HALOPERIDOL EM DOENCAS MENTAIS

CONTRIBUIÇÃO CLÍNICA

Walter N. Cardo *

José R. de Albuquerque Fortes ***

HENRIQUE M. DE CARVALHO **
JAYME GONÇALVES ****

O Haloperidol, amina terciária do grupo das butirofenonas, é o primeiro composto químico de marcada ação psicoléptica não filiado ao grupo da fenotiazina ou da reserpina.

Divry e col., em 1958 ⁵, referiram-se à eficácia do Haloperidol no contrôle da agitação psicomotora. Mais tarde, em novos trabalhos ^{6, 7}, experimentaram a droga em duas condições: numa primeira etapa empregaram o Haloperidol endovenoso no tratamento das agitações psicomotoras de 45 pacientes, concluindo que a dose de 5 mg proporcionava sedação radical e que a dose de 2,5 mg era suficiente, em geral, para o contrôle da agitação psicomotora; numa segunda etapa pesquisaram o efeito do medicamento, "per os", na terapêutica de fundo das doenças mentais, tratando 94 pacientes com doses diárias máximas de 7,5 a 15 mg e com dose inicial de 2 a 5 mg, concluindo ser o medicamento muito eficiente no tratamento da mania, ser agente alucinolítico superior aos outros psicolépticos, ser inibidor da conduta impulsiva e agressiva dos psicopatas e muito útil nos casos de agitação crônica.

Paquay e col.¹², em trabalho relativo a 62 casos de esquizofrenia, descreveram os excelentes resultados obtidos no contrôle da agitação psicomotora e no desaparecimento das alucinações e idéias delirantes. Em outra publicação ¹³ relataram os bons resultados conseguidos no tratamento de 200 casos crônicos, inclusive 70 esquizofrênicos.

Delay e col.² trataram 62 pacientes (23 psicóticos agudos, 36 crônicos e 3 psiconeuróticos) com doses diárias que oscilaram de 2 a 5 mg, durando o tratamento, em média, 2 a 3 meses. O efeito do Haloperidol foi notável nas psicoses agudas, principalmente nos casos de mania, esquizofrenias e episódios delirantes; na melancolia o resultado foi precário; nas psicoses em cronicidade, com exceção da forma hebefrênica da esquizofrenia, os resultados foram satisfatórios; os três pacientes psiconeuróticos não se beneficiaram com o tratamento. Mais tarde, tratando 4 pacientes, Delay e col.³ obtiveram idênticos resultados.

Trabalho da Clínica Psiquiátrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. A. C. Pacheco e Silva): *Médico adjunto; **Diretor técnico; *** Professor assistente; **** Médico assistente.

Experimentações clínicas ulteriores foram concordes em realçar a ação sedativa e alucinolítica da droga. Assim, Guilbert e col.º, Caron e col.¹, Gerle ⁸, Jacobs ¹º e Kristjansen ¹¹, conseguiram resultados semelhantes nos doentes por êles tratados.

Devido a essas experiências e ao uso rotineiro intensivo é, hoje, aceito ser o Haloperidol eficaz no tratamento de pacientes com agitação maníaca, esquizofrenias aguda e crônica (especialmente do tipo paranóide) e em outras psicoses com agitação, distúrbios sensoperceptivos e idéias delirantes.

MATERIAL E MÉTODO

Tratamos, pelo Haloperidol*, 82 pacientes hospitalizados, sendo 29 do sexo feminino e 53 do masculino, com idades oscilando entre 15 e 55 anos.

Inicialmente, estudamos os efeitos sedativo e alucinolítico da droga. Quanto ao primeiro aspecto, a empregamos em 5 pacientes com psicose maniaco-depressiva, fase maniaca e em 2 com psicose epiléptica apresentando surto de agitação psicomotora. Quanto ao segundo, ela foi utilizada em casos com rica sintomatologia delirante-alucinatória (30 casos de esquizofrenia forma paranóide, 4 de parafrenia, um de psicose epiléptica, dois de psicose traumática e um de psicose de situação). Ulteriormente tratamos pacientes que apresentavam outras formas de esquizofrenia (simples, hebefrênica e catatônica) em fase aguda e, também, em cronicidade. Tratamos também: um paciente com psicose maniaco-depressiva, forma depressiva, não melhorado após convulsoterapia e tratamento pela Imipramina; um caso de alcoolismo crônico, em delirio agudo, não beneficiado com o tratamento desintoxicante e tranqüilizador de rotina; dois casos de neurose obsessivo-compulsiva.

