

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

INFLUÊNCIA NA SEDAÇÃO E ANALGESIA DA CLONIDINA EM
CRIANÇAS SUBMETIDAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM USO DE
MORFINA E MIDAZOLAN – ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO
E PLACEBO CONTROLADO

MARIZETE ELISA MOLON

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

MARIZETE ELISA MOLON

INFLUÊNCIA NA SEDAÇÃO E ANALGESIA DA CLONIDINA EM
CRIANÇAS SUBMETIDAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM USO DE
MORFINA E MIDAZOLAN – ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO
E PLACEBO CONTROLADO

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva

A apresentação desta dissertação é uma exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de mestre.

Porto Alegre, Brasil

2007

M728c Molon, Marizete Elisa

Influência na sedação e analgesia da clonidina em crianças submetidas à ventilação mecânica em uso de morfina e midazolam: estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado / Marizete Elisa Molon ; orient. Jefferson Pedro Piva. – 2007.
87 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Respiração artificial 2. Clonidina 3. Morfina 4. Criança 5. Síndrome de abstinência à substâncias 6. Midazolam I. Piva, Jefferson Pedro II. Título.

NLM: WS 366

Aos meus queridos filhos **Bernardo, Natália e Arthur** e meu
companheiro **José Airton** pelo amor e carinho que me serviram
de estímulo durante a realização deste trabalho.

Agradecimento Especial

Ao **Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva**, pelo dom de multiplicar o conhecimento e educar através de sua postura profissional. Tenho em seu exemplo o guia para minha atuação como Intensivista Pediátrica. Agradeço a convivência e o aprendizado oportunizados por sua orientação neste estudo.

Agradecimentos

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram para a realização deste estudo e em especial,

– Ao Prof. Dr. Wilson Paloschi Spiandorelo, pelo incentivo e apoio à realização do mestrado.

– À Dra. Aline Casagrande Mantovani, cujo respaldo foi importante para disponibilizar-me quando se tornava necessário ausentar-me da cidade.

– Às residentes Patrícia Karcher, Ana Paula Tessari e Trudiane Baldissera cujas colaborações foram fundamentais para a realização do trabalho.

– Aos colegas plantonistas da UTI Pediátrica do Hospital de Caxias do Sul pelo apoio e colaboração na execução do trabalho.

– À farmacêutica Mônica Kolmm pela colaboração na randomização do estudo e apoio para a realização do mesmo.

– À farmácia de manipulação Pharma & Cia., responsável pela manipulação das soluções utilizadas.

– À enfermeira Marilissa Maineri e equipe de enfermagem da UTI Pediátrica do Hospital Geral de Caxias do Sul pela colaboração na execução do estudo.

– Aos meus amigos, pelo estímulo e presença.

– Ao meu companheiro José Airton pela paciência, estímulo e presença.

– Aos meus filhos Bernardo, Natália e Arthur por me nutrirem de amor e carinho, mesmo quando não era possível estar presente como eu gostaria.

– Aos meus pais e minhas sobrinhas Aline e Andressa, por acreditar na minha capacidade e estar ao meu lado em todos os momentos.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a influência da adição de clonidina a sedação e analgesia com morfina e midazolam em infusão contínua em crianças submetidas à ventilação mecânica.

Métodos: Estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado, realizado na UTI Pediátrica do Hospital Geral de Caxias do Sul. Incluídas crianças submetidas à ventilação mecânica que utilizaram morfina e midazolam em infusão contínua. Foram randomizados a receber clonidina (5 µg/kg/cada 8 horas) ou placebo associados a infusão dos sedativos. Diariamente eram anotadas as doses infundidas nas 24 horas, assim como as doses de sedação intermitente e aplicado o escore de Finnegan para definir e quantificar abstinência. Os grupos foram comparados quanto a doses de sedativos administradas, tempo de uso de infusão contínua, presença e duração da abstinência.

Resultados: Foram incluídas 69 crianças (31 no grupo clonidina e 38 no placebo). Completaram o estudo 59 pacientes, 25 no grupo clonidina e 34 no placebo. Os grupos foram semelhantes nas características gerais (peso, idade, sexo, indicação de ventilação mecânica). Não houve diferença nas doses de sedativos utilizadas, tanto em infusão contínua quanto intermitente. A prevalência da abstinência foi semelhante (72 e 75%, respectivamente), da mesma forma que sua duração, além de não haver diferença no tempo de ventilação mecânica.

Conclusão: Neste estudo, a adição de clonidina ao esquema de sedação não influenciou nas doses diárias e cumulativas de sedativos utilizados e também não alterou a prevalência ou a evolução da abstinência. Atribuímos à ausência de eficácia ao elevado grau de sedação utilizado neste serviço para crianças em ventilação mecânica.

Unitermos: sedação, abstinência, clonidina, ventilação mecânica.

SUMMARY

Objective: To evaluate the sedative effect of associating clonidine to the morphine plus midazolam intravenous infusion in children submitted to mechanical ventilation

Methods: Randomized, double blind, placebo controlled, carried through clinical assay in the PICU of the Hospital Geral of Caxias do Sul. It has been enclosed children submitted to mechanical ventilation, which had used morphine and midazolam in continuous infusion. It's had been randomized to received clonidine (5µg/kg/8/8h) and placebo associated to infusion of sedative. Daily it's written the administered doses in the 24 hours, beyond the doses of intermittent sedation and the Finnegan Score applied to define and to quantify the withdrawal. The groups had been compared to managed doses of sedatives, time of use of continuous infusion, presence and duration of the abstinence.

Results: 69 patients had been enclosed to project (31 in clonidine group and 38 in the placebo group). The two groups had been similar in general characteristics (weight, age, gender, indication of mechanical ventilation). It did not have difference in the midazolam and morphine doses used between the groups, in the necessity of extra sedation as well. 59 patients had completed the study, 25 in clonidine group and 34 in placebo group. The prevalence of the abstinence was similar (72% and 75%, respectively), in the same way that its duration. It hasn't been any difference in the mechanical ventilation time also.

Conclusion: The clonidine did not show effectiveness in the evolution of the abstinence in this study, probably for objectives of sedation used in this service.

Key words: sedation, abstinence, clonidine, mechanical ventilation.

Abreviaturas

AMPC	–	Monofosfato de Adenosina Cíclico
$\alpha 2$ agonista	–	receptor alfa 2 agonista
BIS	–	<i>Biespectral Index Monitor</i> (Monitor Biespectro)
COMFORT	–	Escala de avaliação de dor que compreende: nível de alerta, agitação, resposta respiratória, choro, movimentação, tônus muscular, tensão facial, pressão sangüínea e frequência cardíaca.
FLACC	–	<i>Face, Legs, Activity, Cry and Consolability</i> . Escala de avaliação de analgesia que compreende: face, movimentos de membros inferiores, choro e consolabilidade.
GABA	–	Ácido aminogamaburílico
Gi ou Go	–	Proteína G inibitória
Gs	–	Proteína G estimulatória
mg/kg	–	miligramas por quilo
μ g/kg	–	microgramas por quilo
mg/kg/h	–	miligramas por quilo por hora
μ g/kg/h	–	microgramas por quilo por hora
mg/ml	–	miligrama por mililitro
NO	–	Óxido Nítrico
nNOS	–	Sintetase Neuronal de Óxido Nítrico
PIPP	–	<i>Premature Infant Pain Profile</i> – escala de avaliação de dor em prematuros
SNC	–	Sistema Nervoso Central
UTI	–	Unidade de Tratamento Intensivo
UTIP	–	Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Escore de Finnegan para avaliação de abstinência	52
Tabela 2 – Características gerais dos grupos clonidina e placebo	53
Tabela 3 – Doses de sedativos e analgésicos utilizados nos grupos placebo e clonidina	64
Tabela 4 – Comparações de ocorrência de abstinência e suas características entre os grupos placebo e clonidina	68
Escalas de Avaliação da Dor e Sedação	58
Escala Descritiva Simples.....	58
Escala Numérica.....	58
Escala de Avaliação Facial.....	59
Escala de COMFORT.....	60
Escala Comportamental de FLACC.....	62
Escore de Sedação de Ramsay.....	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tempo de ventilação mecânica nos grupos placebo e clonidina	54
Figura 2 – Comparações nas doses de midazolan, morfina, diazepam, hidrato de cloral, cetamina e pancurônio nos dias 1, 3, 5, 7 e acima de 7 dias de infusão entre os grupos placebo e clonidina	54
Figura 3 – Comparações nas infusões diárias de midazolan e morfina entre os grupos placebo e clonidina	66
Figura 4 – Doses cumulativas totais nos dias 1, 3, 5, 7 e acima de 7 dias de midazolan e morfina nos grupos placebo e clonidina	67
Figura 5 – Tempo de início da abstinência nos grupos placebo e clonidina	68
Figura 6 – Duração da abstinência nos grupos placebo e clonidina	69

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	01
1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Histórico	01
1.2 Avaliação da dor e sedação na criança	02
1.3 Sedativos utilizados em UTI pediátrica	04
1.3.1 Opióides	05
1.3.1.1 Morfina	05
1.3.1.2 Fentanil	06
1.3.1.3 Metadona	06
1.3.2 Benzodiazepínicos	07
1.3.2.1 Midazolam	07
1.3.2.2 Diazepan	07
1.3.2.3 Lorazepan	08
1.3.3 Cetamina	08
1.3.4 Propofol	08
1.3.5 Tiopental	09
1.3.6 Hidrato de Cloral	09
1.3.7 Dexmedetomidina	10
1.3.8 Clonidina	10
1.4 Padrão de sedação mais freqüentemente utilizado em UTI Pediátrica	11
1.5 Farmacologia da Clonidina	12
1.6 Definições	13
1.7 Avaliação e tratamento da abstinência	14
1.8 Novas perspectivas na prevenção e tratamento da abstinência	16
JUSTIFICATIVA.....	18
2 JUSTIFICATIVA	19
OBJETIVOS.....	20
3 OBJETIVOS	21
3.1 Objetivos gerais	21
3.2 Objetivos específicos	21

MATERIAL E MÉTODOS.....	22
4 MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1 Delineamento.....	23
4.2 Local.....	23
4.3 População	23
4.4 Intervenção	24
4.5 Avaliações	24
4.6 Considerações éticas	25
4.7 Aspectos estatísticos	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ARTIGO.....	33
6 ARTIGO	34
CONCLUSÕES.....	54
7 CONCLUSÕES	55
8 ANEXOS	57
ANEXO 1 Escalas de Avaliação de dor e sedação.....	58
ANEXO 2 Tabelas e Gráficos.....	64
ANEXO 3 Consentimento Livre e Esclarecido.....	70
ANEXO 4 Artigo submetido ao Jornal de Pediatria.....	74

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

Em meados da década de 70 foram publicados os primeiros artigos sobre o inadequado tratamento dor na criança (ELAND, 1977; SCHECHTER, 1986). Até então se acreditava que a criança e, principalmente, o recém-nascido não apresentavam dor por imaturidade do Sistema Nervoso Central (SNC), ou pela dificuldade em se reconhecer clinicamente a dor. A partir daí deu-se uma maior ênfase ao seu tratamento motivada também por seus efeitos deletérios. A dor precipita a exaustão muscular, a desorientação, mantém o estresse, causa taquicardia, aumenta o consumo de oxigênio, precipita a hipercoagulabilidade, induz a imunossupressão e catabolismo persistente (JACOBI & FRASER, 2002). Quando se trata de pacientes criticamente enfermos sabe-se que múltiplos fatores contribuem na etiologia da dor e da ansiedade, onde se destaca a ventilação mecânica e todos os seus cuidados (intubação, aspiração, imobilização), assim como pós-operatórios, coletas de exames e imobilidade prolongada no leito (SFOGGIA et al. 2003, JACOBI & FRASER, 2002). O combate a estes sintomas é imprescindível, tanto do ponto de vista ético quanto pelas necessidades físicas, além de comprovadamente auxiliar na recuperação do paciente (KESAVULU, 1999). A sedação e analgesia reduzem a percepção nociceptiva por possuírem propriedades ansiolíticas, hipnóticas e amnésicas (SFOGGIA et al. 2003, JACOBI & FRASER 2002).

Após os estudos iniciais (ELAND, 1977; SCHECHTER, 1986), passou-se para uma supervalorização da sedação e analgesia, mantendo-se muitos dos pacientes internados em Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico (UTIP) absolutamente sedados (SFOGGIA et al., 2003). Em consequência deste aumento da sedação, verificou-se maior ocorrência de hipotensão, aumento no tempo de ventilação mecânica e toda morbidade associada a ela, e

aumento na prevalência de tolerância e abstinência (SFOGGIA, 2003; JACOBI & FRASER 2002, KESAVULU, 1999).

Atualmente sabe-se muito mais sobre o controle seguro e efetivo da dor em lactentes e crianças, porém continua sendo difícil transferir estes conhecimentos para a prática clínica diária (HOWARD, 2004). A sedação e analgesia continuam sendo de controle subjetivo, variando conforme a experiência do assistente e rotina do serviço (SFOGGIA et al., 2003; CREAN, 2004). Os objetivos atuais da sedação e analgesia tem sido deixar o paciente confortável, com o mínimo de sedação possível (CREAN, 2004). Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de manter o paciente com sedação adequada e minimizar a abstinência, seja com interrupção diária da infusão contínua de sedativos (KRESS, 2000), seja com a introdução de drogas com bons efeitos analgésicos e sedativos e com mínimo potencial para o desenvolvimento da abstinência (CIGADA, 2004; CUNLIFFE, 2004; GOWING, 2003 e 2006). Entre as drogas utilizadas com esta finalidade temos a clonidina.

1.2 Avaliação da dor e sedação na criança

A avaliação da dor na criança apresenta particularidades, principalmente pela incapacidade de comunicação e da dificuldade em diferenciá-la da ansiedade e do medo (KNIGHT et al., 2005; LAGO et al., 2003; CREAN, 2004). Para auxiliar na avaliação da intensidade da dor, grau de sedação e analgesia existem vários escores, porém médicos e enfermeiros devem confiar na sua própria habilidade de avaliação, além da cooperação da família, para tomar as decisões corretas (KNIGHT et al., 2005; LAGO et al., 2003).

