

ENSAIO CLÍNICO COM SULPIRIDE

SÉRGIO BARBOSA BRUSCKY *

MÁRCIO VERSIANI CALDEIRA *

J. ROMILDO BUENO **

O sulpiride é uma substância sintetizada por Justin-Besançon & col.³, partindo da 0-anisamida. Quimicamente é a —N— | (1—etil—2—metil) pirrolidínil | 2 metoxi—5—sulfamoil benzamida, com estrutura química diferente das dos agentes psicotrópicos utilizados no presente. A substância apresenta um efeito particularmente intenso sobre a zona quimio-sensível do assoalho do 4.º ventrículo. Foi observado, em cães, efeito antagônico ao da apomorfina, inibindo o vômito produzido por essa substância⁴; apresenta ainda propriedades farmacológicas comparáveis às dos neurolépticos conhecidos. O fato da catatonia experimental poder ser produzida em ratos somente em doses elevadas leva à hipótese de que o possível mecanismo de ação neuroléptica da substância seja fundamentalmente diferente dos já conhecidos¹.

Os ensaios clínicos realizados até o momento visaram à utilização da substância nas mais diversas desordens psiquiátricas. Este é, em geral, o caminho comum seguido na pesquisa de um agente psicotrópico em potencial. Infelizmente a atual nosologia psiquiátrica não fornece indicações precisas de ordem etiológica para que se possa inferir resultados baseados na relação estrutura-atividade de uma substância. A comparação entre os diversos trabalhos publicados em revistas não permite conclusões definitivas quanto ao campo de ação da substância em Psiquiatria. São encontrados resultados discrepantes ou mesmo conflitantes que podem ser, em parte, explicados por diferenças nos critérios diagnósticos, na dose utilizada e na falta de uniformidade nos critérios de avaliação.

Entretanto, algumas conclusões apresentam certo nível de concordância entre os diversos autores, sobressaindo a de que a ação sedativa é mínima e que o medicamento produz efeito timoanaléptico. A ação ansiolítica foi registrada por alguns autores, enquanto outros salientam ainda seu efeito antipsicótico. Pelo exposto fica patente que o sulpiride está num estágio inicial de pesquisa em Psiquiatria.

O presente trabalho visa preliminarmente estudar a utilização do medicamento em diferentes tipos de pacientes apresentando diversas desordens

Trabalho da Clínica Psiquiátrica da Universidade Federal do Rio de Janeiro:
* Mestrando; ** Professor Adjunto.

psiquiátricas. São procuradas orientações gerais para ulterior confirmação através de estudos baseados em metodologia mais apurada feita em grupos de pacientes com delimitação precisa.

MATERIAL E MÉTODO

A presente investigação se refere a um grupo de 39 pacientes, todos hospitalizados em departamento psiquiátrico especializado. As idades dos pacientes estão compreendidas entre 20 e 60 anos. Os exames clínicos não revelaram desordem somática grave, permitindo a inclusão dos pacientes nos seguintes grupos de estudo: 1 — psicose maniaco-depressiva, 4 casos; 2 — esquizofrenia, 11 casos; 3 — neurros, 2 casos; 4 — dependência do álcool, 22 casos.

O sulpiride* foi inicialmente utilizado por via intramuscular (1 ampola de 100 mg) com um aumento diário de 100 mg até um total de 600 mg. A partir do 6.º dia substituiu-se progressivamente a forma injetável pela apresentação oral, até um máximo de 6 comprimidos por dia (1200 mg). O fato da administração intramuscular representar um desconforto exagerado para os pacientes e não haver justificativa baseada em estudos de absorção medicamentosa que demonstrasse diferenças de efeito quando se usa uma ou outra via, levou ao abandono da administração intramuscular. A dose de 1200 mg por dia foi mantida em todos os pacientes até o término ou suspensão do tratamento (30 a 90 dias). Foram realizados os seguintes exames complementares, antes do início do tratamento e repetidos a cada 30 dias: hemograma, análise de urina, provas de função hepática, dosagem de uréia, creatinina e glicose.

A evolução foi analisada de modo padronizado utilizando-se a BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Foram assinalados os seguintes índices no final do tratamento: remissão +4; muito melhorado +3; moderadamente melhorado +2; melhora mínima +1; não houve mudança 0; agravamento mínimo -1; agravamento moderado -2; muito agravado -3.

RESULTADOS

O quadro 1 apresenta os resultados do estudo realizado em 39 pacientes. A análise global revela que em 9 casos os resultados podem ser considerados ótimos e, em 14, bons; 8 casos apresentaram melhora mínima, em 6 houve alteração do quadro psicopatológico; em dois casos houve agravamento de sistemas.