Antes do início do tratamento os pacientes foram submetidos a exame físico e testes de laboratório (exame hematológico, provas funcionais hepáticas, eletrencefalograma), que foram repetidos, na maioria dos casos, por ocasião do emprêgo da dose máxima diária e após a conclusão do tratamento. A pressão arterial e o puiso eram verificados 3 vêzes ao dia, pela manhã e meia hora após cada administração da droga. A temperatura era tirada duas vêzes ao dia, pela manhã e à noite.

A droga foi administrada por via oral, dividida em duas doses, pela manhã e à noite. Na maioria dos casos, iniciamos o tratamento com a dose diária de 1 mg. Em um paciente (caso 9) que apresentava disritmia cerebral conseqüente a trauma craniano, iniciamos com dose menor (0,5 mg); em oito (casos 35, 41, 43, 55, 58, 61, 67 e 73) com a dose diária de 2 mg; em três (casos 20, 32 e 39) com a dose diária de 3 mg; em um (caso 76) com a dose diária de 4 mg e em outro (caso 1) com a dose diária de 6 mg.

A dose diária inicial era conservada durante 2 a 3 dias, depois do que procediamos à progressiva elevação, em média 1 mg cada 1 a 2 dias, até o estabelecimento da dose máxima ideal, condicionada à melhora do paciente ou à intensidade dos efeitos extrapiramidais. Quando êstes últimos eram acentuados, acarretando desconfôrto para o paciente, além de interrupção do aumento da dose diária, associávamos droga antiparkinsoniana. A dose máxima diária oscilou entre 3 e 16 mg — na maioria dos pacientes (50 casos) entre 8 e 12 mg — mantida durante 20 a 40 dias, de acôrdo com a melhora apresentada. Em seguida, procedíamos à diminuição gradual das doses, de 1 a 2 mg cada 1 a 2 dias.

Em 33 pacientes administramos, mesmo após a alta hospitalar, dose diária de manutenção de 1 a 2 mg.

O tempo de tratamento mais prolongado foi de 95 dias e o mais curto de 18 dias; em geral, êsse tempo oscilou entre 30 e 50 dias.

^{*} O medicamento usado neste estudo foi cedido por Johnson & Johnson do Brasil.

As contra-indicações foram as mesmas adotadas com outros tratamentos biológicos congêneres, isto é, moléstia infecciosa em curso, insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência renal, insuficiência hepática e estados de carência acentuados.

RESULTADOS

A droga mostrou-se eficaz na terapêutica de psicoses com agitação psicomotora: em 5 casos de psicose maniaco-depressiva, fase maniaca, houve remissão completa e em dois casos de psicose epiléptica com agitação psicomotora desapareceu a agitação, sem que houvesse aumento de freqüência das crises convulsivas ou modificação no traçado eletrencefalográfico.

Diagnóstico	Remissão	Melhora acentua- da	Melhora discreta	Sem melhora	Trata- mento suspenso	Total de casos
Esquizofrenia, forma simples	1	3	4	3	_	11
Esquizofrenia, forma hebefrênica	3	5	_	2		10
Esquizofrenia, forma catatônica	1	1		_	_	2
Esquizofrenia, forma paranóide	13	13	1	2	1	3 0
Esquizofrenia, defeito esquizofrênico	_	<u> </u>	3	1		4
Parafrenia	1	1	_	2	_	4
Psicose maniaco-depressiva, fase maniaca	5	_	_			5
Psicose maniaco-depres- siva, fase depressiva	1	_		_		1
Psicose epiléptica, sur- to de agitação psico- motora	2	_				2
Psicose epiléptica, sin- drome delirante-alu- cinatória			_	1		1
Alcoolismo crônico, de- lirio alcoólico agudo	1	-			-	1
Psicose traumática	_	2	_	_	-	2
Psicose de situação	1			_		1
Surto psicótico em dé- bil mental	6		_	_ [6
Neurose obsessivo-compulsiva		_		2		2
Totais	35	25	8	13	1	82

Quadro 1 — Resultados obtidos em relação às várias entidades clínicas.

