

ENSAIO COM O Ro 5-6574 NA PROFILAXIA DOS VÔMITOS POR ANESTESIA

DR. BENTO GONÇALVES. E.A. (*)

DR. LUIZ LEONARDI (**)

DR. WALTER ODISIO DE SÁ (**)

Cento e noventa e seis pacientes divididos em dois grupos, receberam o Ro 5-6574, uma substância anti-emética, na dose de 50 mg. tanto por via intramuscular ou venosa, alternado com um placebo, sob a forma de teste encoberto.

O grupo 1 constou de 100 pacientes submetidos a diversos tipos de cirurgia e de anestesia. Sendo que 90 casos receberam as drogas em estudo, imediatamente antes do início da cirurgia e ao término da anestesia por via intramuscular e 10, por via venosa. O grupo 2, constituído de 96 pacientes submetidos a intervenções na cavidade abdominal, recebeu anestesia inalatória com fluotano ou pentano, em respiração assistida ou controlada e a injeção da droga foi feita no final da anestesia, uma dose por via intramuscular e outra venosa. Em ambos os grupos anotou-se a presença de náuseas e/ou vômitos, bem como possíveis efeitos colaterais da droga.

No 1.º grupo os resultados em relação ao tempo e intensidade dos sintomas, talvez devido ao grande número de variantes, não foi significativo.

No grupo 2 a diferença do aparecimento dos sintomas, foi apenas significativa durante as primeiras 2 horas.

São discutidas as vantagens e desvantagens do uso de anti-eméticos em pacientes cirúrgicos bem como é feita uma revisão do mecanismo do vômito.

Náuseas e vômitos são complicações desagradáveis no pós-operatório e são dependentes de diversos fatores, tais como, determinados tipos de operações, uso de opiáceos, certos agentes e técnicas de anestesia ou de complicações pós-operatórias (1,5,7,11). Os métodos modernos de anestesia, melhores cuidados pós-operatórios, bem como uma melhor com-

(*) Professor Associado e Chefe do Serviço de Anestesia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade da Guanabara.

(**) Médicos Residentes do Serviço de Anestesia, no ano de 1967, atualmente em Piracicaba e Araçatuba, S.P., respectivamente.

AP2405

preensão do problema, fizeram com que diminuísse seu aparecimento; mesmo assim, certo número de pacientes ainda apresentam estes sintomas (7,13,15).

A incidência e severidade das náuseas e vômitos pós-anestésicos é bastante variável em diferentes relatos, de acordo com os métodos de observação e com os critérios adotados para sua avaliação (2,5). É difícil, consultando diferentes trabalhos, encontrar números semelhantes que retratem corretamente a frequência de seu aparecimento (11).

Várias substâncias com propriedades anti-eméticas têm sido estudadas e indicadas na profilaxia e no tratamento dos vômitos pós-anestésicos. Anti-histamínicos e anti-colinérgicos (6,14) diversos, como a Bonamina e a Ciclisina (7,10) são descritos como eficientes, mas às vezes essa ação é negativa (15). Com o aparecimento das Fenotiazinas, conseguiram-se drogas de ação efetiva (1,2,3,12,13); mas, muitas vezes, estas apresentam ações colaterais indesejáveis como: depressão cárdio-vascular, hipotensão arterial, potencialização de anestésicos e sintomas extra-piramidais. A Trimetobenzamida (3,8), outro antiemético proposto, não se acompanha destes fenômenos indesejáveis e parece ser de ação eficiente.

Recentemente recebemos para observação o Ro 5-6574, um derivado da Trimetobenzamida, com propriedade anti-emética comprovada. Em animais de laboratório ele se distingue por uma ação anti-emética mais eficaz que a Trimetobenzamida, comparável à clorpromazina, sem se acompanhar de efeitos colaterais indesejáveis (9). Por isso, resolvemos submetê-lo a observação clínica para apreciar suas propriedades e eficiência.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado sob a forma de teste encoberto (double blind) usando-se ampolas numeradas, umas contendo 50 mg de Ro 5-6574 e outras, apenas um solvente. Cada paciente recebia a injeção de duas ampolas, ambas do mesmo tipo. Duas séries de pacientes foram observados.

