

## EFEITO ANTI-EMÉTICO DO CLORIDRATO DE TRI-METIL-BENZAMIDA (TIGAN) (\*)

### Avaliação Clínica

DR. MENANDRO DE FARIA (\*\*)

AP3030

O ato reflexo do vômito, com suas componentes vago-vagais aferentes e eferentes, um centro específico diencefálico e uma zona de disparo químico-receptora localizada no assoalho do IV ventrículo, situa-se como uma das mais importantes manifestações sintomáticas em Medicina. O controle do vômito em Anestesiologia é de capital importância, pois, pelos esforços conjugados da musculatura abdominal, jôgo respiratório muscular e aumento da tensão abdominal, sua incidência poderá transformar o curso intra-operatório e ter conseqüências pós-operatórias nefastas, tais como: disrupção de suturas, eventração visceral, hemorragia incisional, íleo e alteração do equilíbrio hidrossalino. A utilização pré-operatória de um anti-emético seria assim de valia capital, uma vez provada quantitativamente em duas séries comparadas.

### MATERIAL E MÉTODO

Foi utilizado o cloridrato de tri-metil-benzamida (RO 2-9578), denominado Tigan (\*\*\*), em empôlas de 100 mg, ao título de 5 %. Este sal, de um novo grupo de anti-eméticos, não pertence ao grupamento dos derivados fenotiazínicos, sendo notável a ausência de efeitos colaterais sobre

---

(\*) Trabalho apresentado no VII Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Curitiba, PR, novembro de 1960.

(\*\*) Anestesjologista, Salvador, Bahia.

(\*\*\*) Produtos Roche.

a tensão arterial e o centro da vigília, da substância reticular de Moruzzi-Magoun.

A via parenteral de administração foi empregada em todos os 72 casos em que se utilizou o Tigan, e, dentre estes, seis receberam o medicamento em gotejo intravenoso lento. Os restantes foram medicados por via intramuscular.

As doses variaram entre 50 a 100 mg, com uma repetição intervalada de 4 ou 6 horas. Em média administraram-se 250 a 400 mg em cada 24 horas, sem qualquer reação local, nem dor no ato da injeção.

Num grupo experimental de 54 doentes, 50% destes (27 casos) receberam dose de igual volume de soluto fisiológico de cloreto de sódio, não sendo do conhecimento do analisador dos resultados, a alternância desta medida nos casos analisados.

Três séries de casos foram analisados, a saber:

**GRUPO I** — Um total de 54 pacientes, sendo 27 do sexo masculino e 27 do sexo feminino, com a idade mínima de 13 anos e máxima de 58 anos. Foram realizadas colecistectomias em 10 casos e amigdalectomias em 44 casos, igualmente divididos entre os sexos.

Estes pacientes receberam um conjunto de premedicação anestésica composta de morfina (10 mg), escopolamina (0,25 mg), promazina (50 mg) e *100 mg de Tigan ou o placebo aos 45 minutos precedentes à intervenção cirúrgica*. Vinte e sete pacientes receberam Tigan; aos restantes, foi administrado o placebo (cloreto de sódio) em igual volume.

Todos os doentes do grupo das colecistectomias foram anestesiados por via endotraqueal, com respiração artificial controlada manual, recebendo, em igual número, éter anestésico ou fluotano como agente de manutenção. Além disto, os colecistectomizados tiveram drenagem nasogástrica com aspiração intermitente das secreções.

Como decorrência da entubação da traquéia, quer os colecistectomizados, quer os amigdalectomizados, não deglutiram vapores anestésicos durante a intervenção, o que, de per si, é fator importante na ausência ou diminuição do vômito pós-operatório.

Além de apresentarem tôdas as taxas normais, os doentes foram infundidos com soluto glicofisiológico ou soluto de Ringer, durante a intervenção realizada em sala com condicionamento de ar.

**GRUPO II** — Um total de seis pacientes, do sexo feminino, operadas de histerotomia para parto cesariano, com idade mínima de 19 anos e máxima de 38 anos, receberam

cêrca de 100 mg de Tigan numa solução de 500 ml de glicose a 5%, por via intravenosa lenta, imediatamente após a instalação do bloqueio radicular subaracnóideo. Estas pacientes foram anestesiadas com lidocaína a 5% em dose única, de 65 mg, alcançando-se um nível cutâneo de anestesia de T7. Imediatamente após a instalação do bloqueio foram mantidas sob oxigenioterapia a 100%, sob máscara B.L.B., com céfalo-proclive de 5 graus. O gotejo da solução de Tigan foi iniciado e mantido com uma freqüência de 30 gôtas por minuto.