Os resultados no tratamento das esquizofrenias foram variáveis de acôrdo com a forma clínica. Os melhores foram obtidos nos casos de esquizofrenia forma paranóide, provàvelmente devido à ação alucinolítica da droga. Dos 30 casos estudados, em 13 houve remissão; em 13, melhora acentuada com desaparecimento da sintomatologia delirante alucinatória; em um, melhora discreta com atenuação das alucinações e idéias delirantes; dois não se beneficiaram com o tratamento; em um interrompemos a terapia devido ao aparecimento de efeitos secundários intensos para o lado do aparelho cardiovascular. Nos dois casos de esquizofrenia forma catatônica, os resultados foram igualmente bons: um paciente (caso 36) teve remissão completa e outro (caso 17) remissão social. Estes dois pacientes continuaram sendo observados no ambulatório e, meses após a alta nospitalar, continuavam bem; um dêles (caso 17) permanecia, 5 meses após a alta hospitalar, com a dose diária de manutenção de 1 mg.

Os pacientes com esquizofrenia de forma hebefrênica também se beneficiaram. Dos 10 casos tratados, 3 apresentaram remissão completa e 5 melhora acentuada, com desaparecimento das alucinações (casos 38, 39, 43, 59 e 67). O caso 43 recidivou um mês após a alta hospitalar, apesar de continuar com dose de manutenção de 2 mg ao dia. Os outros dois pacientes permaneceram inalterados.

Em 11 casos de esquizofrenia simples, os resultados não foram satisfatórios: um apresentou remissão; 7 melhora que se traduziu únicamente sôbre o contacto e a conduta; 3 continuaram inalterados.

Tratamos, sem resultado, 4 pacientes esquizofrênicos em cronicidade, com rebaixamento mental e já submetidos anteriormente a várias terapêuticas.

Os resultados obtidos no tratamento das parafrenias devem ser considerados favoráveis, pois entre os 4 casos, um (caso 79) apresentou remissão completa e outro (caso 60) melhora acentuada com desaparecimento das alucinações e idéias delirantes; o primeiro, reexaminado 3 meses após a alta hospitalar, permanecendo com a dose de manutenção de 1 mg ao dia, continuava em remissão.

Nos vários casos com predominância de distúrbios sensoperceptivos e idéias delirantes decorrentes, a terapêutica pelo Haloperidol proporcionou excelentes resultados. Em todos os 6 oligofrênicos apresentando surto psicótico com exuberante sintomatologia delirante-alucinatória, a remissão do surto foi completa. Um paciente com delirio alcoólico agudo (caso 5) não melhorado com o tratamento de rotina, obteve remissão com o Haloperidol. Em outro, com psicose de situação (caso 29), no qual sobressaía a sintomatologia delirante-alucinatória, também houve remissão. Outros dois, com psicose traumática (casos 9 e 42), apresentaram melhora acentuada, desaparecendo os distúrbios alucinatórios e delirantes num dêles e a agressividade e as idéias delirantes no outro. Um epiléptico (caso 7), com sindrome delirante-alucinatória, permaneceu inalterado.

Devemos assinalar que em um paciente apresentando psicose maniaco-depressiva, fase depressiva, no qual o tratamento pela convulsoterapia e pela Imipramina haviam fracassado, houve remissão completa após a terapêutica pelo Haloperidol.

Finalmente, nenhum resultado satisfatório foi observado nos dois casos de neurose obsessivo-compulsiva (casos $14\ e\ 26$).

EFEITOS SECUNDARIOS

Segundo Delay e col.³, que melhor estudaram êsses efeitos secundários, "a síndrome neurológica provocada pelo Haloperidol compreende manifestações duradouras (estado acineto-hipertônico) e fenômenos paroxísticos (crises excitomotoras)". Descrevendo as primeiras manifestações, dizem os citados autores que "o doente fica petrificado, imobilizado no leito, deitado de lado, encolhido com os joelhos próximos ao queixo. Os músculos da faringe, da língua e mastigatórios são igualmente contraídos e o doente não pode mastigar nem deglutir e, às vêzes, nem falar". Acrescentam, ainda,