O efeito do sulpiride no grupo da psicose maniaco-depressiva não foi satisfatório, apesar do número de pacientes ser reduzido e não permitir conclusões. Os dois quadros de mania apresentaram agravamento, havendo um dos pacientes entrado em estupor maniaco, o que motivou a suspensão do sulpiride e a retirada do paciente da pesquisa; o outro caso estudado apresentou discreta melhora por alguns dias, ressurgindo depois os sintomas. Os dois casos de depressão endógena permaneceram com a sintomatologia inalterada.

No grupo da esquizofrenia, foram estudados 11 pacientes. Na esquizofrenia paranoide foram estudados pacientes que apresentaram três categorias de resultados. Os dois casos considerados como muito melhorados serão relatados detalhadamente: o primeiro apresentou acentuada melhora do quadro alucinatório-delirante, com remissão das queixas somáticas e elevação do humor; no outro houve remissão do quadro delirante-alucinatório no 10.º dia permanecendo, entretanto, distúrbios na esfera volitiva e pragmatismo diminuído, além da inibição motora, condições nas quais recebeu alta. Os outros casos apresentaram melhora moderada (1 caso) e mínima (3 casos), com permanência do quadro delirante (1 caso) e alterações do pensamento (distúrbios formais) com evidente hipopragmatismo e hipobulia.

* Medicamento fornecido por Laboratórios Lepetit S.A. Nome comercial: Equilid.

	Sexo	Idade (anos)	Dias de tratamento	Resultados
1 — Psicose maniaco-depressiva				
a) Mania				
1 — J. L. D.	M	35	30	—1
2 — J. M.	M	30	30	—2
b) Depressão				
1 — S. S.	F	48	45	0
2 — O. P.	F	32	43	0
2 — Esquizofrenia				
a) Paranóide				
1 — J. M.	M	23	40	+1
2 — A. S.	M	25	45	+1
3 — N. L. O.	F	28	60	+3
4 — M. S.	M	19	45	+3
5 — M. D.	M	26	65	+2
6 — L. C.	M	21	90	+1
b) Hebefrênica				
1 — J. C.	M	18	45	0
c) Catatônica				
1 — S. S.	M	21	46	—1
2 — M. F. A.	F	19	35	+2
d) Defeito esquizofrênico				
1 — A. S.	M	32	90	+1
2 — F. L. S.	F	31	70	+1
3 — Neurose (depressão)				
1 — M. C. V.	F	41	45	+3
2 — C. C.	M	32	61	+2
4 — Alcoolismo crônico				
a) Com predomínio de ansiedade				
1 — J. C. S.	M	44	45	+2
2 — M. C.	M	50	40	+3
3 — S. H.	M	38	32	+2
4 — M. S.	M	37	45	+3
5 — G. P.	M	43	40	+2
6 — M. H.	M	31	35	+1
7 — A. M.	M	32	35	+3
8 — A. L. S.	M	38	30	+2
9 — H. P. F.	M	35	30	+2
10 — E. R.	M	46	30	+3
11 — S. C.	M	52	30	+2
b) Com predomínio de depressão				
1 — M. F.	M	34	40	+2
2 — H. A.	M	36	32	+2
3 — O. P. M.	M	46	43	+2
4 — A. C. M.	M	37	20	+3
5 — E. C.	M	24	35	+2
6 — W. A.	M	40	42	+2
7 — A. S.	M	35	37	+3
c) Delirium tremens				
1 — A. P. C.	M	40	43	+2
2 — A. S. M.	M	38	35	+1
3 — J. R.	M	41	36	+1
d) Alucinose alcoólica				
1 — A. P. F.	M	41	43	0

Quadro 1 — Distribuição dos pacientes segundo o sexo, a idade, tempo de tratamento e o efeito terapêutico (resultado) do sulpiride.

Quanto à esquizofrenia hebefrênica estudamos um único caso: no 15.º dia de tratamento havia discreta melhora nos sintomas distímicos; no entanto, com a progressão do tratamento, ressurgiram todos os sintomas, o que motivou a suspensão da terapêutica com o sulpiride.

Na esquizofrenia catatônica os dois pacientes estudados apresentaram resultados opostos: no primeiro caso o resultado foi considerado muito bom, pois a ação sobre o quadro ansioso foi excelente, havendo remissão parcial dos distúrbios da psicomotricidade e curso de pensamento, persistindo a conduta agressiva; no outro paciente houve agravamento do quadro psicopatológico, principalmente no que diz respeito à angústia, sendo o caso retirado da pesquisa no 47.º dia de tratamento.