Grupo 1 — Este grupo constou de 100 pacientes, adultos de ambos os sexos, submetidos a diversos tipos de cirurgia ou de anestesia, sem a preocupação de uma fixação certa. As injeções foram feitas ao início da anestesia e ao término da operação. Noventa pacientes receberam as injeções por via intramuscular e 10 outros, por via venosa.

Grupo 2 — Constou de 96 pacientes adultos, sendo 85 de sexo feminino que se submeteram a intervenções na ca-

vidade abdominal (útero, anexos, vias biliares e estômago) com duração média entre 2 e 3 horas. A medicação pré-anestésica consistiu, na maioria dos casos, de fenobarbital (100 mg) e atropina, por via intramuscular, cerca de uma hora antes da operação. A anestesia foi sempre induzida com tiopental e relaxante muscular e mantida por via traqueal com fluotano ou pentrano em Respiração Assistida ou Controlada. Ao término da cirurgia, cada paciente, recebia duas injeções de ampolas numeradas, uma por via intravenosa e outra por via intramuscular.

Todos os pacientes foram acompanhados de perto, na sala de recuperação, por mais de 6 horas, anotando-se em formulário especial, além dos dados referentes a cada caso, a hora do despertar, a pressão arterial, pulso e respiração, como também o possível aparecimento de para-efeitos. A ocorrência ou não de náuseas e vômitos era anotada, conforme sua intensidade, como pequenos (+), médios (++) e intensos (+++), na hora do acontecimento.

RESULTADOS

O registro dos resultados foi sempre feito pelo sintoma mais grave e mais precoce, anotando-se junto ou em separado quando a ocorrência de náuseas ou de vômitos era conjunta ou isolada. Os resultados gerais (Tabela I) demonstram maior incidência dos sintomas nos pacientes que não receberam a substância ativa.

TABELA I

RESULTADOS GERAIS

GRUPO 1		
Droga	Vômitos	Náuseas
Placebo	22 (44%)	13 (26%)
Ro 5-6574	12 (24%)	16 (32%)
GRUPO 2		
Placebo	14 (30%)	5 (12%)
Ro 5-6574	6 (12%)	4 (8%)

Como os resultados, em relação ao tempo e intensidade dos sintomas, não foi significativo no primeiro grupo (Tabela II) talvez devido ao grande número de variantes do método adotado, é que resolvemos iniciar a observação do segundo grupo, procurando, dentro do possível, escolher um grupo de casos mais uniformes.

TABELA II

RESULTADOS SEGUNDO O TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS

GRUPO 1

Inten- sidade	Tempo decorrido após a administração da ampola B											
	0 — 2 horas				2 — 5 horas				+ 5 horas			
	Placebo		Ro		Placebo		Ro		Placebo		Ro	
	Náus.	Vôm.	Náus.	Vôm.	Náus.	Vôm.	Náus.	Vôm.	Náus.	Vôm.	Náus.	Vôm.
+	3	5	2	2	1	2	1	—	6	8	4	6
++	—	4	3	2	—	1	5	1	2	2	—	1
+++	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
Total	4	9	5	4	1	3	6	1	8	10	5	7

Neste Grupo 2, a diferença foi apenas significativa após as primeiras duas horas do término da operação (Tabela III) sendo praticamente iguais os dados após cinco horas da administração da droga ou do solvente.

Em nenhuma das duas séries foram observadas alterações cárdio-vasculares, nem houve potencialização dos efeitos depressivos dos anestésicos. Também nenhum para-efeito digno de nota foi consignado.

COMENTÁRIOS

Recordemos sucintamente o mecanismo de ação dos antieméticos — O centro do vômito situa-se ao nível da formação reticular lateral do bulbo (próximo aos centros da tosse, vaso-

TABELA III

RESULTADOS SEGUNDO O TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS.