Nos últimos anos foram desenvolvidas várias escalas para avaliação da dor, porém em crianças maiores o próprio relato da criança é o indicador mais simples e confiável da sua intensidade (CARVALHO, 1999). O tipo de escala utilizada varia conforme a idade e estado

cognitivo da criança (CARVALHO, 1999). Lactentes e crianças submetidas à ventilação mecânica necessitam avaliação multidimensional que incluam dados fisiológicos e comportamentais (KNIGHT et al., 2005; HOWARD, 2004; CARVALHO, 1999).

As escalas mais utilizadas são: Escala Descritiva Simples, Escala Numérica, Escala de Avaliação Facial, COMFORT e FLACC (Face, Legs, Activity, Cry and Consolability) Para recém nascidos é mais utilizado o PIPP (Premature Infant Pain Profile). (ANEXO 1).

TWITE e col, em artigo publicado em 2004, demonstram a monitorização mais freqüente da sedação (66% das UTIs avaliadas), contra 5,9% das UTIs em 1989. Deve-se ressaltar que a utilização de qualquer escore só pode ser realizada em pacientes que respondem fisicamente a estímulos dolorosos, devendo ser adequada ao contexto clínico e deve ser constantemente reavaliada, particularmente nos pacientes paralisados (KNIGHT et al., 2005). Nestes pacientes, a dor pode se manifestar por alterações fisiológicas como aumento da freqüência cardíaca, pressão arterial, variação do diâmetro pupilar e lacrimejamento (KNIGHT et al., 2005; CARVALHO, 1999). Nesta situação é preferível mantê-los com maior analgesia (KNIGHT et al., 2005).

Em contraste com os estudos sobre dor em pediatria, há poucos relatos sobre a avaliação da sedação (KNIGHT et al., 2005). O escore mais frequentemente utilizado foi descrito por RAMSAY e possui seis pontos de avaliação: três avaliando o nível de alerta e três o nível de adormecimento do paciente dependente da resposta a uma batida leve na glabella ou a um estímulo sonoro (CARVALHO, 1999). (Anexo 1).

Outra forma de avaliação da sedação é através do BIS (Biespectral Index Monitor). É um módulo de eletroencefalograma de 2 canais posicionados na região frontal, que fornece leitura contínua. É efetivo na avaliação da sedação (KNIGTH et al., 2005) e segundo RIESS e col. demonstra correlação com a escala de Ramsay. Entretanto, para os níveis mais superficiais de sedação (Ramsay 1 a 3) a monitorização com o BIS não parece ser tão

sensível. Deve-se ressaltar que apesar da existência de escores, o julgamento clínico e principalmente a opinião de familiares são as formas mais confiáveis de avaliar o conforto do paciente (KNIGHT et al., 2005; HOWARD, 2004).

1.3 Sedativos utilizados em UTI pediátrica

Vários fármacos têm sido utilizados para sedação e analgesia em crianças, porém a maior parte das novas drogas é avaliada em adultos e as doses são extrapoladas para utilização em pediatria. Deve-se considerar que a farmacocinética e farmacodinâmica são modificadas conforme a idade e crescimento. A absorção, biodisponibilidade, ligação com receptores, metabolismo e permeabilidade das drogas nos diversos órgãos sofrem modificações ao longo da infância. A capacidade de metabolizar as drogas é reduzida nos primeiros seis meses de vida, há maior passagem através da barreira hematoencefálica em recém nascidos, e nesta faixa etária há maior volume extracelular, maior volemia e débito cardíaco, além de uma taxa de gordura significativamente menor. As taxas de citocromo P-450 são maiores, fazendo com que o *clearance* de alguns medicamentos seja maior em crianças e a eliminação renal é reduzida, pois a taxa de filtração glomerular e a função tubular está reduzida nos primeiros seis meses de vida (LAGO et al., 2003).

Os analgésicos utilizados com maior frequência são os opióides, principalmente a morfina e o fentanil. Os sedativos comumente utilizados são os benzodiazepínicos, como midazolam, diazepam e lorazepam. Além destas são também utilizados: cetamina, hidrato de cloral, propofol, clonidina, tiopental, dexmedetomidina. A seguir serão descritas as principais características de cada droga.

1.3.1 Opióides

A morfina e seus derivados atuam nos receptores opióides, provocando analgesia e sedação, sem causar amnésia. Existem quatro receptores opióides conhecidos: mu, kappa, delta e sigma, localizados no sistema nervoso central (SNC). A transdução do sinal para estes receptores ocorre acoplada a proteína G (inibitória: Gi ou Go ou estimulatória: Gs). A diferença entre as proteínas acopladas Gs e Gi é sua extensa suscetibilidade a diferentes concentrações de agonistas e antagonistas opióides, com as proteínas inibitórias G sendo estimuladas por concentrações nanomolar-micromolares de agonistas ou antagonistas (relevância clínica na concentração analgésica) e a proteína Gs sendo estimulada por concentrações picomolares de agonistas ou antagonistas (FINKEL, 2004). A cascata analgésica ocorre quando um agonista opióide se liga ao receptor, causando alterações na conformação e acoplado a proteína inibitória Gi ou Go, a qual regula os canais iônicos e ativa a fosfolipase A2 na membrana e as enzimas citosólicas adenilciclase e sintetase neuronal de óxido nítrico (NO). Os receptores acoplados Gi leva a *downregulation* da adenilciclase e níveis de AMPc. A ativação da proteína Go regula os canais de potássio e sintetase neuronal de óxido nítrico (nNOS). Os produtos da 12lipoxigenase estimulam os canais de potássio. O decréscimo na produção de AMPc e NO afeta o decréscimo na duração do potencial de ação e libera neurotransmissor. A ativação destes eventos intracelulares resulta em analgesia (FINKEL, 2004).

1.3.1.1 Morfina

A morfina é um potente analgésico, utilizada com maior frequência em pós-operatório, situações associadas a dores severas e em ventilação mecânica. Sua farmacocinética é influenciada pela idade, sendo os recém nascidos mais suscetíveis à depressão respiratória pela ineficácia na eliminação da droga e maior sensibilidade dos receptores nesta idade. A

depuração e meia vida são de 2 a 4 horas em crianças acima de 6 meses e o metabólito ativo é excretado por via renal. Pode induzir a liberação de histamina, com conseqüente broncoespasmo, hipotensão e prurido, devendo seu uso ser evitado nos pacientes asmáticos e em choque. Pode ser administrada por via endovenosa, intramuscular, subcutânea e oral, com um início de ação em 10 a 15 minutos após administração endovenosa. A dose é 0,1 a 0,2 mg/kg em bolus e de 20 a 60 µg/kg/hora em infusão contínua. Em pacientes com suporte ventilatório podem ser utilizadas doses mais alta (LAGO et al., 2003).

1.3.1.2 Fentanil

O fentanil é um opióide semi-sintético de rápido início de ação e potência 100 vezes maior que a morfina. Não proporciona instabilidade cardiovascular relevante, portanto pode ser utilizado com maior segurança em pacientes em choque. Os efeitos de uma dose são determinados pela distribuição da droga nos compartimentos periféricos, mas após a infusão prolongada, ela sofre redistribuição, aumentando sua meia vida em até 21 horas. O metabolismo é hepático e sua eliminação é mais rápida em crianças do que em adultos. A dose em bolus é de 1 a 5 µg/kg e em infusão contínua é de 1 a 5 µg/kg/h. O principal efeito é a rigidez da parede torácica, que pode ser revertido com a administração de naloxone e relaxante muscular (LAGO et al., 2003).

O uso de fentanil ou morfina para a analgesia de crianças é uma preferência de cada serviço.

1.3.1.3 Metadona

É um opióide de meia vida mais prolongada em relação à morfina. Pode ser administrada por via oral ou endovenosa. Seu principal uso é no tratamento da síndrome de abstinência (LAGO et al., 2003).

1.3.2 Benzodiazepínicos

São drogas com propriedades sedativas, hipnóticas, ansiolíticas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. Tem mecanismo de ação através do aumento de neurotransmissores GABA, causando hiperpolarização e resistência à excitação neuronal. O efeito predominante depende da saturação dos receptores, podendo ser ansiolítico, sedativo ou de sedação profunda. A depressão respiratória é dose dependente e potencializada pelos opióides.

1.3.2.1 Midazolan

É um benzodiazepínico de rápido início de ação, hidrossolúvel, quatro vezes mais potente que o diazepam. Produz amnésia e pode causar hipotensão mesmo com doses baixas. O metabolismo é hepático e a excreção é renal. Os efeitos tendem a ser mais prolongados em pacientes obesos, com insuficiência renal e hipoalbuminemia por acúmulo de metabólitos. Pode ser administrado por via oral, sublingual, nasal, intramuscular e endovenosa (LAGO et al., 2003).

A dose em bolus é 0,1 a 0,3 mg/kg e em infusão contínua é de 0,1 a 1 mg/kg/h. Pode ser administrada em associação com cetamina ou com opióides (LAGO et al., 2003; JACOBI & FRASER, 2002).

1.3.2.2 Diazepam

É o benzodiazepínico mais conhecido. Pode ser administrado por via oral ou endovenosa. O uso intramuscular não é recomendado por ser pouco hidrossolúvel. Tem

metabolismo hepático e um de seus metabólitos tem meia vida longa (20 a 50 horas). Doses repetidas podem causar sedação profunda e a administração rápida pode causar depressão respiratória e hipotensão. A dose preconizada é de 0,1 a 0,5 mg/kg em bolus (LAGO et al., 2003; JACOBI & FRASER, 2002).

1.3.2.3 Lorazepan

Benzodiazepínico de ação intermediária, com meia-vida de 12 A 15 horas. No nosso meio só disponível comercialmente na apresentação oral, ficando reservado principalmente para o tratamento da abstinência. Sua dose é de 0,05 a 0,1 mg/kg (LAGO et al., 2003; JACOBI & FRASER, 2002).

1.3.3 *Cetamina*

É um anestésico dissociativo com efeito analgésico e amnésico. Tem efeito inotrópico negativo e propriedades vasodilatadoras, porém promove a liberação de adrenalina e noradrenalina, mantendo a estabilidade hemodinâmica. É particularmente útil em pacientes em crise asmática pelo seu efeito broncodilatador. Seu principal inconveniente é o aumento de secreção, efeito este que pode ser reduzido com a administração concomitante de glicopirrolate A dose em bolus é de 1 a 2 mg/kg e em infusão contínua de 10 a 60 µg/kg/min (LAGO et al., 2003).

1.3.4 *Propofol*

Agente anestésico de ação ultra-rápida. Aparentemente age nos receptores GABA a semelhança dos benzodiazepínicos, embora seu sítio de ação seja outro. É hidrofóbico e tem alta solubilidade em lipídios, o que facilita a passagem pela barreira hematoencefálica e

também proporciona uma redistribuição rápida nos tecidos periféricos, com duração de ação de poucos minutos. Causa sedação e é ansiolítico e amnésico. Pode causar depressão respiratória, mesmo em doses terapêuticas. Pode ocasionar depressão miocárdica e vasodilatação, e seu uso em crianças é restrita a administração em bolus, pois há trabalhos relatando o aumento da mortalidade em crianças que receberam propofol em infusão contínua (KRESS, 2000). Há relatos de uma síndrome clínica (Síndrome da Infusão de Propofol) com acidose metabólica, lipemia, insuficiência cardíaca, arritmias e parada cardíaca. Isto não ocorre com doses baixas e em curto prazo. Sua dose é 1 a 2 mg/kg (LAGO et al., 2003; JACOBI & FRASER, 2002).

1.3.5 Tiopental

É um potente anestésico utilizado para indução anestésica e no controle do estado epiléptico refratário. Tem como principal efeito adverso a hipotensão, resultante da vasodilatação periférica. Nas doses habituais (2 a 5 mg/Kg) causa depressão respiratória, necessitando o paciente de suporte ventilatório. Pacientes obesos ou com comprometimento hepático podem ter prolongamento da sedação, mesmo após suspensão da droga (LAGO et al., 2003).

1.3.6 Hidrato de Cloral

É um agente sedativo e hipnótico, sem efeito analgésico, de uso oral ou retal. A dose hipnótica é de 40 a 75 mg/kg, com mínimo comprometimento respiratório, particularmente útil como adjuvante em pacientes em ventilação mecânica. Apresenta efeito cumulativo, podendo causar bradicardia, sedação profunda e depressão respiratória (LAGO et al., 2003).

1.3.7 Dexmedetomidina

É um agente α_2 agonista seletivo com propriedades sedativas e analgésicas, utilizado principalmente em pós-operatório. Não causa depressão respiratória e tem como efeitos cardiovasculares hipotensão e bradicardia, principalmente em pacientes hipovolêmicos ou com aumento do tônus simpático (KRESS, 2000), porém a administração rápida pode causar hipertensão arterial transitória (JACOBI & FRASER, 2002; KRESS et al., 2000). O uso em crianças ainda é restrito, pois se tem poucos estudos (TOBIAS & BERKENBOSCH, 2001).

1.3.8 Clonidina

É um α_2 agonista, com marcado efeito cardiovascular, neurológico e neuroendócrino, além de induzir sedação e analgesia (LAGO et al., 2003). É utilizada tanto para sedação e analgesia como no tratamento da síndrome de abstinência aos opióides (JACOBI & FRASER 2002; TOBIAS et al., 2000). Devido ao particular interesse neste estudo, sua farmacologia será discutida mais adiante.

1.4 Padrão de sedação mais frequentemente utilizado em UTI Pediátrica

A sedação e analgesia nos pacientes pediátricos devem atender suas necessidades individuais e requer uma avaliação individual, além da compreensão da farmacocinética e farmacodinâmica dos agentes utilizados. Deve se observar o grau de sedação almejado e a necessidade de analgesia, tomando o cuidado de não aumentar a sedação nos pacientes em que se requer maior analgesia (LAGO et al., 2003).