que "uma hipocinesia acompanha essa hipertonia e que ambas evoluem paralelamente". Segundo ainda êsses autores, a hipocinesia aparece inicialmente na face, onde se observa uma hipomimia que é um dos primeiros sinais de impregnação. Às vêzes ocorrem cinesias paradoxais, isto é, o paciente para o qual a marcha normal é impossível, consegue andar de forma acelerada e na ponta dos pés. Geralmente, a síndrome acineto-hipertônica é acompanhada por tremores, principalmente das extremidades. Subjetivamente, mesmo naqueles casos em que a síndrome acineto-hipertônica é pouco evidente, os pacientes se queixam de sensação de inquietação motora nas pernas, que impede o repouso, quer sentado ou deitado. Esse fenômeno, denominado acatisia, obriga alguns pacientes a contínua deambulação.

A maioria dos casos por nós estudados apresentou a síndrome acinetohipertônica, conhecida como síndrome de impregnação: entre os 82 pacientes tratados, 41 apresentaram essa síndrome de forma intensa e 35 moderadamente; sòmente em 6 ela não foi observada.

A sensibilidade à droga é muito individual. Não observamos o paralelismo citado por Delay e col.³ entre as doses empregadas e a intensidade da síndrome acineto-hipertônica. Assim, 3 pacientes que chegaram a tomar 8 mg por dia (casos 43, 62 e 80) nada apresentaram, ao passo que 6 com síndrome de impregnação muito intensa (casos 30, 36, 51, 60, 72 e 77) não chegaram a atingir aquela quantidade diária; 3 pacientes também com intensa síndrome de impregnação, não ultrapassaram a dose de 4 mg ao dia (casos 31, 37 e 45). Por outro lado, aos 15 pacientes com moderada síndrome de impregnação, foram administradas doses entre 12 e 16 mg ao dia (casos 3, 7, 11, 13, 20, 28, 29, 30, 44, 54, 56, 57, 69, 74 e 79). Em todos os pacientes que apresentaram a síndrome de impregnação, observamos inquietação motora, que em 6 dêles (casos 3, 14, 15, 17, 30 e 60) se tornou muito intensa (acatisia), levando-os à contínua deambulação.

Quanto às outras manifestações — crises excitomotoras — Delay e col.³ descrevem a ocorrência de movimentos anormais surgidos, bruscamente, 24 a 48 horas após o início da administração da droga, com doses de 7,5 mg ao dia, por via intramuscular. Assim, observaram espasmos da musculatura da face, bôca e faringe, com protrusão forçada da lingua, crises oculógiras, movimentos anormais do tipo distônico da cabeça e membros superiores, assim como crises de espasmos de torção generalizadas.

Um dos nossos pacientes (caso 37), quando recebia a dose diária de 4 mg, apresentou, súbitamente, espasmos de torção, com contraturas musculares (principalmente do pescoço e da face), sudorese intensa e dificuldade respiratória. Ésses fenômenos desapareceram após a diminuição da dose diária para 2 mg e administração de droga antiparkinsoniana.

Quando a síndrome acineto-hipertônica se tornava intensa, causando sofrimento ao doente, administrávamos medicação antiparkinsoniana (Disipal, na dose de 2 a 3 comprimidos por dia), o que reduzia a intensidade da síndrome de impregnação, proporcionando mais confôrto ao paciente. Com o emprêgo do Disipal não observamos, nos casos de acatisia, qualquer melhora dêsse sintoma. Além dêsses, verificamos o aparecimento de outros efeitos secundários, de ordem neurovegetativa, em geral de pouca intensidade e raros.

Van Eiff e col. 14 estudaram a ação da droga sôbre a pressão arterial e o pulso, empregando-a na dose diária de 4 mg, em 28 indivíduos normais, verificando ser insignificante a ação hipotensora e não haver alteração da freqüência cardíaca e respiratória.

Apesar de raras e discretas, as perturbações neurovegetativas podem ser intensas. Delay e col.^{2, 4} registraram, em um caso, hipersudorese e sialorréia muito abundante e, em outro, hipertermia acompanhada de desidratação e estado torporoso; nesses casos, como nos demais por êles tratados, não verificaram sensíveis alterações da tensão arterial.