Nos quadros residuais não foi observado efeito digno de nota.

Foram submetidos a tratamento durante 45 dias dois casos de distúrbios neu-róticos, com resultados considerados satisfatórios. Concomitantemente, esses pacientes foram submetidos a assistência psicoterápica.

O grupo do alcoolismo crônico, numericamente o mais importante (22 pacientes), foi subdividido em três subgrupos: o primeiro compreende os casos de dependência ao álcool associados a grande ansiedade; no segundo predominam queixas depressivas ou hipocondríacas; no último, foram estudados três casos de "delirium tremens" e um caso de alucinose alcoólica.

No grupo do alcoolismo com predomínio de queixas ansiosas (12 casos), os resultados podem ser considerados muito bons em 5 casos nos quais houve remissão do quadro ansioso em período aproximado de 15 dias. Entre os outros pacientes estudados, houve somente um caso em que o efeito do sulpiride foi mínimo.

No alcoolismo com predomínio de sintomas depressivos obtivemos melhora considerada como boa em todos os casos estudados (7), sendo que em dois deles a resposta ao sulpiride foi evidenciada nos primeiros dias de administração promovendo uma remissão dos sintomas em curto período.

Nos três casos de "delirium tremens" somente um apresentou melhora do quadro alucinatório e ansioso que acompanha a psicose aguda enquanto que nos restantes permaneceram as alterações da sensopercepção e ansiedade, embora menos intensas. Finalmente, o único caso de alucinose alcoólica analisado na pesquisa, não se beneficiou com o sulpiride, o que já havia ocorrido com outros neurolépticos mais incisivos.

Os efeitos colaterais foram raros. Seis pacientes se queixaram de náuseas após a primeira semana do tratamento. Foram registradas ainda queixas de sonolência (3 casos), taquicardia (3 casos); em um paciente com quadro maniaco, o sulpiride agiu sobre a motricidade traduzindo-se por acentuada hipercinesia. Registramos ainda um caso de diminuição de salivação e, outro, em que as queixas se localizaram nos músculos da mastigação (rigidez muscular).

COMENTARIOS

Deve-se inicialmente considerar os resultados em cada grupo.

O pequeno número de casos de psicose maniaco-depressiva limita o valor das observações mas os resultados estão de acordo com a maioria das pesquisas publicadas. Nos pacientes com mania, foi frequente o uso de medicação sedativa coadjuvante. Alguns trabalhos relatam ação terapêutica eficaz na depressão endógena, ao contrário de nossas observações, e outros recomendam a associação com tricíclicos (Lopez & Soto⁵, Sutter¹⁰, Mathey & col.⁶ e Volmat & col.¹³).

No presente trabalho não foi utilizada qualquer associação com outros medicamentos, pois a falta de conhecimentos bem estabelecidos sobre a ação própria do sulpiride tornaria impraticável a avaliação do tratamento combinado num estudo não controlado. Devido ao fato de na esquizofrenia ter sido observada ação terapêutica somente na forma paranóide, pode-se inferir

que o medicamento possui ação antipsicótica, sem contudo ser considerada como ação incisiva comparável a dos neurolépticos usados no presente. A maioria dos autores concorda em atribuir ao sulpiride certa ação antipsicótica e alguns chegam a afirmar ser ela comparável a dos neurolépticos incisivos ao contrário das observações do presente trabalho.

Nos quadros residuais foi constatada alguma melhora, sendo porém difícil atribuí-la somente ao medicamento uma vez que estes pacientes se beneficiam com o ambiente hospitalar e assistência psiquiátrica continuada. Durante a realização do ensaio, surgiu a tendência de pesquisar o efeito ansiolítico e timoanaléptico devido aos bons resultados observados no início do trabalho. Em virtude do estudo limitar-se a pacientes internados, o tipo deles que melhor se prestava a essa intenção era o dos alcoólatras crônicos. A constatação dos dois efeitos a partir dos resultados obtidos nos grupos de pacientes com predomínio de ansiedade ou depressão, confirma as observações da maioria dos autores que estudaram o medicamento. Os resultados negativos nas psicoses sintomáticas (delirium tremens e alucinação) contrariam a conclusão de Borenstein & col.¹ de que o sulpiride é particularmente eficaz nos delírios de etiologia orgânica.

Finalmente, deve-se assinalar que o medicamento determina poucos efeitos colaterais que, quando presentes, não justificaram a suspensão do medicamento durante o tratamento, sendo controlados apenas com redução das doses.