O controle da ansiedade é obtido geralmente com o uso de benzodiazepínicos. A permanência em UTI é ansiogênica, visto que os pacientes têm dificuldade em se comunicar, são estimulados frequentemente por alarmes, luzes contínuas, verificação freqüente de sinais vitais e a privação de sono também podem causar alucinações (JACOBI & FRASER, 2002, KRESS & HALL, 2006; TWITE, 2004). Estudos mostram que a agitação pode ser deletéria por contribuir com a dissincronia a ventilação mecânica, com aumento do consumo de oxigênio (JACOBI & FRASER, 2002; POLANER et al., 2001).

Os benzodiazepínicos mais frequentemente utilizados são o diazepam e o midazolam. A escolha depende da experiência de cada serviço e do custo, pois o diazepam tem menor custo que o midazolam (LAGO et al., 2003). Estudo de CREAN mostrou que o sedativo mais utilizado nas UTIs do Reino Unido e da América do Norte é o midazolam.

A utilização de analgésicos é devida a várias situações dolorosas em que são submetidos os pacientes, tais como aspiração do tubo endotraqueal, imobilização prolongada no leito, utilização de drenos e sondas, coletas de exames. O alívio inadequado da dor contribui para inadequação do sono, causando desorientação e exaustão, desencadeia a resposta ao estress, com taquicardia, aumento do consumo de oxigênio, hipercoagulabilidade, imunossupressão e catabolismo persistente (JACOBI & FRASER, 2002).

Os analgésicos mais frequentemente utilizados são os opióides, particularmente a morfina e o fentanil (JACOBI & FRASER, 2002; CREAN, 2004; TWITE, 2004). A preferência por um ou outro varia conforme a experiência do serviço. O mesmo estudo de CREAN, descreve a preferência nas UTIs do Reino Unido pela utilização de morfina, já nos Estados Unidos é mais comum a utilização de fentanil.

Além disso, como adjuvantes à sedação também são utilizados hidrato de cloral, cetamina, propofol e clonidina (CREAN, 2004; LAGO et al., 2003; JACOBI & FRASER, 2002).

1.5 Farmacologia da clonidina

A clonidina é um α^2 agonista de ação central, utilizado inicialmente no tratamento da hipertensão arterial, porém com propriedades sedativas e analgésicas. Os receptores α^2 adrenérgicos tem parte de sua ação farmacológica através da ativação dos mesmos canais de potássio que os receptores opióides (JACOBI & FRASER, 2002; TOBIAS, 2000).

A clonidina é bem absorvida por via oral, atingindo uma biodisponibilidade de quase 100%. Observa-se o efeito máximo em 1 a 3 horas, com um pico de efeito sedativo em 48 a 72 horas e a eliminação ocorre em 6 a 24 horas, sendo que metade da dose é excretada de forma inalterada na urina (HOFFMANN & LEFKOWITZ, 1996; SEGER, 2002).

Um dos mecanismos de ação é através da simpático-inibição por estimulação dos receptores adrenérgicos α_2 , e receptores imidazólicos localizados na medula ventrolateral rostral e na vasculatura periférica. A consequência da estimulação dos receptores α_2 , é a inibição da adenilciclase, com decréscimo do 3'5`monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). A estimulação dos receptores imidazólicos produz decréscimo da descarga simpática, por mecanismo de ação não completamente esclarecido. A ativação dos receptores imidazólicos

pode ter um efeito indireto nos interneurônios ácido gamabutíricos (GABA), opióides e de serotonina localizados na medula rostral ventrolateral e no *Locus Coeruleus*. A administração de clonidina também aumenta a concentração de óxido nítrico e GMPC, induzindo a vasodilatação periférica (SEGER, 2002). Quando da administração de clonidina associado a inibidores do GABA, como os benzodiazepínicos, há necessidade de se reduzir à dose destes pela potencialização tanto do efeito sedativo quanto hipotensor (SEGER, 2002).

A clonidina tem sido amplamente estudada pelas suas propriedades analgésicas e seu emprego em anestesia tem sido ampliado (FREEMAN, 2002; JACOBI & FRASER, 2002; AMBROSE, 2000; LOWERY, 2005; FUJII, 2000; NISHINA, 1999, POLANER, 2001; OWEN, 1997; DOGRUL, COSKUN & UZBAY, 2006; DORMAN et al.,1997; ESMAIL et al., 1999; NISHINA, 2006). O seu emprego no tratamento da síndrome de abstinência aos opióides está bem estabelecido (KRESS, 2006; GOWING, 2002; OSBORN, 2006; BICUDO, 1999; KESAVULU, 1999; TOBIAS, 1994; GOWING, 2004; OZDO, 2004; CUNLIFFE, 2004; SURESH, 2001; MISER, 1986; TOBIAS, 2000; TONNER, 2003).

1.6 Definições de Tolerância, Abstinência e Dependência.

Tolerância: decréscimo dos efeitos farmacológicos que ocorre após exposições repetidas e necessidade de aumento das doses para obter os mesmos efeitos. É atribuída a alterações nos receptores, geralmente a nível molecular (TOBIAS, 2000; FINKEL 2004). O seu surgimento tem como fator chave a duração da ocupação dos receptores, sendo que o uso contínuo proporciona tolerância mais rapidamente do que o uso intermitente. A maior afinidade dos receptores aos opióides sintéticos em relação aos não sintéticos é um fator que justifica a observação de tolerância com maior frequência com o uso de fentanil em relação a morfina (TOBIAS, 2000).

Abstinência: conjunto de sinais e sintomas que se manifestam quando a administração de sedativos ou analgésicos é abruptamente suspensa em pacientes tolerantes (TOBIAS, 2000; FINKEL, 2004). A descrição é que se observa tolerância com doses de fentanil acima de 1,5 mg/kg e por um período acima de 5 dias, 50% dos pacientes apresentam abstinência e acima de 9 dias, 100% dos pacientes desenvolvem. Com a utilização de midazolam em doses cumulativas de 60 mg/kg no mesmo período também é observada (TOBIAS, 2000, BICUDO, 1999).

Dependência: é a necessidade de manter os sedativos ou analgésicos para prevenir os sintomas de abstinência (TOBIAS, 2000; FINKEL, 2004).

1.7 Avaliação e tratamento da abstinência à benzodiazepínicos e opióides

Os primeiros estudos referentes à abstinência em crianças data dos anos 1970, descrevendo-a em recém nascidos de mães drogadictas (TOBIAS, 2000). A partir de então foram estabelecidos escores de avaliação (FINNEGAN, 1972) e estabelecidas várias estratégias de tratamento (TOBIAS, 2000; MEHTA & LANGFORD, 2006). ARNOLD e col. em 1990 foram os primeiros a descrever a mesma síndrome em UTI Pediátrica (TOBIAS, 2000).

A sintomatologia varia de paciente para paciente e pode ser afetada por vários fatores, incluindo o agente envolvido, a idade do paciente, estado cognitivo e condições médicas associadas (TOBIAS, 2000).

Benzodiazepínicos: alucinações visuais, comportamento agressivo, convulsões, agitação, taquicardia, febre, sintomas gastrintestinais, incluindo aerofagia e êmese, hipertensão e taquipnéia (TOBIAS, 2000; BICUDO, 1999).

Opióides: excitabilidade, sintomas gastrintestinais, tremores, taquipnéia, febre, sucção excessiva, disfunção respiratória, aumento do tônus muscular, vômitos, choro excessivo, dilatação pupilar, sudorese, lacrimejamento, rinorréia, piloereção, taquicardia, hipertensão (BICUDO, 1999; FINKEL, 2004; TOBIAS, 2000; KESAVULU, 1999).

O diagnóstico da abstinência é determinado pelo surgimento de qualquer dos sintomas acima descritos após a suspensão da infusão contínua de sedativos e analgésicos (BICUDO, 1999; FINKEL, 2004; TOBIAS, 2000).

Para a avaliação da abstinência em crianças foi desenvolvido na década de 1970 o Escore de Finnegan (TOBIAS, 2000; BICUDO, 1999).

As estratégias para o tratamento da abstinência incluem a redução gradual da droga e o tempo de redução varia conforme a dose e o tempo de utilização da mesma. Em pacientes que recebem estes agentes por um período menor do que 3 a 5 dias, a redução pode ser feita em 10 a 15% a cada 6 a 8 horas. Quando o uso se prolonga, a redução pode ser feita em um período de 2 a 4 semanas em 10% a cada 12 a 24 horas. Quando a redução chega a 50% da dose inicial, pode ser considerada a substituição por drogas de mesmo grupo farmacológico, com via de administração oral ou endovenosa e com meia vida mais prolongada, no caso lorazepam e metadona por via oral ou diazepam e morfina por via endovenosa. A redução destas drogas também ocorre em 10 a 20% por dia, e descontinuada em um período de 5 a 6 semanas (TOBIAS, 2000; BICUDO, 1999; FINKEL, 2004; TWITE, 2004).

A utilização de clonidina para o tratamento da abstinência tem como base que os efeitos de tolerância e dependência aos efeitos antinociceptivos dos receptores μ , α_1 e α_2 são mediados pelos mesmos mecanismos (ALEY & LEVINE, 1997).

1.8 Novas perspectivas na prevenção e tratamento da abstinência a opióides

Devido a alta prevalência de abstinência observada na literatura (30 a 57%) (BICUDO, 1999; CUNLIFFE, 2004; KESAVULU, 1999; SFOGGIA et al., 2003), novas estratégias vem sendo desenvolvidas para sua prevenção e tratamento.

Estudo de CIGADA e col em 2004, com a utilização de sedativos por via enteral, após a estabilização inicial, mostrou uma sedação eficaz, mantendo cerca de 80% dos pacientes com escore de Ramsay de 2 a 3 sendo uma estratégia na prevenção da abstinência.

Estudo de KRESS, 2000, com a interrupção diária da infusão contínua de sedativos também reduziu o tempo e a dose utilizada de sedativos, sendo uma perspectiva para a redução da abstinência.

Em relação às drogas podem ser utilizadas a clonidina e dexmedetomidina, como já descrito. Revisão de GOWING, 2004 mostra que a resolução dos sintomas é mais precoce com a utilização de clonidina em associação com metadona do que com esta somente. De modo similar, CUNLIFFE em 2004, ressalta que a utilização de clonidina em um programa de sedação e a sua continuação no período de abstinência reduz a incidência de abstinência na maioria dos pacientes. CREAN, 2004 descreve o aumento do uso da clonidina nas UTIs de Reino Unido pelas suas propriedades analgésicas, sedativas sem causar depressão respiratória e com efeitos ansiolíticos semelhantes aos dos benzodiazepínicos. SURESH & ANAND, 2001 também descrevem a utilização de clonidina para o tratamento da abstinência em neonatos. Com base nestes fatores desenvolvemos este estudo.

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Os sedativos mais frequentemente utilizados em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP) tem sido os benzodiazepínicos; enquanto que os opiáceos são os analgésicos de escolha (JACOBI & FRASER, 2002; TOBIAS, 2000). Os tratamentos da dor e ansiedade dependem das necessidades momentâneas do paciente sua duração pode ser prolongada (KNIGHT, 2005). Nos casos de uso prolongado o organismo pode desenvolver tolerância que é a necessidade de doses maiores para obtenção do mesmo efeito. A ocorrência de tolerância esta relacionada entre outras, à saturação dos receptores μ , $\alpha 1$ e $\alpha 2$ (ALEY & LEVINE, 1997). Com o uso prolongado e com doses crescentes pode facilitar ao aparecimento da síndrome de abstinência, quando da interrupção dos analgésicos e sedativos (SFOGGIA et al., 2003; JACOBI & FRASER, 2002; KESAVULU, 1999; BICUDO, 1999; TOBIAS, 2000) O surgimento dos sintomas pode ocorrer dentro das 24 horas após a suspensão da drogas, conforme sua meia vida (BICUDO, 1999). A variabilidade da duração do tratamento da síndrome de abstinência pode se correlacionar com o tempo e dose das drogas administradas durante a ventilação mecânica (JACOBI & FRASER, 2002; KESAVULU, 1999; BICUDO, 1999; TOBIAS, 2000). Têm sido relatados sintomas de abstinência com dose total de midazolam superior a 60 mg/kg e de fentanil superior a 1,5 mg/kg, ou 300 μ g/Kg/dia (BICUDO, 1999; FINKEL, 2004; TOBIAS, 2000). Após 5 dias de uso o risco de surgimento de abstinência, em pacientes tolerantes, é em torno de 50% e após 9 dias, 100% (SFOGGIA et al., 2003; BICUDO, 1999; FINKEL, 2004; TOBIAS, 2000). Há relatos de ocorrência maior de tolerância com uso de opióides sintéticos como o fentanil do que com não sintéticos como a morfina pela maior afinidade dos primeiros com os receptores (TOBIAS, 2000; ÖZDO, 2004).

A associação de clonidina ao esquema de retirada do opióide pode reduzir o tempo de tratamento da síndrome de abstinência assim reduzindo o tempo de hospitalização e como

consequência o custo da internação hospitalar, além de trazer maior conforto ao paciente (JACOBI & FRASER, 2002; FINKEL, 2004; GOWING, 2004; AMBROSE, 2000; CUNLIFFE, 2004; TOBIAS, 1994; MISER, 1986; OSBORN, 2005). Alguns estudos demonstraram que a adição de clonidina aos sedativos e analgésicos pode potencializar ambas as ações em pacientes clínicos e cirúrgicos (JACOBI & FRASER, 2002; GOWING, 2004; AMBROSE, 2000; LOWERY, 2005; FREEMAN, 2002; FUJII, 2000; CREAM, 2004; REIMER, 1988; NISHINA, 1999; CIGADA, 2005; MARX, 1993; LUNDEBERG, 2004; AMBROSE, 2000; WILEY, 1990; ZALUNARDO, 1997; TONNER, 2003). Além disso, em nosso meio foram publicados poucos estudos sobre sedação em crianças submetidas à ventilação mecânica. Portanto, consideramos que realizar um estudo avaliando a adição de clonidina ao esquema de sedação padrão em nosso meio (opióide associado ao diazepínico em infusão contínua) pudesse contribuir para um maior conhecimento nesta área com tantas perguntas ainda sem respostas.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estudar a influência da adição de clonidina quando associado à infusão de midazolam e morfina em pacientes submetidos à ventilação mecânica.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar as doses e o tempo de utilização de sedativos e analgésicos em pacientes que usaram e não usaram a clonidina.
- Medir o efeito da adição de clonidina no tempo de ventilação mecânica.
- Estimar a influência da clonidina na prevalência e duração da abstinência.

MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento

Ensaio clínico, randomizado, duplo cego e placebo controlado.

4.2 Local

Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) Pediátrica do Hospital Geral de Caxias do Sul.

A UTI Pediátrica do Hospital Geral de Caxias do Sul tem capacidade de 9 leitos, com uma média de admissões de 20 crianças/ mês, sendo que a proporção de crianças em ventilação mecânica varia de 70 a 100%, com uma mediana de permanência em ventilação mecânica de 7 dias.

4.3 População

Foram incluídas todas as crianças com idade de 28 dias a 3 anos, submetidas a ventilação mecânica por mais de 12 horas, através de intubação traqueal, que utilizaram morfina e/ou midazolam em infusão contínua no período de maio de 2005 a agosto de 2006.

Eram excluídas do estudo quando houvesse mudança do esquema sedativo para outro grupo farmacológico, apresentasse hipotensão arterial refratária antes da randomização, presença de traqueostomia, transferências ou óbitos durante o período de observação, não autorização pelo responsável ou ainda por solicitação de exclusão pelo médico assistente.

4.4 Intervenção

A randomização foi feita em blocos de dez, alocados em envelopes fechados e numerados. O sorteio ficou a cargo da farmacêutica do hospital que registrava a alocação em um livro próprio para esta finalidade, sem o conhecimento dos pesquisadores ou dos médicos envolvidos na assistência. As crianças eram alocadas a dois grupos de acordo com a intervenção realizada:

- a) Clonidina ($5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose}$ a cada 8 horas), diluída em xarope simples ($0,1\text{ mg}/\text{ml}$), por via enteral, em associação a infusão padrão da unidade com midazolam e morfina em infusão contínua. As doses de infusão e os respectivos ajustes das doses de midazolam ($\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$) e morfina ($\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$) ficavam a critério dos médicos plantonistas, de acordo com as necessidades dos pacientes. A investigadora não participou na determinação das doses a ser infundidas e tampouco no ajuste das doses.
- b) Placebo (água destilada, metilparabeno, xarope simples) por via enteral, em volume correspondente à dose de clonidina a cada 8 horas. Os mesmos critérios para definição de doses em infusão de midazolam e morfina associada a uma solução de uma solução placebo.

Ressalta-se que as soluções placebo e clonidina, além de volumes iguais, apresentavam o mesmo aspecto, cor e consistência, sendo difícil a distinção física entre eles.

4.5 Avaliações

Os pacientes eram avaliados diariamente por uma residente de terceiro ano de terapia intensiva pediátrica e por uma residente de segundo ano em pediatria do Hospital Geral, que foram especificamente treinadas na coleta de dados.

De todos os pacientes foram coletados dados gerais (idade, sexo, data da internação, início e fim da ventilação mecânica, diagnóstico principal, entre outros). Diariamente, eram coletados os dados do prontuário referente às doses de morfina e midazolam, às 8 horas da manhã. Eram somadas as doses totais infundidas em mg/kg/dia, acrescidas as doses intermitentes da mesma medicação, além disto, eram somadas as doses de sedação intermitente utilizada nas 24 horas.

Como desfechos principais os dois grupos foram comparados, quanto às doses de sedativos administradas (medidas em mg/kg), o tempo de uso de infusão contínua (em horas), assim como pela presença de abstinência e sua duração. A avaliação dos escores de abstinência foi feita pelas mesmas residentes, especificamente treinadas para este fim. Ao aplicar o escore de abstinência em dez pacientes aleatoriamente escolhidos, estas duas pesquisadoras apresentaram um teste de concordância (Kappa) de 80%.

O critério de cura da síndrome de abstinência foi estabelecido como desaparecimento dos sintomas por um período superior a 24 horas, sem a necessidade de medicação.

4.6 Considerações éticas

Trata-se de um estudo intervencionista, no qual foi testada a associação de uma substância (clonidina) com ação sedativa já comprovada ao tratamento usual (morfina e midazolam) na manutenção de crianças em ventilação mecânica, visando potencializar o efeito sedativo. Neste aspecto, deve-se ressaltar que a eficácia e a segurança do uso da clonidina em crianças são bem conhecidas. Portanto, os autores acreditam não estar submetendo os pacientes incluídos nesta pesquisa a um risco significativo.

Por outro lado, como as medidas adotadas para comparar e comprovar a eficácia no presente estudo eram, basicamente, desfechos clínicos sem utilizar coleta de exames invasivos, os autores crêem não estar adicionando prejuízos ou riscos adicionais aos pacientes

que aceitaram participar deste estudo. Portanto, consideramos esta pesquisa justificável, segura e de baixo risco; tanto do ponto de vista científico como moral e ético.

O presente estudo foi submetido e previamente aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que reconhecida pela CONEP como Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Caxias do Sul, sob o número do projeto 28- 2005.

Os pais ou acompanhantes dos pacientes internados na UTI pediátrica do Hospital Geral de Caxias do Sul entre maio de 2005 e agosto de 2006 e submetidos a ventilação mecânica eram convidados a participar da pesquisa. Neste momento prestávamos todas as informações necessárias sobre o uso de clonidina e seus potenciais efeitos. Para melhor entendimento dos pais ou responsáveis pelos pacientes envolvidos nessa investigação utilizamos uma linguagem clara e acessível, evitando termos técnicos e destacando-se benefícios, riscos e desconfortos da utilização endovenosa da droga em pesquisa. Não foi omitido o uso de placebo e tampouco da randomização na alocação dos pacientes nos grupos. Após, dirimidas todas as dúvidas, era lido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para firmar assinatura (Anexo 3).

4.7 Aspectos estatísticos

Os dados dos pacientes foram transcritos para uma planilha Excel para Windows (Microsoft Office) especialmente programado para esta pesquisa. Os dados foram analisados através do programa SPSS versão 12.0. Foi estabelecido um erro $\alpha= 0,05$ e um erro $\beta= 20\%$. As variáveis categóricas foram expressas em percentagem e comparadas através do teste do

quadrado ou risco relativo. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de médias com o respectivo desvio padrão e comparadas através do teste t de Student. As variáveis contínuas sem distribuição normal serão expressas através de mediana com o respectivo intervalo interquartil (IQ 25-75%) e comparadas através do Teste de Mann Whitney ou Kruskal Wallis. Foram ainda realizados testes de correlação (coeficiente de correlação de Pearson e coeficiente de determinação) entre as doses de medicamentos e tempo de tratamento da síndrome de abstinência e tempo de uso das drogas e tempo de tratamento da síndrome de abstinência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALEY, K.O.; LEVINE, J.D. Multiple receptors involved in peripheral alpha₂, mu, and A₁ antinociception, tolerance and withdrawal. **Neurosci** 1997; 15: 735-44.
2. AMBROSE C.; SALE S.; HOWELLS R.; BEVAN C.; JENKINS I.; WEIR P.; MURPHY P.; WOLF A. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. **British Journal Anaest**, 2000; 84: 794-6.
3. BICUDO, J.N.; SOUZA N.; MÂNGIA C. M. F.; CARVALHO W. B. Síndrome de abstinência associada à interrupção da infusão de fentanyl e midazolam em pediatria. **Rev. Assoc. Med. Bras** 1999, 45; 15-8.
4. BÖHRER, H. ; SCHIMIDT H.; BACH A.; MOTSCH J.; MARTIN E.; WIEDEMANN K. Methadone treatment of opioid withdrawal in intensive care patients. **The Lancet**, 1993; 341: 636-7.
5. CARVALHO, W.B. **Sedação e analgesia no pronto Socorro.** <http://brazilpednews.org.br/dezem99/ao9907.htm>, acessada em 18.11.2006
6. CIGADA, M. PEZZI A.; DI MAURO P.; MARZORATI S.; NOTO A.; VALDAMBRINI F. Sedation in the critically ill ventilated patient: possible hole of enteral drugs. **Intensive Care Med**, 2005; 31: 482-6.
7. CREAN, P. Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care; practice in the United Kingdom and North America. **Pediatric Anesthesia**, 2004; 14: 439-42
8. CUNLIFFE, M. MCARTHUR L.; DOOLEY F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. **Pediatric Anesthesia**, 2004; 14: 293-8.
9. DOGRUL, A. COSKUN I, UZBAY I. The contribution of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in peripheral imidazoline and adrenoceptor agonist-induced nociception. **Anesth Analg**, 2006; 103: 471- 7.
10. DORMAN, T. CLARKSON K, ROSENFELD BA, SHANHOLTZ C, LIPSETT PA, Breslow MJ . Effects of clonidine on prolonged postoperative sympathetic response. **Critical Care Med**, 1998; 26: 1293.
11. ELAND, J.M.; ANDERSON, J.E. The experience of pain in children. In: JACOX, A.; ed. **Pain: A Source Book for Nurses and Other Health Professionals**. Boston, Mass: Little Brown; 1977: 453-73.
12. ESMAIL, Z. MONTGOMERY C, COURT C, HAMILTON D, KESTLE J. Efficacy and complication of morphine infusions in postoperative paediatric patients. **Paediatric Anaesthesia**, 1999; 9: 321- 7.

13. FINKEL, J.C. **Opioid Tolerance and dependence in Infants and Children** http://www.pedsanesthesia.org/meetings/2004winter/pdfs/finkel_Refreshercourse.pdf
acessada em 22.12.2006
14. FREEMAN, K.O. CONELLY N.R.; SCHWARTZ D, JACOBS B R; GIBSON C . Analgesia for paediatric tonsillectomy and adenoidectomy with intramuscular clonidine. **Paediatric Anaesthesia**, 2002; 12; 617-20.
15. FUJII, Y. SAITOH Y, TANAKA H, TOYOOKA H . Pretreatment with oral clonidine attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation in children. **Paediatric Anaesthesia**, 2000; 10: 65-7.
16. GOWING, L. FARRELL M.; ALI R; Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. **Cochrane Database Syst Rev**. 2004, Oct 18 (4):CD002024, DOI: 10.102/14651858.
17. HOFFMAN, B.B.; LEFKOWITZ, R.B. Catecolaminas, Drogas Simpaticomiméticas e Antagonistas dos Receptores Adrenérgicos. In: GOODMAN GILMAN, A. et al. (ed.). **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill;1996. p 146-182.
18. HOWARD, R.F. Situação actual do controlo da dor na criança. **JAMA**, 2004; 9: 693-13.
19. JACOBI, J. ;FRASER G L; COURSIN, D B; RIKER, R R; FONTAINE D; WITTBRODT E T . Clinical practice guidelines for sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. **Crit Care Méd**, 2002;30:119-41.
20. KESAVULU, V.; COSTARINO, A.T. Pediatric sedation withdrawal: Recognizing the need for refinement in a necessary therapy. **Crit Care Med** 1999; 27: 32-3
21. KNIGHT, G. RAMELET A.S.;DUNCAN A.; LAGO P. M.; PIVA J. P.; GARCIA P. C. R. Analgesia e Sedação em UTIP. In: PIVA, J.P.; GARCIA, P.C.R. (ed.). **Medicina Intensiva em Pediatria**. Rio de Janeiro: Revinter 2005. p. 733-52.
22. KRESS, J.P. POHLMAN, ANNE S.; O'CONNOR M. F.; HALL J. B.. Daily Interruption of sedative infusions in critically patients undergoing mechanical ventilation. **The New England Journal of Medicine**, 2005; 342:1471-77.
23. KRESS, J.P.; HALL, J.B. Sedation in the mechanically ventilated patient. **Critical Care Med**, 2006; 10: 2541-6.
24. LAGO, P.M. PIVA JP, GARCIA PCR, SFOGGIA A, KNIGHT G, RAMELET AS, DUNCAN A. Analgesia e sedação em situações de emergência e unidades de tratamento intensivo pediátrico. **J Pediatr** (Rio J) 2003; 79: S223-S230
25. LOWERY, R. ZUK J.; POLANER D. M. Long-term use of clonidine in a critically-ill
26. LUNDEBERG, S.; LÖNNQVIST, P-A. Update on systemic postoperative analgesia in children. **Pediatric Anesthesia**, 2004; 14: 394-7.