Tivemos um paciente (caso 53) que, no 20.º dia de tratamento (dose diária de 6 mg), apresentou sudorese intensa e ansiedade, acompanhadas por bradicardia (40 a 50 batimentos por minuto) e grande labilidade da tensão arterial (surtos de elevação até 180 mm Hg seguidos de hipotensão): nesse caso, aliás o único, o tratamento foi interrompido. Nos demais casos não observamos alterações significativas da tensão arterial; ela se limitou, quando existiu, a leve diminuição dos níveis normais para o caso, não acompanhada de sinais funcionais.

Não assinalamos qualquer caso em que a alteração da temperatura pudesse ser incriminada ao uso do Haloperidol.

Efeito secundário que assinalamos com grande freqüência foi a insônia, cuja intensidade era paralela à intensidade da síndrome acineto-hipertônica; quanto mais impregnado o paciente maior a insônia. Tentamos nesses casos o emprêgo de hipnóticos não barbitúricos, com resultado pouco satisfatório.

A sialorréia, apresentada por quase todos os pacientes, não se mostrou tão acentuada como a observada com o emprêgo de outros psicolépticos.

Não observamos a ocorrência de reações cutâneas, mesmo aquelas de aspecto benigno citadas por Delay e col.^{2, 4}. Contrariando o registrado por alguns autores ^{3, 7}, também não notamos perda de pêso nos pacientes por nós tratados. Os exames hematológicos e as provas funcionais do fígado, feitos antes, durante e após o tratamento, nada apresentaram de significativo.

Em 36 pacientes (43% do total), fizemos rigoroso estudo eletrencefalográfico, colhendo os traçados antes, durante e após o tratamento: em 6 (casos 7, 10, 20, 24, 46 e 54) registramos anormalidades eletrencefalográficas difusas, surgidas durante o uso da droga e desaparecidas depois de cessada a administração do medicamento, exceto em um caso de epilepsia. Convém salientar que 4 de nossos pacientes (casos 1, 4, 7 e 9) tinham diagnóstico clínico de epilepsia; durante o tratamento êles não acusaram agravação dos sintomas clínicos do mal comicial nem foram acometidos por crises convulsivas.

CONCLUSÕES

O Haloperidol tem nítida ação sedativa e alucinolítica. Os casos agudos são os mais beneficiados com o tratamento; no entanto, mesmo nos

casos em cronicidade, há diminuição das vivências delirantes e melhora do contacto e da conduta. A síndrome de impregnação (síndrome acineto-hipertônica) surge com freqüência; a sensibilidade à droga é muito variável, não havendo paralelismo entre a intensidade da síndrome de impregnação e as doses empregadas. Quando a síndrome de impregnação é intensa, a associação de drogas antiparkinsonianas é aconselhável. A insônia é um efeito secundário observado com grande freqüência. Podem surgir, raramente, alterações neurovegetativas, principalmente para o lado do aparelho cardiovascular. O Haloperidol pode determinar o aparecimento de disritmia cerebral em pacientes que anteriormente não a apresentavam, disritmia essa que desaparece após a suspensão do tratamento; em contraposição, a droga, quando utilizada em pacientes com diagnóstico clínico de epilepsia, não determinou o aparecimento de convulsões ou agravamento dos sintomas psíquicos.

RESUMO

Após rápido relato dos principais trabalhos publicados a respeito do Haloperidol, os autores relatam sua experiência no tratamento de 82 pacientes hospitalizados, em sua maioria esquizofrênicos. O tratamento foi iniciado, em geral, com a dose diária de 1 mg, aumentada, gradualmente, até dose diária máxima variável entre 3 e 16 mg. Concluíram ter o Haloperidol nítida ação sedativa e alucinolítica e ser principalmente indicado no tratamento dos casos de mania e esquizofrenia forma paranóide, como também em outras psicoses com predominância de agitação psicomotora e/ou síndrome delirante-alucinatória. As formas hebefrênica e catatônica da esquizofrenia também se beneficiam com o tratamento.

Quanto aos efeitos secundários, a maioria dos pacientes apresentou sindrome de impregnação (síndrome acineto-hipertônica), quase todos insônia, alguns acatisia; apenas em um caso foram assinalados distúrbios neurovegetativos intensos para o lado do aparelho cardiovascular. Foram assinaladas alterações eletrencefalográficas difusas que desapareceram após o término do tratamento.