GRUPO 2

Inten- sidade	Tempo decorrido após administração do medicamento											
	0 — 2 horas				2 — 5 horas				+ 5 horas			
	Placebo		Ro		Placebo		Ro		Placebo		Ro	
	Náus.	Vôm.	Náus.	Vôm.	Náus.	Vôm.	Náus.	Vôm.	Náus.	Vôm.	Náus.	Vôm.
+	4	3	—	1	1	2	3	1	—	4	1	2
++	—	3	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—
+++	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Total	4	6	—	2	1	4	3	1	—	4	1	3

motor, respiratório, etc.). As vias aferentes destinadas à sua ativação, passam principalmente pela chamada “zona quimio-receptora de gatilho” situada no assoalho do 4.º ventrículo. Esta zona se apresenta como um elemento importante na origem dos vômitos medicamentosos (opiáceos, anestésicos, digital, etc.) e também dos vômitos devidos a irradiações. As influências toxi-infecciosas, certamente atuam por esta via para produzir efeito emetizante. As náuseas e vômitos da cinetose apresentam mecanismo neurofisiológico diverso; o mesodiencefalo e as vias intercalares constituem seus fundamentos. O centro do vômito pode ser diretamente ativado por reflexos viscerais. Finalmente as zonas proencefálicas representam possivelmente as vias aferentes dos vômitos psíquicos (¹⁴).

O mecanismo provável de ação dos anti-eméticos seria por bloqueio ao nível da “zona de gatilho” ou em parte por ação sobre o próprio centro do vômito, estendendo-se indiretamente sua ação aos centros supra-medulares; daí seus efeitos sedativos e depressores centrais (¹⁴).

O uso rotineiro de drogas anti-eméticas na profilaxia das náuseas e vômitos de pacientes submetidos a cirurgia sob anestesia geral não se justifica, a não ser em circunstâncias especiais. É sabido que tais substâncias não são isentas de

efeitos colaterais indesejáveis como depressão cárdio-vascular, depressão do sistema nervoso ou manifestação extrapiramidal^(1,11). Além disso, seria um gasto inútil, prevenir um sintoma que pode não ocorrer na maioria dos pacientes.

Quando, no entanto, o tipo de procedimento costuma se acompanhar freqüentemente de náuseas e vômitos, seria o caso do uso profilático destas substâncias. Por outro lado, tôda vez que as sensações emetizantes tendem a se tornar persistentes, existe indicação para o uso dos anti-eméticos. Nestas circunstâncias, a substância a ser escolhida deve, dentro do possível, ser desprovida de efeitos colaterais, que por si só podem ser mais nocivos que os vômitos. Como êste tipo de droga ainda não foi encontrado, justifica-se a pesquisa e as observações neste sentido.

O método encoberto (double-blind) com drogas usadas na profilaxia dos vômitos pós-anestésicos parece que não dá os mesmos resultados que os obtidos na experimentação animal, ou quando êstes são provocados por substâncias emetizantes ou em procedimentos que freqüentemente se acompanham de vômitos. Isto se deve, principalmente, à diversidade das causas predisponentes ou determinantes dos vômitos após anestesia ou cirurgia. Torna-se muito difícil, se não impossível, em clínica, preparar protocolos experimentais que não sofram influências estranhas, individuais, psicológicas ou iatrogênicas.

Em geral, é possível demonstrar estatisticamente que determinada substância, como no caso a que ensaiamos, é capaz de diminuir os sintomas emetizantes. Tais números no entanto, nunca demonstraram a abolição completa de seu aparecimento devido à variedade de fatores intercorrentes.

Nossos resultados demonstram que o Ro 5-6574 é uma substância anti-emética capaz de reduzir a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios e que é desprovida de ações colaterais para o sistema nervoso central e para o aparelho cárdio-vascular, nas doses administradas. Embora tenha sido observado experimentalmente uma duração de ação de cerca de seis horas⁽⁹⁾, em nossa casuística, a diminuição dos sintomas foi mais nítida apenas nas primeiras duas horas.