27. MARX, C.M. ROSEMBERG D. I.; AMBUEL B.; HAMLETT K. W.; BLUMER F. L. Pediatric intensive care sedation: survey of fellowship training programs. **Pediatrics**, 1993; 91: 369-78.
28. MEHTA, V.; LANGFORD, R.M. Acute pain management for opioid dependent patients. **Anaesthesia**, 2006; 61: 269-76.
29. MISER, A.W. CHAYT K. J.; SANDLUND J. T.; COHEN P. S.; DOTHAGE J. A.; MISER J. S. Narcotic withdrawal Syndrome in young adults after the therapeutic use of opiates. **Am J Dis Child**, 1986; 140: 603-4.
30. NISHINA, K. MIKAWA K.; SHIGA M.; OBARA H. Clonidina in paediatric anaesthesia. **Paediatric Anaesthesia**, 1999; 9: 187-202.
31. NISHINA, K. MIKAWA K, UESUGI T, OBARA H. Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask airway insertion in children. **Pediatric Anaesth**, 2006;16: 834- 839.
32. OSBORN, D.A JEFFERY H. E.; COLE M. J. Sedatives for opiates withdrawal in newborn infants. **The Cochrane Library**, 2005.CD 002053, DOI 10.1002/14651858.
33. ÖZDO, U.K. LAHDESMAKI, J.; HAKALA, K.; SCHEININ M. The involvement of α_2 A-adrenoceptors in morphine analgesia, tolerance and withdrawal in mice. **Eur J Pharm**, 2004; 497: 161-71.
34. POLANER, D.M. Sedation-analgesia in the pediatric intensive care unit. **Pediatric Clinics of North America**, 2001, 48: 695-711.
35. REIMER, E.J. DUNN G. S.; MONTGOMERY C. J. . The effectiveness of clonidine as an analgesic in paediatric adenotonsillectomy. **Can J Anaesthesiology**, 1988;. 45: 1162-7.
36. SCHECHTER, N.L. ALLEN DA, HANSON K. . Status of pediatric pain control: a comparison of hospital analgesic usage in children and adults. **Pediatric**, 1986; 77:11-5.
37. SEGER, D.L. Clonidine toxicology revisited. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, 2002; 40: 145-55.
38. SFOGGIA, A. FONTELA P. S.; MORAES A; SILVA F.; SOBER R. B.; NOER R. B.; et al A sedação e analgesia de crianças submetidas à ventilação mecânica estariam sendo superestimadas? **J. Pediatr** (Rio J) 2003; 79:343-8.
37. SURESH, S.; ANAND, K.J.S. Opioid tolerance in neonates: a state-of-the-art review. **Pediatric Anesthesia**, 2001; 11: 511-21.
37. TOBIAS, J.D. DESHPANDE J. K.; GREGORY D. F. Outpatient therapy of iatrogenic drug dependency following prolonged sedation in the pediatric intensive care unit. **Intensive Care Med**, 1994; 20: 504-7.
38. TOBIAS, J.D. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long- term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. **Crit Care Med**, 2000; 28: 2122-32

39. TOBIAS, J.D.; BERKENBOSCH, J.W. Initial experience with dexmedetomidine in paediatric- aged patients. **Paediatric Anaesth**, 2001; 12:171-5
40. TONNER, P.H. WEILER N, PARIS A, SCHOLZ J. Sedation and analgesia in the intensive care unit. **Curr Opin Anaesthesiol**, 2003; 16: 113-21.
41. TWITE, M.D. BCHIN MB, RASHID A, ZUK J, FRIESEN RH. Sedation, analgesia and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: Survey of fellowsih training programs. **Ped Crit Care Med**, 2004;5:521-32.
42. WILEY, II J.F. WILEY C. C.; TORREY S. B.; HENRETING f. M. Clonidine poisoning in young children. **Journal of Pediatrics**, 1990; 116: 654-55.
43. ZALUNARDO, M.P. ZOLLINGER A.; SPAHN DR.; RADJAIPOUR M.; GAUTSCHI K.; PASCH T. Effects of intravenous and oral clonidine on hemodynamic and plasma-catecholamine response due to endotracheal intubation. **Journ Clin Anesth**, 1997; 9: 143-7.
44. ZARRINDAST, M.-R. HOMAYOUN H.; KHAVANDGAR S,; FAYAZ-DASTGERDI M. The effects of simultaneous administration of [ALFA]2-adrenergic agents with L-name or L-arginine on the development and expression of morphine dependence in mice. **Behavioural Pharmacology**, 2002; 13:17-125.

ARTIGO

6 ARTIGO

CLONIDINA ASSOCIADO À MORFINA E MIDAZOLAN EM CRIANÇAS SUBMETIDAS A VENTILAÇÃO MECÂNICA – ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO E PLACEBO CONTROLADO

*CLONIDINE ASSOCIATED TO MORPHINE AND MIDAZOLAN IN CHILDREN SUBMITTED
TO MECHANICAL VENTILATION - RANDOMIZED DOUBLE BLIND AND PLACEBO
CONTROLLED STUDY*

CLONIDINA NA SEDAÇÃO DE VM

MARIZETE E.MOLON*, JEFFERSON P. PIVA**, PATRÍCIA KARCHER ***, TRUDIANE
BALDISSERA ****

*Mestranda do curso de Pós-graduação em Pediatria e Ciências aplicadas a Pediatria.
UFRGS. Médica Intensivista da UTI pediátrica do Hospital Geral de Caxias do Sul.

**Professor adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor adjunto do Departamento de
Pediatria da Faculdade de Medicina, PUCRS. Chefe associado da UTIP do Hospital São
Lucas da PUCRS.

***Residente de terceiro ano em Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Geral de
Caxias do Sul

****Residente de segundo ano em Pediatria do Hospital Geral de Caxias do Sul.

ARTIGO SUBMETIDO AO JORNAL DE PEDIATRIA EM 22/03/2007

Resumo

Objetivos: Avaliar a influência da associação de clonidina á infusão contínua de morfina e midazolan na sedação de crianças submetidas à ventilação mecânica.

Métodos: Estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado, realizado na UTI Pediátrica do Hospital Geral de Caxias do Sul. Incluídas crianças submetidas à ventilação mecânica que utilizaram morfina e midazolan em infusão contínua. Foram randomizados a receber clonidina (5 µg/kg/a cada 8hs) ou placebo associados a infusão dos sedativos. Diariamente eram coletadas as doses em infundidas nas 24 horas, assim como as doses de sedação intermitente e aplicado o escore de Finnegan para definir e quantificar abstinência. Os grupos foram comparados quanto às doses de sedativos administradas, tempo de uso de infusão contínua, presença e duração da abstinência.

Resultados: Foram incluídas 69 crianças (31 no grupo clonidina e 38 no placebo). Os grupos foram semelhantes nas características gerais (peso, idade, sexo, indicação de ventilação mecânica). Não houve diferença nas doses de sedativos utilizadas, tanto em infusão contínua quanto intermitente. Completaram o estudo 59 pacientes, 25 no grupo clonidina e 34 no placebo. A prevalência da abstinência foi semelhante (72 e 75%, respectivamente), da mesma forma que sua duração, além de não haver diferença no tempo de ventilação mecânica.

Conclusão: Neste estudo, a adição de clonidina ao esquema de sedação não influenciou nas doses diárias e cumulativas de sedativos utilizados, não alterou a prevalência ou a evolução da abstinência. Atribuímos a ausência de eficácia ao elevado grau de sedação utilizado neste serviço para crianças em ventilação mecânica.

Palavras chave: dor, analgesia, ventilação mecânica, abstinência, clonidina.

Abstract

Objective: To evaluate the sedative effect of associating clonidine to the morphine plus midazolam intravenous infusion in children submitted to mechanical ventilation.

Methods: Randomized, double blind, placebo controlled, carried through clinical assay in the PICU of the Hospital Geral of Caxias do Sul. It has been enclosed children submitted to mechanical ventilation, which had used morphine and midazolam in continuous infusion. It's had been randomized to received clonidine (5µg/kg every 8hrs) and placebo associated to infusion of sedative. Daily it's collected the administered doses in the 24 hours, beyond the doses of intermittent sedation and the Finnegan Score applied to define and to quantify the abstinence. The groups had been compared to managed doses of sedatives, time of use of continuous infusion, presence and duration of the abstinence.

Results: 69 patients had been enclosed to project (31 in clonidine group and 38 in the placebo group). The two groups had been similar in general characteristics (weight, age, gender, indication of mechanical ventilation). It did not have difference in the midazolam and morphine doses used between the groups, in the necessity of extra sedation as well. 59 patients had completed the study, 25 in clonidine group and 34 in placebo. The prevalence of the abstinence was similar (72% and 75%, respectively), in the same way that its duration. It hasn't been any difference in the mechanical ventilation time also.

Conclusion: The clonidine did not show effectiveness in the evolution of the abstinence in this study, probably for objectives of sedation used in this service.

Key words: pain, analgesia, mechanical ventilation, abstinence, clonidine.

Introdução

Há alguns anos se acreditava que as crianças não tivessem percepção da dor e, portanto não recebiam sedação e analgesia. Posteriormente, além de comprovar-se que tal fato não ocorria, foram identificados múltiplos fatores que contribuem na etiologia da dor e ansiedade no paciente criticamente enfermo: coletas de exames, imobilidade prolongada no leito, pós-operatórios, ventilação mecânica e todos os seus cuidados (intubação, aspiração, imobilização) (1, 2). A sedação e analgesia nestas situações são imprescindíveis, tanto do ponto de vista ético quanto pelas necessidades físicas, além de comprovadamente auxiliar na recuperação do paciente (3). Os sedativos e analgésicos reduzem a percepção nociceptiva com ação ansiolítica, hipnótica e amnésica (1,2).

Com o incremento no uso de sedativos, passou-se de um estágio inicial com pacientes extremamente agitados durante a ventilação mecânica, para uma fase de absoluta e profunda sedação. Com o excesso de sedação, observa-se hipotensão, maior tempo de ventilação mecânica e aumento na tolerância e abstinência (1,2,3). Novos sedativos surgiram na tentativa de manter o paciente sedado e minimizar a abstinência. Entretanto, deve-se ressaltar que o controle da sedação ainda é subjetivo (1, 2, 4).

Atualmente, para evitar os efeitos nocivos do excesso de sedação, há uma tendência de manter os pacientes em ventilação mecânica com uma sedação mais superficial, aceitando algum grau de desconforto visando reduzir o uso exagerado de sedativos ou a utilização de associações que favorecem ao aparecimento de tolerância e abstinência. Dentre as medicações utilizadas com essa finalidade, tem sido proposta a utilização da clonidina (7,13,14).

A clonidina é um alfa-2 agonista de ação central, usado inicialmente no tratamento da hipertensão, porém com propriedades sedativas e analgésicas. Os receptores alfa-2

adrenérgicos tem parte de sua ação farmacológica através da ativação dos mesmos canais de potássio que os receptores opióides (2, 7, 8, 9, 16, 17, 21, 29, 30).

A associação de clonidina ao esquema de retirada do opióide pode reduzir o tempo de tratamento da síndrome de abstinência assim reduzindo o tempo de hospitalização e trazendo maior conforto ao paciente (2, 6, 9, 10, 11, 24, 29, 32). Alguns estudos demonstraram que a adição de clonidina aos sedativos e analgésicos pode potencializar ambas as ações em pacientes clínicos e cirúrgicos (2, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 18, 22, 23, 25, 26, 28, 33).

Neste estudo pretendemos avaliar o efeito da adição de clonidina ao esquema habitual de sedação (morfina e midazolan) em crianças submetidas à ventilação mecânica. A hipótese dos autores é que a adição de clonidina possa influir nas doses dos sedativo-analgésicos utilizados (seja em infusão contínua ou na necessidade de sedação extra), no tempo de utilização, assim como, na prevalência e duração da abstinência.

Material e Métodos

Realizamos um ensaio clínico, randomizado, duplo cego e placebo controlado na UTI Pediátrica do Hospital Geral de Caxias do Sul. O presente estudo foi aprovado pela comissão científica e de ética do próprio hospital e exigida a assinatura do termo de consentimento por parte dos pais ou responsáveis.

A UTI Pediátrica do Hospital Geral de Caxias do Sul tem capacidade de 9 leitos, com uma média de admissões de 20 crianças/ mês, sendo que a proporção de crianças em ventilação mecânica varia de 70 a 100%, com uma mediana de permanência em ventilação mecânica de 7 dias.

Foram incluídas todas as crianças com idade de 28 dias a 3 anos, submetidas a ventilação mecânica por mais de 12 horas, através de intubação traqueal, que utilizaram morfina e/ou midazolam em infusão contínua. Eram excluídas do estudo quando houvesse mudança do esquema sedativo para outro grupo farmacológico, apresentasse hipotensão arterial refratária antes da randomização, presença de traqueostomia, transferências ou óbitos durante o período de observação, não autorização pelo responsável ou ainda por solicitação de exclusão pelo médico assistente.

A randomização foi feita em blocos de dez, alocados em envelopes fechados e numerados. O sorteio ficou a cargo da farmacêutica do hospital que registrava a alocação em um livro próprio para esta finalidade. As crianças eram alocadas a receber:

a) Clonidina ($5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose}$ a cada 8 horas), diluída em xarope simples ($0,1\text{ mg}/\text{ml}$) por via enteral, em associação a infusão padrão da unidade com midazolam e morfina em infusão contínua. As doses de infusão e os respectivos ajustes das doses de midazolam ($\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$) e morfina ($\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$) ficavam a critério dos médicos plantonistas, de acordo com as necessidades dos pacientes. Nenhum dos investigadores participou na determinação das

doses de midazolan e ou morfina a ser infundidas e tampouco no respectivo ajuste das doses.

- b) Placebo (água destilada, metilparabeno, xarope simples) por via enteral, em volume correspondente à dose de clonidina a cada 8 horas. Os mesmos critérios para definição de doses em infusão de midazolan e morfina associadas a uma solução de uma solução placebo.

Ressalta-se que as soluções placebo e clonidina, além de volumes iguais, apresentavam o mesmo aspecto, cor e consistência, sendo difícil a distinção física entre eles.

Os pacientes eram avaliados diariamente por uma residente de terceiro ano de terapia intensiva pediátrica e por uma residente de segundo ano em pediatria do Hospital Geral, que foram especificamente treinadas na coleta de dados. Foram coletados dados gerais de todos os pacientes (idade, sexo, data da internação, início e fim da ventilação mecânica, diagnóstico principal, entre outros). Diariamente eram coletados os dados do prontuário referente às doses de morfina e midazolan, as 8 horas. Eram somadas as doses totais infundidas em mg/kg/dia, acrescidas as doses intermitentes da mesma medicação, além disto, eram somadas as doses de sedação intermitente utilizada nas 24 horas.

Como desfechos principais os dois grupos foram comparados, quanto às doses de sedativos administradas (medidas em mg/kg), o tempo de uso de infusão contínua (em horas), assim como pela presença de abstinência e sua duração.

A sintomatologia da abstinência varia de paciente para paciente e pode ser afetada por vários fatores, incluindo o agente envolvido, a idade do paciente, estado cognitivo e condições médicas associadas (7). Neste estudo, abstinência foi definida como conjunto de sinais e sintomas que se manifestam quando a administração de sedativos ou analgésicos é abruptamente suspensa e sua quantificação foi feita através do escore de Finnegan (tabela 1) (1, 5, 6, 7). A avaliação dos escores de abstinência foi feita pelas mesmas residentes,

especificamente treinadas para este fim. Ao aplicar o escore de abstinência em dez pacientes aleatoriamente escolhidos, estas duas pesquisadoras apresentaram um teste de concordância (Kappa) de 80%.

O critério de cura da síndrome de abstinência foi estabelecido como desaparecimento dos sintomas por um período superior a 24 horas, sem a necessidade de medicação.