De acordo com os objetivos inicialmente delineados, pode-se concluir que a sulpiride possui ação ansiolítica e timoanaléptica e que, portanto, está indicada sua aplicação experimental em grupos de pacientes que apresentem estas síndromes. Os resultados observados nas psicoses esquizofrênicas e maníaco-depressivas não permitem conclusões significativas, porém pode-se sugerir uma pesquisa controlada para avaliação dos efeitos da substância na esquizofrenia paranóide.

RESUMO

O tratamento com sulpiride foi efetuado por via oral ou intramuscular num grupo de 39 pacientes com variadas condições psiquiátricas. A duração do tratamento variou entre 20 e 90 dias de hospitalização, sendo ministrada 1200 mg/dia do medicamento. As reações secundárias foram mínimas, não sendo observados efeitos sobre a crase sangüínea. Os resultados clínicos demonstram efeito satisfatório deste medicamento na ansiedade, depressão reativa e certos tipos de atividade delirante e alucinatória.

SUMMARY

Clinical trial with sulpiride

Treatment with sulpiride was carried out either orally or intramuscularly in a group of 39 patients suffering from a variety of psychiatric conditions. Duration of treatment ranged between 20 and 90 days of hos-

pitalization and dose administered was 1200 mg/day. Secondary reactions were minimal and no effects were observed on the blood crasis. The clinical results showed a satisfactory effect over anxiety, reactive disjunction and over certain types of delirious and hallucinatory activities.

REFERÊNCIAS

1. BORENSTEIN, P.; CHAMPION, C.; CUJO, P.; GEKIÈRE, F.; OLIVENSTEIN, C. & KRAMARZ, P. — Un psychotrope original: le sulpiride. *Sem. Hôp. (Paris)* 45:1301, 1969.
2. DELAY, J.; DENIKER, P. & GINESTET, D. — Sur les nouveaux médicaments neuroleptiques. *Minerva Médica*, 6:711, 1968.
3. JUSTIN-BESANÇON, L.; THOMINET, L.; LAVILLE, C. & MARGARIT, M. — Constitution chimie et propriétés biologiques du sulpiride. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 258:4384, 1964.
4. LAVILLE, C. & MARGARIT, M. — Activité antiémétique du sulpiride vis-à-vis des divers poisons émétisants chez le chien. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 162:869, 1968.
5. LOPEZ, M. F. & SOTO, R. A. — Ensayo clínico con un nuevo psicofarmacolo — Dogmatil — en patologia psicossomática. *Munch. med. Wschr. (Ed. espanhola)* 5(12), 1970.
6. MATHEY, Y.; YANGA, Y. & MATHEY, J. F. — Étude clinique d'un nouveau psychotrope: le sulpiride. *Gaz. méd. Fr.*, 77:3200, 1970.
7. PUECH, J.; SEGUIN, D. & TIVERON, N. — Résultats cliniques et psychométriques observés dans un groupe de psychoses chroniques avec un nouveau psychotrope: le sulpiride. *Immex* 6:1105, 1969.
8. ROPERT, R.; ÉLVY, L.; ROPERT, M.; COUDIÈRE, G. & WEIL, D. — Notre expérience clinique du sulpiride en Psychiatrie. *Sem. Hop. (Paris)* 46:109, 1970.
9. ROPERT, R. — Nouveaux développements dans le domaine des neuroleptiques. *Thérapeutique* 45:291, 1969.
10. SUTTER, J. M.; COUDERC, L.; SCOTTO, J. C.; DUFOUR, H.; LUCCIONI, H.; MARTIN, M.; SAUT, G.; POISSON, D.; CRESPIN, J. & HUBERT, J. P. — Sulpiride et psychoses. A propos de 112 observations. *Ann. méd. Psychol.* 129:102, 1971.
11. SUTTER, J. M.; SCOTTO, J. C.; LUCCIONI, L.; DUFOUR, H.; SAUT, G. & CRESPIN, J. — Essai contrôle du sulpiride en Psychiatrie. *Sem. Hop. (Paris)* 47:446, 1971.
12. TORU, M.; SHIMAZONO, Y.; MIYASAKA, M.; KOKUBO, T.; MORI, Y.; NASU, T. — A double-blind comparison of sulpiride with chlorpromazine in chronic schizophrenia. *J. clin. Pharm.* 12:221, 1972.
13. VOLMAT, R.; ALLERS, G.; VITTOURIS, N. — Le sulpiride et ses associations. ses résultats sur les troubles de l'humeur et les psychoses de la personnalité. *J. méd. Besançon* 5:121, 1969.

Clinica Psiquiátrica, Universidade Federal do Rio de Janeiro — Av. Venceslau Braz, 71 — 20000 Rio de Janeiro, GB — Brasil.