróticas foram as que melhor responderam ao tratamento.

## SUMMARY

*Clinical trial with a new antidepressive drug (Doxepin) in in-patients.*

A new antidepressive drug (Doxepin) was tried in 17 in-patient (8 with endogenous depression, 7 with psychoneurotic depression and 2 with involutive depression). The duration of the treatment varied between 10 to 42 days. The maximal dosis varied between 125 and 300 mg daily per os. Clinical evaluation was made every week regarding the symptomatology and the spontaneous side-effects referred by the patients. Laboratorial controls (leucocitometry, hematocrit, glutamic-oxalacetic transaminase, urea and albuminuria) were made before, during and after the treatment. The authors conclude: a) the side-effects did not interfere with the treatment; b) the laboratorial tests showed no significant changes; c) antidepressive effect was evidenced in 82,7% and remission in 52,9% of the cases; d) the psychoneurotic depression was the more susceptible to the treatment.

## REFERÊNCIAS

1. GOMES-MARTINEZ, I. — Preliminary double-blind clinical trial with a new antidepressive, Doxepin. *Curr. Ther. Res.* 10:116-118, 1968.

2. HACKETT, E.; GOLD, R. L.; KLINE, N. S. & WINICK, L. — Controlled evaluation of psychotropic drugs in a private psychiatric practice, Doxepin x Amitriptiline (Elanil). *Psychosomatics* 8:162-165, 1967.
3. KRAKOWSKI, A. J. — Activity study of Doxepin, a new antidepressant. *Psychosomatics* 9:89-95, 1968.
4. RIBBENTROP, A. & SCHAUMAN, W. — Pharmacological investigations with Doxepin, an anti-depressant with central anticholinergic and sedative effects. Relatório não publicado na Pharmacological Laboratories of C. F. Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim.
5. TORRES, G. T. — Experiencia preliminar del Doxepin (P-3693-A) en el tratamiento de las depresiones. *Actualid. méd. (Granada)* 517:23-26, 1968.

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