Os dados dos pacientes foram transcritos para uma planilha Excel para Windows (Microsoft Office) especialmente programado para esta pesquisa. Os dados foram analisados através do programa SPSS versão 12.0. Foi estabelecido um erro $\alpha = 0,05$ e um erro $\beta = 20\%$. As variáveis categóricas foram expressas em percentagem e comparadas através do teste do qui quadrado ou risco relativo. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de médias com o respectivo desvio padrão e comparadas através do teste t de Student. As variáveis contínuas sem distribuição normal serão expressas através de mediana com o respectivo intervalo interquartil (IQ 25-75%) e comparadas através do Teste de Mann Whitney ou Kruskal Wallis. Foram ainda realizados testes de correlação (coeficiente de correlação de Pearson e coeficiente de determinação) entre as doses de medicamentos e tempo de tratamento da síndrome de abstinência e tempo de uso das drogas e tempo de tratamento da síndrome de abstinência.

Resultados

Nos 15 meses de estudo (maio 2005 a agosto de 2006), foram incluídos 69 pacientes submetidos à ventilação mecânica, tendo sido alocados 31 no grupo clonidina e 38 no grupo placebo. Observou-se um predomínio do sexo masculino (61% no grupo clonidina e 76% no grupo placebo), sem diferença ($p=0,17$) entre os grupos.

A média de peso foi de $7,2 \pm 3$ kg no grupo clonidina e de $7,2 \pm 3$ kg no grupo placebo. A mediana da idade foi 21,5 meses (IQ 7,6 a 36 meses) no grupo clonidina e de 13,5 meses (IQ 7,3 a 26,2 meses) no grupo placebo. Nos demais parâmetros avaliados também não encontram diferença entre os grupos (Tabela 2). Em relação à indicação de ventilação mecânica, houve um predomínio de causas respiratórias, sendo que no grupo clonidina 52% foram à ventilação por bronquiolite, 16% por pneumonia e 32% distribuídos em outras indicações (choque, mal convulsivo, hipertensão intracraniana, intoxicação exógena, meningite, apnéia, quase afogamento). No grupo placebo estes dados foram, respectivamente, 29%, 42% e 29%.

A mortalidade observada foi de 16% (5 casos) no grupo clonidina e 7,9% (3 casos) no grupo placebo ($p=0,4$). Além dos oito pacientes que evoluíram ao óbito, houve exclusão de 1 paciente em cada grupo (por solicitação do médico assistente e outra por hipotensão refratária). Portanto, completaram o estudo 59 pacientes, 25 no grupo clonidina e 34 no placebo.

A ocorrência de abstinência em ambos os grupos foi elevada (72% no clonidina e 75% no placebo) não se observando diferença significativa ($p=0,8$) nesta prevalência com a adição de clonidina ao esquema de sedação nas crianças submetidas a ventilação mecânica. A mediana do tempo de ventilação mecânica no grupo clonidina foi de 7 dias (IQ25-75% 7 a

10dias), enquanto que no grupo placebo foi 6 dias (IQ25-75% 5 a 10dias) sem diferença entre eles. (Tabela 2 e na Figura 1).

O fato de adicionarmos clonidina ou placebo via oral, no início da utilização de morfina e midazolan em infusão contínua para crianças submetidas à ventilação mecânica, não influenciou significativamente nas doses diárias e tampouco nas doses cumulativas das medicações sedativas e analgésicas ao longo do estudo. Também não observamos diferença na utilização de outras medicações para sedação, como diazepam, hidrato de cloral, cetamina e pancurônio, como se observa na figura 2.

Na figura 3 é possível observar que as infusões contínuas de midazolan e morfina, assim como as curvas de acompanhamento diário não diferiram entre os grupos. Observamos que as curvas foram paralelas e superponíveis, tanto na administração de midazolan quanto na de morfina em ambos os grupos.

A adição de clonidina ao protocolo de sedação de crianças em ventilação mecânica, tampouco influenciou nas doses cumulativas totais de midazolan e morfina, quando comparada com o placebo.

O tempo de início da abstinência em relação à suspensão da infusão contínua, em ambos os grupos, concentrou-se na data da suspensão (IQ 0 a 1 dia). O tempo de resolução da abstinência também não diferiu nos 2 grupos: no grupo clonidina a mediana foi 3 dias (IQ 0 a 10 dias), e, no grupo placebo, de 4 dias (IQ 0 a 10 dias) (tabela 2).

Discussão

Neste estudo, em que comparamos a associação de clonidina via oral ou placebo à infusão contínua de sedativos e analgésicos em crianças submetidas à ventilação mecânica podemos observar que: I) a adição da clonidina não modificou as doses diárias e tampouco as doses cumulativas em infusão contínua de midazolam e morfina; II) não influenciou no tempo de uso de midazolam e morfina; III) não reduziu as necessidades de outros sedativos, como diazepam, hidrato de cloral, cetamina e o uso de relaxantes musculares; IV) não houve diferença na prevalência de abstinência; V) não modificou o tempo entre a suspensão da infusão contínua e o início dos sintomas de abstinência; VI) não reduziu a duração da síndrome de abstinência.

A falha da clonidina neste estudo em potencializar os efeitos sedativos pode ser atribuída a vários fatores tais como:

A) Não efetividade da droga: Vários estudos já demonstraram a eficácia da clonidina, tanto como sedativo (2, 4, 8, 10,14,15, 18, 22, 23,25,26,28,33) como no tratamento da abstinência (2, 3, 4, 5, 7, 9,12,16, 24, 29, 32). A clonidina quando comparada ao fentanyl não modificou a necessidade de sedação extra em alguns estudos (18). Em apenas um estudo foi comparada a necessidade de sedação extra em um grupo que recebeu clonidina e outro que recebeu placebo e não houve diferença entre os grupos (13). Porém as doses de clonidina utilizadas neste estudo foram baixas (0,625 e 1,25 µg/kg), quando comparadas à literatura. Portanto a quase totalidade de estudos prévios tem demonstrado que clonidina tem ação efetiva como sedativo e a falta de resposta neste estudo não poderia ser atribuída a sua ineficácia.

B) Doses inadequadas. Na maioria dos estudos as doses de clonidina utilizadas variaram de 2 a 6 µg/kg/dose (7, 8,14,19) sendo que administrações de 2 – 3 µg/kg/dose tem

menor efetividade (8) quando comparada a doses maiores de 4 a 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose}$ (7,14,19). A dose utilizada neste estudo (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) tem se demonstrado como adequada e efetiva.

C) Via de administração inadequada. A maior parte dos estudos emprega a clonidina por via oral, porém há relatos da utilização por via endovenosa, seja em doses intermitentes, ou em infusão contínua (10,12). Quando da utilização em infusão contínua, as doses tem oscilado entre 0,3 a 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (10, 12). A clonidina é bem absorvida por via oral, atingindo uma biodisponibilidade de quase 100%. Observa-se o efeito máximo em 1 a 3 horas, com um pico de efeito sedativo em 48 a 72 horas (4, 7, 17, 21, 22, 23). Desta forma, não se poderia creditar a utilização da via oral como o fator determinante para o insucesso da clonidina neste estudo.

D) Interação com outras medicações: Na terapia intensiva pediátrica, com frequência, lançamos mão de várias medicações tais como outros sedativos bloqueadores dos receptores H₂, anticonvulsivantes, antibióticos, que podem interagir com a clonidina. Sabe-se que podem ocorrer interações medicamentosas que comprometam a absorção, metabolização, distribuição e, inclusive bloqueio no sítio de ação. Entretanto, este possível fator que poderia influir na ação da clonidina, não foi avaliado neste estudo (17,21). Por outro lado, a clonidina também atua nos receptores imidazólicos potencializando o efeito dos inibidores do ácido gamabutírico, aumentando o efeito sedativo e hipotensor (21). Fato este que favoreceria a uma maior ação sedativa no grupo que recebia clonidina via oral.

E) Desfecho escolhido: Em muitos serviços ainda optam por manter as crianças em ventilação mecânica profundamente sedadas. Esta estratégia que, num primeiro momento, facilita a ventilação mecânica tem como desvantagem aumentar o tempo de ventilação, o tempo de internação na UTI e conseqüentemente a morbidade associada. Não há dúvidas que para manter o paciente absolutamente sedado, faz-se necessário o emprego de maiores doses intermitentes de sedativos, assim como aumento nas infusões de morfina e midazolam. (2,5).

Atualmente, tem sido proposto que os pacientes em ventilação mecânica sejam mantidos mais alertas, confortáveis, interagindo com o meio e preservando a ventilação espontânea (20). Na escala de sedação de Ramsay, este estágio seria um escore entre 2 e 3. (15) Também a ocorrência de tolerância e abstinência está relacionada com o tempo de ligação das drogas aos receptores e as doses utilizadas.

Em nosso estudo a intensidade da sedação não foi definida previamente, tendo sido deixada a critério dos médicos assistentes. Entretanto, é muito provável que os pacientes tenham sido excessivamente sedados, principalmente se levarmos em consideração as altas doses de morfina (doses diárias de aproximadamente 0,85 mg/kg/dia), de midazolan (doses diárias de 8 mg/kg/dia), e de sedativos intermitentes, assim como o seu prolongado tempo de uso (mediana 9 dias, tanto para morfina como midazolan), que é muito acima do recomendado na literatura (1,2 ,7). Sabe-se que a utilização de fentanil em doses cumulativas de 1,6 a 2,5 mg/kg e por tempo acima de 5 a 9 dias e, também, de midazolan em doses acima de 60 mg/kg, pelo mesmo período, estão relacionadas ao surgimento de abstinência (3,16). As doses de morfina relacionadas ao desenvolvimento da abstinência não estão bem estabelecidas (3), já que há uma maior afinidade dos opióides sintéticos com os receptores do que com os não sintéticos.

O uso de doses elevadas de sedativos em nosso meio já foi descrito por Sfoggia e col. (1), que verificou a utilização de doses médias de midazolan de $0,54 \pm 0,3 \mu\text{g/kg/h}$, de morfina de $22,2 \pm 17,0 \mu\text{g/kg/h}$ e observou uma alta prevalência de abstinência (34,1%). Outros estudos também demonstram a utilização de doses altas de sedativos, com o objetivo de facilitar a ventilação (25).

Um outro achado a favor do excesso de sedação como fator determinante para o insucesso da clonidina neste estudo, é a alta prevalência de abstinência (ao redor de 75%), muito acima do descrito na literatura, que gira em 35 a 57% (5, 11,16). Como a clonidina

proporciona um efeito sedativo menos intenso, inferimos que os médicos assistentes tenham optado por aumentar os fármacos em infusão contínua, assim como utilizar doses extras de sedativos intermitentes; o que ocasionou também a elevada taxa de abstinência. As doses de clonidina necessárias para atingir um grau mais intenso de sedação poderiam causar hipotensão severa, o que não é observado com a dose de 5µg/kg/dose utilizada neste estudo.

Acreditamos, portanto que a clonidina não tenha mostrado sua eficácia neste estudo, não tanto pela ineficácia da droga, mas sim pelo excesso de sedação objetivado. Por outro lado quando o grau de sedação desejado é mais superficial sua efetividade poderia ser melhor avaliada e, possivelmente, obter-se uma menor prevalência de abstinência.

A sedação excessiva é um erro freqüente, e, com o intuito de reduzir a tolerância e a abstinência, alguns estudos têm proposto a interrupção diária da infusão contínua, com reinício subsequente, em doses menores (11, 20). A utilização de doses menores de sedativos e analgésicos, objetivando pacientes menos sedados, em estado de sonolência, mas responsivo, com uma escala de Ramsay de 2 – 3 (15) poderia, possivelmente, avaliar com mais precisão a melhor efetividade da clonidina. Dentro deste novo cenário, a clonidina pode ser uma boa alternativa para sedação, e para tais avaliações são necessários novos estudos.

Bibliografia

1. Sfoggia A; Fontela P. S.; Moraes A; Silva F.; Sober R. B.; Noer R. B.; et al A sedação e analgesia de crianças submetidas à ventilação mecânica estariam sendo superestimadas? J. Ped 2003; 79: 343-8.
2. Jacobi, J.; Fraser G L; Coursin, D B; Riker, R R; Fontaine D; Wittbrodt E T. Clinical practice guidelines for sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care med 2002;30:119-141
3. Kesavulu V.; Costarino A.T. Pediatric sedation withdrawal: Recognizing the need for refinement in a necessary therapy. Crit Care Med 1999; 27: 32-33
4. Knight G.; Ramelet A.S.;Duncan A.; Lago P. M.; Piva J. P.; Garcia P. C. R.; Analgesia e Sedação em UTIP. In: Piva J. P., Garcia, P.C.R., editores. Medicina Intensiva em Pediatria. Rio de Janeiro: Revinter 2005. p 733-752.
5. Bicudo J. N.; Souza N.; Mângia C. M. F.; Carvalho W. B. Síndrome de abstinência associada à interrupção da infusão de fentanyl e midazolam em pediatria. Rev. Assoc. Med. Bras 1999, 45; 15-18.
6. Finkel J. C.; Opioid Tolerance and dependence in Infants and Children http://www.pedsanesthesia.org/meetings/2004winter/pdfs/finkel_Refreshercourse.pdf
acessado em 22/12/2006
7. Tobias J. D. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long- term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med, 2000; 28: 2122-2132
8. Özdo U. K; Lähdesmäki, J.; Hakala, K.; Scheinin M. The involvement of α_2 -adrenoceptors in morphine analgesia, tolerance and withdrawal in mice. Eur J Pharm, 2004; 497: 161-171.