SUMMARY

THE USE OF AN ANTIEMETIC (Ro 5-6574) IN THE PROPHYLAXIS OF VOMITING: A DOUBLE-BLIND STUDY

One hundred and ninety six patients divided in two groups received a 50 mg dose of Ro 5-6574, an antiemetic in a double blind test, either by vein or intramuscularly.

Group 1 was composed of 100 patients submitted to diverse types of operations and routine anesthesia. Ninety patients were medicated intramuscularly at the beginning and at the end of anesthesia, while 10 patients received the drug by vein. Group 2 was made up of 96 patients who had intra-abdominal operations, fluothane or methoxyflurane anesthesia with assisted or controlled respirations, while an intravenous and an intramuscular medications were given at the end of the operation. In both groups the incidence of nausea and or vomiting, as well as side effects, were observed in the immediate post-operative period.

In the first group there was no statistical difference between the drug and placebo series. In the second group there was only a significant difference in favor of the antiemetic during the first two hours of the post-operative period.

In the discussion the advantages and disadvantages of the use of antiemetic drugs, as well as the mechanisms of vomiting are reviewed.

BIBLIOGRAFIA

1. Adriani, J.; Arens, J. & Antony, S. O. — Postanesthetic vomiting. *Amer. J. Surg.* 103:1, 1962.
2. Belville, J. W.; Bross, J. & Howland, W. — The antiemetic efficacy of Cyclisine (Marezine) and Triflupromasine (Vesprin). — *Anesthesiology* 20:761, 1959.
3. Bratchford, E. — Studies of anti-emetic drugs: a comparative study of cyclizine, pipamazine, trimethobenzamide and hicacine. *Can. Anaesth. Soc. J.* 8:159, 1961.
4. Borison, H. L. & Wang, S. C. — Physiology and pharmacology of vomiting. — *Pharmacol. Rev.* 2:193, 1953.
5. Burtles, R. & Peckett, B. — Postoperative Vomiting: some factors affecting its incidence. — *Brit. J. Anesth.* 29:114, 1957.
6. Cremonesi, E.; Tenuto, A. R.; Bairão, C. C. — Metociopramida na prevenção do vômito pós-operatório. — *Rev. Bras. Anest.* 17:44, 1967.
7. Dent, S. J.; Tamachandra, V. C.; Stephen, C. R. — Postoperative Vomiting incidence, analysis and therapeutic measures in 3000 patients. — *Anesthesiology* 16:564, 1955.
8. Faria, M. — Efeito anti-emético do cloridrato de Trimetil-Benzanida (Tigan): avaliação clínica. — *Rev. Bras. Anest.* 11:59, 1961.
9. Laboratório Roche — O anti-emético Ro 5-6574 — Informação ao clínico.
10. Moore, D.; Bridenbaugh, D.; Piccioni, V.; Adams, P. & Lidstrom, C. — Control of postoperative vomiting with Marezine: a double blind study. *Anesthesiology* 17:690, 1956.
11. Parkhouse, J. — The cure for postoperative vomiting. — *Brit. J. Anaesth.* 35:189, 1963.
12. Phillips, O.; Nelson, A.; Lyons, W.; Graff, D.; Harris, D. & Frasier, T. — The effect of Triafon on postanesthetic nausea, retching and vomiting: continued study. — *Anesth. & Analg., Curr. Res.* 39:39, 1960.
13. Riding, J. E. — The prevention of postoperative vomiting. — *Brit. J. Anaesth.* 35:180, 1963.
14. Steward, H. C. — The pharmacology of anti-emetic drugs. — *Brit. J. Anaesth.* 35:174, 1963.
15. Tillmant, W.; Wise, G. & Crawford, O. — Evaluation of Marezine and Bonamine in lowering the incidence of postoperative nausea and vomiting. — *Anesthesiology* 17:112, 1956.