SUMMARY

Haloperidol in mental diseases

After a brief review of the most important papers published with regard to Haloperidol the authors report their own experience in the treatment of 82 interned patients, mostly schizophrenics. In most cases treatment began with a daily dosis of 1 mgm., and was gradually increased until maximum doses varying between 3 and 16 mgm. They came to the conclusion that Haloperidol has a clear sedative and hallucinolytic effect and is indicated especially in the treatment of patients with mania and paranoid schizophrenia, as well as in other psychoses with a predominating psychomotoric agitation and/or delirating-hallucinatory syndrome. Hebephrenic and catatonic forms of schizophrenia did also improve with this treatment.

As to side effects, most patients presented an impregnation-syndrome (akineto-hypertonic syndrome) and almost all of them insomnia; some showed acathisia; in only one case intense autonomic disturbances were observed in the cardiovascular system. Diffuse electroencephalographic changes which disappear after completion of treatment are described.

REFERÊNCIAS

1. CARON, M.; DUSSARTRE, J. & GERANDAL, C. — Contribution à l'étude de l'emploi de l'Halopéridol, Ann. Méd. Psychol., 119:966-970, 1961. 2. DELAY, J.; PICHOT, P.; LEMPERIERE, T.; ELISSALDE, B. & PEIGNE, F. - Un neuroleptique majeur non phénotiazinique et non réserpinique, l'Halopéridol, dans le traitement des psychoses. Ann. Méd. Psychol., 118:145-152, 1960. 3. DELAY, J.; PICHOT, P.; LEM-PERIERE, T. & ELISSALDE, B. — L'action du Halopéridol dans les psychoses. Acta Neurol. et Psychiat. Belgica 60:21-38, 1960. 4. DELAY, J.; PICHOT, P.; LEM-PERIERE, T. & ELISSALDE, B. — Halopéridol et chimiothérapie des psychoses. Presse méd., 68:1353-1355, 1960. 5. DIVRY, P.; BOBON, J. & COLLARD, J. — Le R-1625: nouvelle thérapeutique symptomatique de l'agitation psychomotrice. Acta Neurol. et Psychiat. Belgica 58:878-888, 1958. 6. DIVRY, P.; BOBON, J.; COLLARD, J.; PINCHARD, A. & NOLS, E. — Étude et experimentation cliniques du R-1625 ou Halopéridol, nouveau neuroleptique et neurodysleptique. Acta Neurol. et Psychiat. Belgica 59:337-366, 1959. 7. DIVRY, P.; BOBON, J. & COLLARD, J. - Rapport sur l'activité neuropsychopharmacologique du Halopéridol (R-1625). Acta Neurol, et Psychiat. Belgica 60:7-19, 1960. 8. GERLE, B. — Clinical trials of R-1625. Acta Neurol. et Psychiat. Belgica 60:70-74, 1960. 9. GUILBERT, P.; FÉRON, A. & MON-CEAUX, J. P. — L'Halopéridol dans les états d'excitation maniaque. Ann. Méd. Psychol., 119:543-548, 1961. 10. JACOBS, R. — Experimentation clinique du Halopéridol (R-1625) em Psychiatrie. Acta Neurol. et Psychiat. Belgica 60:560-575, 1960. 11. KRISTJANSEN, P. - Experimentation clinique du R-1625 (Halopéridol). Acta Neurol, et Psychiat. Belgica 60:82-85, 1960. 12. PAQUAY, J.; ARNOULD, P. & BURTON, P. — Étude de l'action du R-1625 (Halopéridol) sur 62 cas de schizophrénie. Ann. Méd. Psychol., 117:344, 1959. 13. PAQUAY, J.; ARNOULD, F. & BURTON, P. — Experimentation clinique du Halopéridol. Acta Neurol et Psychiat. Belgica 60:108-116, 1960. 14. Von EIFF, A. & JESDINSKI, H. J. - Etude clinico-pharmacologique du Halopéridol chez les personnes normales. Acta Neurol. et Psychiat. Belgica 60:63-69, 1960.

Clínica Psiquiátrica — Hospital das Clínicas da Fac. Med. da Univ. de São Paulo — Caixa Postal 8091 — São Paulo, SP — Brasil.