9. Gowing L; Farrell M.; Ali R; White J. Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, Oct 18 (4):CD002024, DOI: 10.102/14651858.
10. Ambrose C.; Sale S.; Howells R.; Bevan C.; Jenkins I.; Weir P.; Murphy P.; Wolf A. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *British Journal Anaest*, 2000; 84: 794-6.
11. Cunliffe M.; McArthur L.; Dooley F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. *Pediatric Anesthesia*, 2004; 14: 293-298
12. Lowery R.; Zuk J.; Polaner D. M. Long-term use of clonidine in a critically-ill infant. *Pediatric Anesthesia*, 2005;15: 694-698
13. Freeman K.O.; Connelly N.R.; Schwartz D, Jacobs B R; Gibson C.; Analgesia for paediatric tonsillectomy and adenoidectomy with intramuscular clonidine. *Paediatric Anaesthesia*, 2002; 12; 617-620.
14. Fujii Y.; Saitoh Y.; Tanaka H.; Toyooka H. Pretreatment with oral clonidine attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation in children. *Paediatric Anaesthesia*, 2000; 10: 65-67.
15. Crean P. Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care; practice in the United Kingdom and North America. *Pediatric Anesthesia*, 2004; 14: 439-442
16. Suresh S.; Anand K.J.S. Opioid tolerance in neonates: a state-of-the-art review. *Pediatric Anesthesia*, 2001; 11: 511-521.
17. Hoffman B.B.; Lefkowitz R.B.; Catecolaminas, Drogas Simpaticomiméticas e Antagonistas dos Receptores Adrenérgicos. In: Goodman Gilman A.; Hardman J.G.; Limbird L.E.; Molinoff P.B.; Ruddon R.W., editores. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill;1996.p 146-182.

18. Reimer E. J.; Dunn G. S.; Montgomery C. J. et al. The effectiveness of clonidine as an analgesic in paediatric adenotonsillectomy. *Can J Anaesthesiology*, 1988; 45: 1162-1167.
20. Kress J. P.; Pohlman, Anne S.; O'Connor M. F.; Hall J. B. Daily Interruption of sedative infusions in critically patients undergoing mechanical ventilation. *The New England Journal of Medicine*, 2005; 342:1471-1477.
21. Serger D. L. Clonidine toxicology revisited. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 2002; 40: 145-155.
22. Nishina K.; Mikawa K.; Shiga M.; Obara H. Clonidina in paediatric anaesthesia. *Paediatric Anaesthesia*, 1999; 9: 187-202.
23. Cigada M.; Pezzi A.; Di Mauro P.; Marzorati S.; Noto A.; Valdambri F. et al. Sedation in the critically ill ventilated patient: possible hole of enteral drugs. *Intensive Care Med*, 2005; 31: 482-486.
24. Tobias J. D.; Deshpande J. K.; Gregory D. F. Outpatient therapy of iatrogenic drug dependency following prolonged sedation in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*, 1994; 20: 504-507.
25. Marx C. M.; Rosemberg D. I.; Ambuel B.; Hamlett K. W.; Blumer F. L. Pediatric intensive care sedation: survey of fellowship training programs. *Pediatrics*, 1993; 91: 369-378.
26. Lundebrg S.; Lönnqvist P.-A. Update on systemic postoperative analgesia in children. *Pediatric Anesthesia*, 2004; 14: 394-397.
27. Böhrer H.; Schmidt H.; Bach A.; Motsch J.; Martin E.; Wiedemann K. Methadone treatment of opioid withdrawal in intensive care patients. *The Lancet*, 1993; 341: 636-637.
28. Ambrose C.; Sale S.; Howels R.; Bevan C.; Jenkins I.; Weir P.; Murphy P.; Wolf A. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth*, 2000; 84: 794-796.

29. Miser A. W.; Chayt K. J.; Sandlund J. T.; Cohen P. S.; Dothage J. A.; Miser J. S. Narcotic withdrawal Syndrome in young adults after the therapeutic use of opiates, *Am J Dis Child*, 1986; 140: 603-604.
30. Zarrindast M.-R.; Homayoun H.; Khavandgar S.; Fayaz-Dastgerdi M. The effects of simultaneous administration of [ALFA]2-adrenergic agents with L-name or L-arginine on the development and expression of morphine dependence in mice. *Behavioural Pharmacology*, 2002; 13: 117-125.
31. Polaner D. M. Sedation-analgesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatric Clinics of North America*, 2001, 48: 695-711.
32. Osborn D. A.; Jeffery H. E.; Cole M. J. Sedatives for opiates withdrawal in newborn infants. *The Cochrane Library*, 2005.CD 002053, DOI 10.1002/14651858.
33. Wiley II J. F.; Wiley C. C.; Torrey S. B.; Henretig f. M. Clonidine poisoning in young children. *Journal of Pediatrics*, 1990; 116: 654-655.

TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO

Tabela 1 – ESCORE DE FINNEGAN PARA AVALIAÇÃO DE ABSTINÊNCIA

Sinal/Sintoma	Escore
Choro	
Excessivo	2
Contínuo.....	3
Sono após alimentação(h)	
< 1 h	3
< 2 h	2
< 3 h	1
Reflexo de Moro	
Hiperativo	2
Marcadamente hiperativo	3
Tremores	
Leves, interrompíveis	1
Moderado-severo, interrompíveis	2
Moderado-severo, ininterrupto	3
Aumento do tônus muscular	2
Bocejos freqüentes	2
Escoriações	1
Convulsões	5
Sudorese	1
Febre	
37,8 – 38,3°C	1
>38,3°C	2
Moteamento	1
Congestão Nasal	1
Espirros	1
Prurido nasal	2
Freqüência respiratória	
> 60 mov/min	1
> 60 com retrações	2
Sucção excessiva	1
Alimentação deficiente	2
Regurgitação	2
Vômitos em jato	3
Evacuações:	
Semi-pastosas	2
Líquidas	3

Escore de 0 a 7 indica abstinência leve, de 8 a 11, moderada e 12 a 15 severa.

*Adaptado de Tobias J.D. Tolerance, withdrawal and physical dependency After long term sedative and analgesis of children in the Pediatric Intensive Care Unit. Crit Care Med,2000;28:2122-2132.

Tabela 2 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS GRUPOS CLONIDINA E PLACEBO

	Clonidina (31)	Placebo (38)	p
Sexo			
Masculino	19	29	0,2
Feminino	12	9	
Peso (KG) m±dp	7,2 (2,95)	7,02(3,02)	0,8
Idade (meses) md (P25-75)	21,5 (7,6-36)	13,5 (7,3-26,2)	0,3
Indicação VM			
Bronquiolite	16 (52%)	11 (29%)	
Pneumonia	5 (16%)	16 (42%)	
Outros	10 (32%)	11 (29%)	0,3
Óbito	5 (16%)	3 (7,9%)	0,4
Causas exclusão*	1 (3,2%)	1 (2,6%)	
Abstinência (59) £	18 (72%)	24(75%)	0,8
Tempo VM (dias)			
£ (md – P25-75)	7 (7 – 10)	6 (5 – 10)	0,4

Legendas: VM: Ventilação Mecânica; m±dp: média e desvio padrão;md(P25-75): mediana e intervalo interquartil 25 e 75. *Hipotensão refratária e solicitação do médico assistente. £ Refere-se aos 59 pacientes vivos que completaram todo o estudo (clonidina =25 e placebo=34)

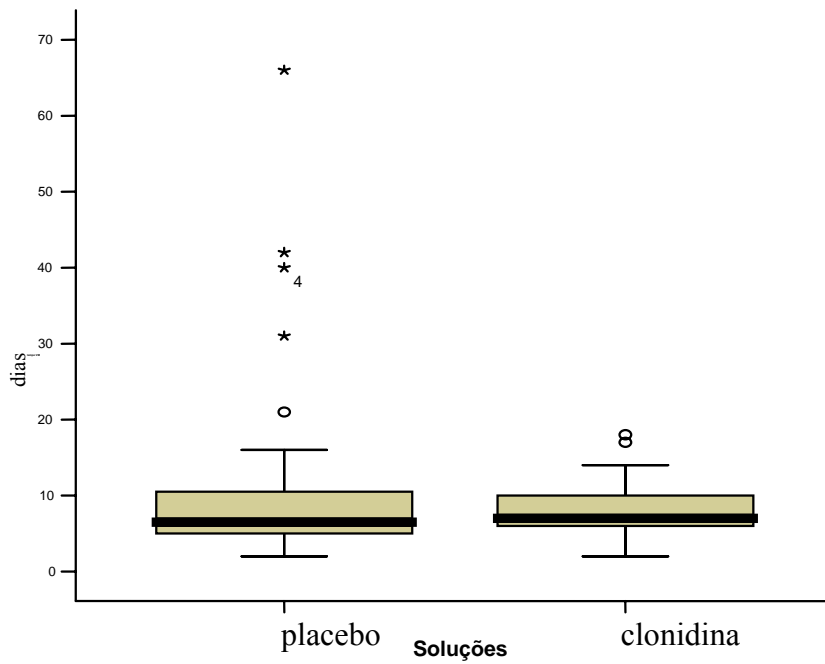


Figura 1: Tempo de ventilação mecânica nos grupos placebo e clonidina

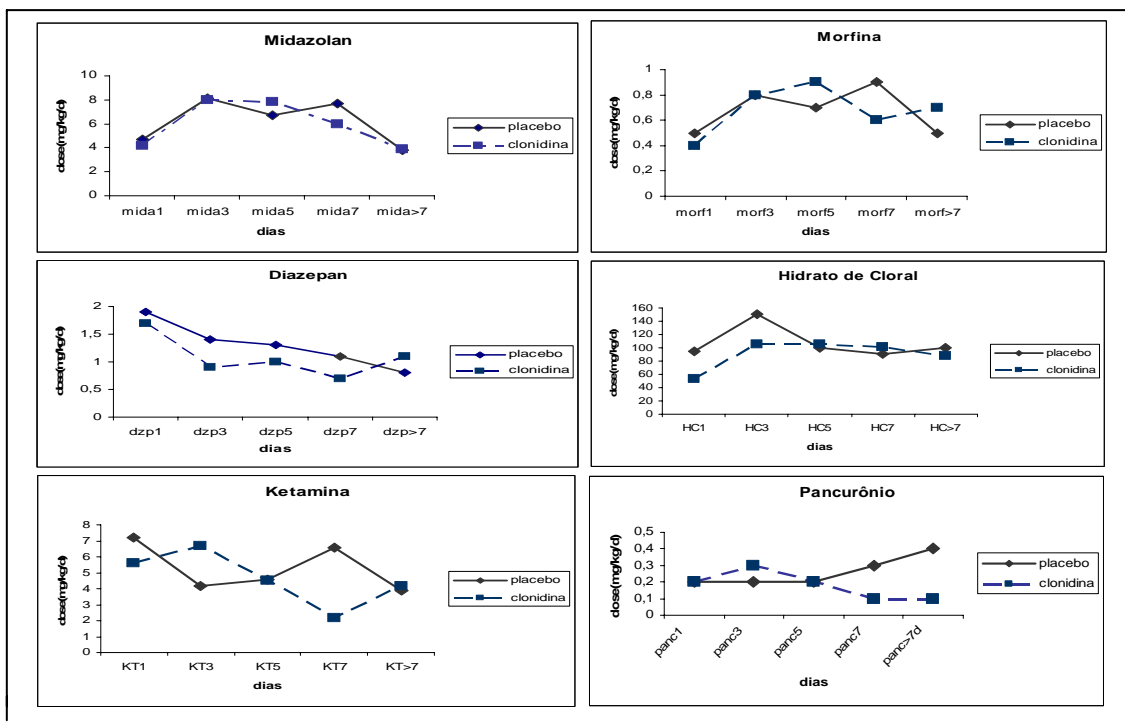


Figura 2: Comparações nas doses de midazolam, morfina, diazepam, hidrato de cloral, ketamina e pancurônio nos dias 1, 3, 5, 7 e acima de 7 dias de infusão contínua entre os grupos placebo e clonidina.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Neste estudo, em que comparamos a associação de clonidina via oral ou placebo à infusão contínua de sedativos e analgésicos (morfina e midazolam) em crianças submetidas à ventilação mecânica, pode concluir que:

- I) a adição da clonidina não modificou as doses diárias, as doses cumulativas em infusão contínua de midazolam e morfina e tampouco influenciou no tempo de uso destes fármacos;
- II) a adição da clonidina não reduziu as necessidades de outros sedativos, como diazepam, hidrato de cloral, cetamina e o uso de relaxantes musculares;
- III) a adição da clonidina não influenciou no tempo de ventilação mecânica.
- IV) a adição da clonidina não modificou a prevalência de abstinência, o intervalo para início dos sintomas e tampouco a duração da síndrome de abstinência.
- V) a clonidina não foi efetiva quando os pacientes são excessivamente sedados.

ANEXOS

8 ANEXOS

ANEXO 1 – ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE DOR E SEDAÇÃO

▪ ESCALA DESCRITIVA SIMPLES

0	1	2	3	4	5
Sem dor	Leve	Moderada	Um pouco	Muito mal	Pior dor

- Explicar para a criança que um dos lados da linha significa sem dor. No outro lado está colocada a situação mais intensa de dor. Pergunta à criança a palavra que melhor descreve como ela esta se sentindo.

Adaptado de Whaley L. et al., 1987.

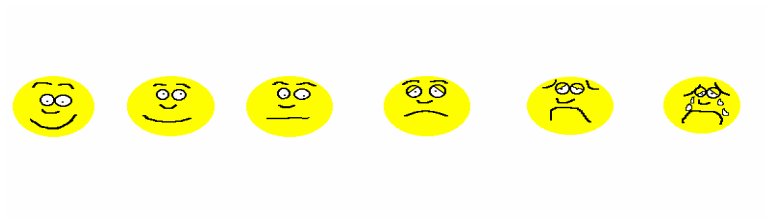
▪ ESCALA NUMÉRICA

Sem dor										Pior dor
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

- Explicar para a criança que um dos lados da linha é igual a zero o que significa que a pessoa não sente dor. O outro lado é igual a dez, o que significa que a pessoa sente a pior dor imaginável. Perguntar a criança qual o número que melhor descreve o que ela está sentindo.

Adaptado de Whaley L. et al., 1987.

ESCALA DE AVALIAÇÃO FACIAL



- Explicar para a criança que uma das faces é de uma pessoa que se sente feliz porque ela não tem dor. Perguntar a criança para que escolha a que melhor descreve o que ela está sentindo.

Adaptado de WHALEY L. et al. 1987.