**GRUPO III** — Composto de 12 doentes, seis do sexo masculino e seis do sexo feminino, que receberam doses diárias e intramusculares de Tigan, com alternância de 4/4 ou 6/6 horas, as quais variaram da seguinte forma:

a) dois doentes com encefalite por vírus receberam 50 mg cada 4 horas, durante cinco dias;

b) dois doentes com traumatismo de tronco cerebral receberam 50 mg cada seis horas, durante três e cinco dias, respectivamente;

c) dois doentes com vômitos por intoxicação exógena (Nitrossin) receberam 100 mg cada quatro horas, durante trinta e duas horas e quatro dias, respectivamente;

d) seis doentes com êmese gravídica, de intensidade média em 4 casos e intensidade máxima em 2 casos, receberam 100 mg e 150 mg cada oito horas, durante seis dias e treze dias, respectivamente.

## RESULTADOS

Os resultados foram analisados de acôrdo com os diferentes grupos de pacientes.

**GRUPO I:** A incidência de vômito foi a seguinte:

1. pacientes que receberam Tigan: entre os cinco casos colecistectomizados não ocorreram vômitos; dos 22 casos amigdalectomizados, 3 pacientes vomitaram;

2. pacientes que não receberam Tigan: entre os 5 casos colecistectomizados ocorreu um caso de vômito; dos 22 casos amigdalectomizados, 3 pacientes vomitaram.

A diferença entre os dois grupos foi absolutamente sem valor, pois nos casos em que não houve entubação nasogástrica, nos amigdalectomizados, o agrupamento dos que vomitaram foi idêntico nos dois subgrupos, quer com Tigan, quer sem o mesmo.

Aquêles doentes que tomaram Tigan tiveram um prolongamento do tempo de narcose de mais ou menos 90 minutos, o que não ocasionou prejuízo ou preocupação. As constantes fisiológicas durante a anestesia não foram afetadas pela medicação.

**GRUPO II:** Sòmente uma doente dêste grupo vomitou durante o ato cirúrgico, embora os resultados comuns antecedentes a esta pequena série sempre acusassem uma média de 30% de vômitos neste tipo de anestesia e operação.

**GRUPO III:** Os doze doentes desta série clínica de investigação foram, sem dúvida, os que melhor receberam a medicação, com resultados altamente recomendáveis. Apenas os dois pacientes com traumatismo de tronco cerebral não responderam à medicação, sendo que os restantes foram beneficiados totalmente, a saber:

a) Nos dois casos de encefalite por vírus os sintomas regrediram desde os primeiros 150 mg com melhora do estado geral. Reidratação aproveitável uma vez cessados os vômitos. Nenhum sintoma subjetivo relativo ao medicamento. Antibióticos de largo espectro usados concomitantemente.

b) Nos dois casos de intoxicação exógena (Nitrossin) os sintomas vinculados a vômitos melhoraram em ambos os doentes; um dêles, com menor alteração espástica extrapiramidal, foi salvo após quatro dias de medicação; o outro, embora tivesse diminuição dos vômitos, faleceu por parada respiratória e tetania.

c) O grupo de seis pacientes, entre as sexta e vigésima semanas de gravidez, com vômitos freqüentes, mostrou os melhores resultados de todos vistos até agora. O tratamento por via intramuscular obteve resposta favorável logo após as duas primeiras doses. Foi feita uma série de empôlas para consolidação da cessação dos sintomas, sendo que nos casos mais intensos, êste se prolongou por duas semanas. Houve tendência à leve sonolência logo após a injeção, nestes casos de tratamento mais prolongado.

### COMENTARIOS E DISCUSSÃO

No terreno específico da anestesia clínica atualizada com ventilação pulmonar adequada, sem deficits de oxigenação e substituição hidrossalina eficiente, não nos parece de utilidade o emprêgo de um agente anti-emético na medicação pré-anestésica, pois a série testemunha apresentou a

mesma incidência de vômitos. Queremos crer que somente nos casos em que haja uma tendência específica a vômito (tumores cerebrais ou cerebelares com hipertensão craniana, intervenções sobre o ouvido interno) seria justificável a profilaxia sistemática.

Durante a anestesia raquidiana, a denominada "crise do vigésimo minuto", decorrente da soma dos efeitos de uma diminuição da ventilação com a hipóxia por queda da pressão arterial e estimulação vegetativa direta, poderá ser beneficiada pelo emprêgo intravenoso do medicamento investigado. A pequena série do autor justifica estudos posteriores mais amplos e uma futura avaliação definitiva. Note-se que estas pacientes cesariadas, todavia, não receberam pré-anes-tésico como os outros pacientes do grupo I, o que vem de encontro à idéia da utilidade do medicamento nos casos mencionados.

O último grupo de doentes, embora oferecendo causas diversas para um sintoma dominante — o vômito —, foi aquêle em que parece provada a hipótese do mecanismo de ação do Tigan sobre a "zona de disparo" e sobre o centro do vômito. Todos os casos de vômito de natureza endógena ou exógena, específica ou paraespecífica, foram dramaticamente melhorados. Desta forma, recomenda-se uma análise ampla de futuros resultados, especialmente em obstetrícia. A utilização da medicação por via oral, uma vez suavizados os sintomas, facilitaria o emprêgo da droga.

### R E S U M O

O cloridrato de tri-metil-benzamida (Tigan) foi avaliado clinicamente como anti-emético em 54 pacientes que receberam anestesia geral, 6 enfermos sob raquianestesia 12 doentes com afecções diversas cujo sintoma dominante era o vômito. Uma série testemunha do primeiro grupo recebeu um placebo. O emprêgo do produto investigado, por via intramuscular, na premedicação anestésica e como medida profilática, pouco modificou a incidência de vômitos.

Os vômitos que ocorreram no decorrer da anestesia raquidiana foram consideravelmente diminuídos nos pacientes que receberam o medicamento por via intravenosa. No grupo de doentes com afecções clínicas variadas, os vômitos de qualquer etiologia, endógenos, exógenos, específicos ou não, foram dramaticamente melhorados.

A pequena série do Autor justifica estudos posteriores e uma análise mais ampla de futuros resultados.

### S U M M A R Y

#### ANTI-EMETIC ACTION OF TRIMETHOXY-BENZAMIDE (TIGAN) — CLINICAL EVALUATION

Trimethoxy-benzamide hydrochloride (Tigan) was used in 54 patients under general anesthesia; six under spinal analgesia and 12 patients suffering from various diseases with vomiting as predominant symptom. A series of patients received a placebo for comparison of results.

When Tigan was used in the pre-anesthetic medication, the incidence of vomiting did not change. Vomiting that occurred during spinal block was considerably diminished when Tigan was used intravenously. Inespecific vomiting due to various causes, in patients suffering from multiple diseases were dramatically reduced.

The small series of the Author justifies further studies of the drug and future final evaluation of its anti-emetic action related to anesthesia.

### B I B L I O G R A F I A

1. BARGMANN, W. — The Neurosecretory system of the diencephalon — *Endeavour* 19: 75 (July), 1960.
2. HOWAT, D. D. C. — Anti-emetic drugs in Anaesthesia — *Anaesthesia* 15: 289 (July), 1960.
3. LEE, J. A. — A Synopsis of Anaesthesia — Lloyd-Luke Ltda., Bristol, 3 ed., 1953.
4. KEATING, V. — Anaesthetic Accidents — Lloyd-Luke Ltda., Bristol, 1956.
5. BRANDMANN, O. C. — Clinical Evaluation of Effectiveness and Safety of Trimethoxy-benzamide (Tigan) — The Pharmacological and Clinical Aspects of Tigan — Invitation Colloquium, New York, 1959.
6. TIGAN-RIO RO 2-9578 — Opúsculo, Hoffman — La Roche, Basle, 1960.
7. ROSEFF, I., ABRAMS, W., KAUFMANN, J.; GOLDMAN, L.; and BERNSTEIN, A. — Preliminary report on a New Anti-emetic: 4-(2-dimethylaminoethoxy)-N-(3,4,5-trimethoxybenzoyl) benzylamine HCl. — *J. Newark Beth Israel Hosp.* 9: 189 (July), 1958.

---

**III Congresso Mundial de Anestesiologia**  
**Patrocinado pela**  
**Federação Mundial das Sociedades de Anestesiologia**  
**Organizado pela S. B. A.**  
**São Paulo — 20 a 26 de Setembro de 1964**

★

**Informações na Secretaria da S. B. A.**

---