ESCALA DE COMFORT

Itens	Achados clínicos	Escore
Estado de alerta	Profundamente sonolento	1
	Sonolento	2
	Levemente sonolento	3
	Acordado e alerta	4
	Excitado e hiperativo	5
Estado de tranqüilidade	Calmo	1
	Levemente ansioso	2
	Ansioso	3
	Muito ansioso	4
	Em pânico	5
Resposta respiratória	Sem tosse e sem respiração espontânea	1
	Respiração espontânea com pequena ou sem resposta respiratória	2
	Tosse ocasional ou resistência ao ventilador	3
	Ventilação ativa contra o ventilador ou tosse freqüente	4
	Brigando com o ventilador	5
Choro	Respirando tranqüilamente, sem choro.	1
	Soluçando	2
	Gemendo	3
	Chorando	4
	Berrando	5
Movimentos físicos	Sem movimentos	1
	Movimentos leves ocasionais	2
	Movimentos leves freqüentes	3
	Movimentos vigorosos limitados nas extremidades	4
	Movimentos vigorosos incluindo dorso e cabeça	5
Tônus muscular	Totalmente relaxado, sem tônus muscular	1

	Tônus muscular reduzido	2
	Tônus muscular normal	3
	Tônus muscular aumentado e flexão dos dedos das mãos e pés	4
	Extrema rigidez muscular e flexão dos dedos das mãos e pés	5
Tensão facial	Músculos faciais totalmente relaxados	1
	Músculos faciais com tônus normal, sem tensão facial evidente	2
	Tensão evidente em alguns músculos faciais	3
	Tensão evidente em toda musculatura facial	4
	Músculos faciais contorcidos ou caretas	5
Pressão arterial média (PAM)	Pressão arterial abaixo da média	1
	Pressão arterial na média	2
	Raras elevações de 15% ou mais acima da média	3
	Elevações freqüentes de 15% ou mais acima da média	4
	Elevação sustentada de 15% ou mais acima da média	5
Frequência cardíaca média	Frequência cardíaca abaixo da média	1
	Frequência cardíaca na média	2
	Raras elevações de 15% ou mais acima da média	3
	Frequentes elevações de 15% ou mais acima da média	4
	Elevações sustentadas de 15% ou mais acima da média	5

Modificado de: Van Dijk M, De Bøer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in) to 3-year-old infants. Pain 2000; 48:367-377.

ESCALA COMPORTAMENTAL DE FLACC

Categorias	0	1	2
Face	Sem expressões faciais ou sorriso	Caretas ocasionais ou face de desinteresse	Caretas freqüentes ou mandíbulas contraídas ou tremor de mento
Pernas	Posição normal e relaxada	Tenso, sem descanso	Chutando ou puxando as pernas
Atividade	Descansado e tranqüilo em posição normal. Postura relaxada	Contorcendo-se. Mexendo-se para frente e para trás, tenso	Arqueado, rígido ou espástico
Choro	Sem choro acordado ou dormindo	Gemendo ou choramingando	Chorando
Consolabilidade	Contente, relaxado	Reclamando quando é tocado ou estimulado. Mal humorado	Difícil de ser consolado ou confortado

Modificado de: Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayeivitz JR, Malviya S. The FLACC: A behavioral scale for scorin postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997; 23:293-297.

ESCORE DE SEDAÇÃO DE RAMSAY

Nível de alerta	Pontos
Ansioso e agitado ou relaxado ou ambos	1
Cooperativo, orientado e tranqüilo.	2
Responde apenas a ordens verbais	3
Nível de adormecimento dependente da resposta a uma leve batida na glabella ou estímulo sonoro	
Resposta ativa	4
Resposta lenta	5
Resposta ausente	6

ANEXO 2

TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 3 – DOSES DE SEDATIVOS E ANALGÉSICOS UTILIZADOS NOS GRUPOS PLACEBO E CLONIDINA

		N (69)	Média	Desvio padrão	p
mida1	solução placebo	38	4,68	2,64	0,5
		31	4,24	3,02	
mida3	clonidina placebo	36	8,10	3,71	0,94
		29	8,03	4,17	
mida5	clonidina placebo	35	6,73	4,66	0,36
		26	7,83	4,41	
mida7	clonidina placebo	22	7,74	5,31	0,26
		24	6,05	4,70	
mida mc	clonidina placebo	22	3,83	4,25	0,93
		19	3,93	2,92	
morf1	clonidina placebo	38	,53	,33	0,38
		30	,46	,26	
morf3	clonidina placebo	36	,85	,46	0,99
		28	,84	,66	
morf5	clonidina placebo	33	,75	,56	0,37
		25	,90	,74	
morf7	clonidina placebo	21	,90	,78	0,15
		22	,61	,51	
morf mc	clonidina placebo	22	,47	,51	0,41
		18	,72	1,30	
dzp1	clonidina placebo	28	1,87	1,41	0,6
		22	1,68	1,04	
dzp3	clonidina placebo	19	1,42	1,34	0,19
		13	,90	,45	
dzp5	clonidina placebo	12	1,32	,52	0,22
		13	1,00	,72	
dzp7	clonidina placebo	6	1,10	,57	0,18
		7	,69	,47	
dzp mc	clonidina placebo	12	,76	,38	0,09
		8	1,14	,58	
HC1	clonidina placebo	9	94,60	49,36	0,65
		9	53,67	37,63	
	clonidina				

HC3	placebo	20	150,73	74,73	0,1
	clonidina	11	104,91	69,48	
HC5	placebo	17	100,44	69,23	0,87
	clonidina	9	105,28	77,87	
HC7	placebo	8	90,16	41,55	0,7
	clonidina	13	101,28	73,59	
HC mc	placebo	16	104,23	73,49	0,58
	clonidina	12	88,39	75,64	
KT1	placebo	18	7,21	5,51	0,43
	clonidina	17	5,56	6,59	
KT3	placebo	9	4,24	3,15	0,28
	clonidina	5	6,73	5,10	
KT5	placebo	10	4,65	2,49	0,92
	clonidina	4	4,47	4,47	
KT7	placebo	4	6,63	7,15	0,34
	clonidina	3	2,19	,27	
KT mc	placebo	8	3,95	4,85	0,93
	clonidina	3	4,21	3,18	
panc1	placebo	26	,21	,13	0,62
	clonidina	18	,23	,13	
panc3	placebo	9	,19	,09	0,2
	clonidina	6	,29	,19	
panc5	placebo	5	,22	,13	0,61
	clonidina	6	,18	,11	
panc7	placebo	3	,29	,18	0,24
	clonidina	3	,14	,07	
Panc mc	placebo	4	,42	,36	0,27
	clonidina	3	,16	,05	

Mida1=dose de midazolam no dia 1, mida 3= dose de midazolam no dia 3, mida 5= dose de midazolam no dia 5, mida 7= dose de midazolam do dia 7, mida mc= dose cumulativa de midazolam acima de 7 dias, Morf1= dose de morfina no dia 1, morf3= dose de morfina no dia 3, morf5= dose de morfina no dia 5, Morf7= dose de morfina no dia 7, morf mc= dose cumulativa de morfina acima de 7 dias, dzp1= dose de Diazepam no dia 1, dzp3= dose de diazepam no dia 3, dzp5= dose de diazepam no dia 5, dzp7= dose de diazepam no dia 7, dzp mc= dose cumulativa de diazepam acima de 7 dias, HC1= dose de hidrato de cloral no dia 1, HC3= dose de hidrato de cloral no dia 3, HC5= dose de hidrato de cloral no dia 5, HC7= dose de hidrato de cloral no dia 7, HC mc= dose cumulativa de hidrato de cloral acima de 7 dias, KT1= dose de ketamina no dia 1, KT3= Dose de ketamina no dia 3, KT5= dose de ketamina no dia 5, KT7= dose de ketamina no dia 7, KT mc= dose cumulativa de ketamina acima de 7 dias, panc1= dose de pancurônio no dia 1, panc3= dose de pancurônio no dia 3, Panc5= dose de pancurônio no dia 5, panc7= dose de pancurônio no dia 7, panc mc= dose cumulativa de pancurônio acima de 7 dias

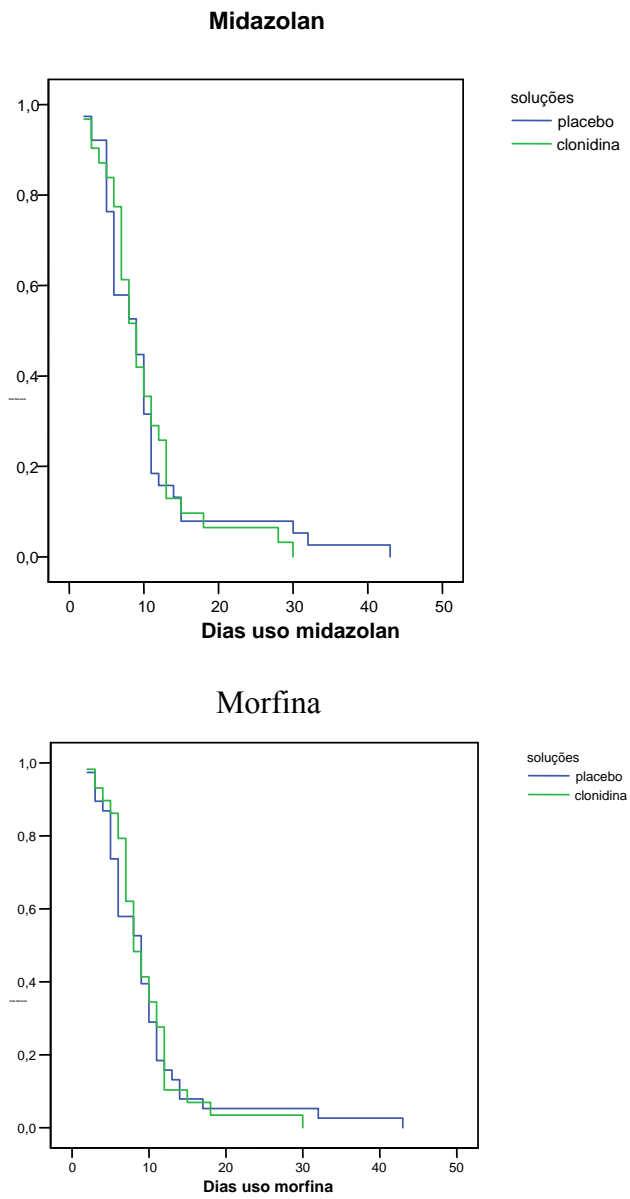


Figura 3: Comparações nas infusões diárias midazolam e morfina entre os grupos placebo e clonidina

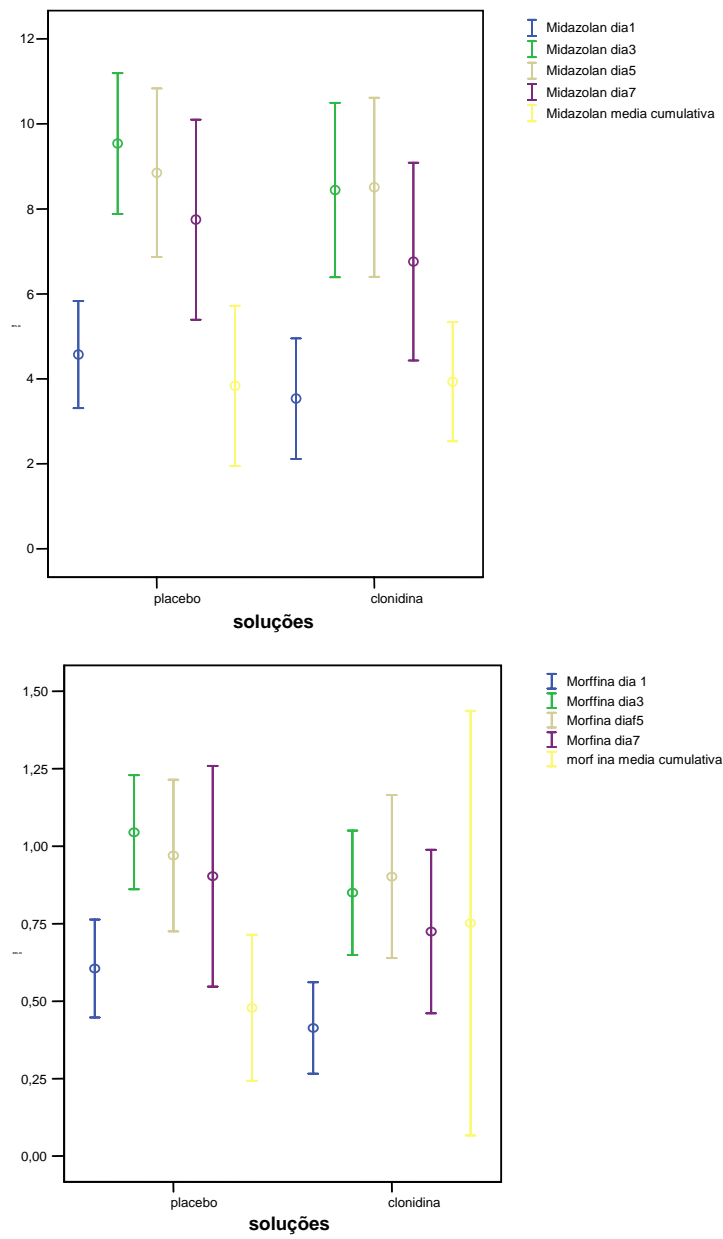


Figura 4: Doses cumulativas totais nos dias 1, 3, 5, 7 e acima de 7 dias de midazolam e morfina nos grupos placebo e clonidina

Tabela 4 – COMPARAÇÕES DE OCORRÊNCIA DE ABSTINÊNCIA E SUAS CARACTERÍSTICAS ENTRE OS GRUPOS PLACEBO E CLONIDINA

	Clonidina (25)	Placebo (34)	p
Abstinência (59)			
Sim	18 (72%)	26(75%)	0,8
Não	7 (28%)	8 (25%)	
Tempo de início da Abstinência (md- P25-75)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0,6
Duração da abstinência (md – P25-75)	3 (0 – 10)	4 (0 -10)	0,6

Legenda: md: mediana; P25-75: intervalo interquartis 25 e 75.

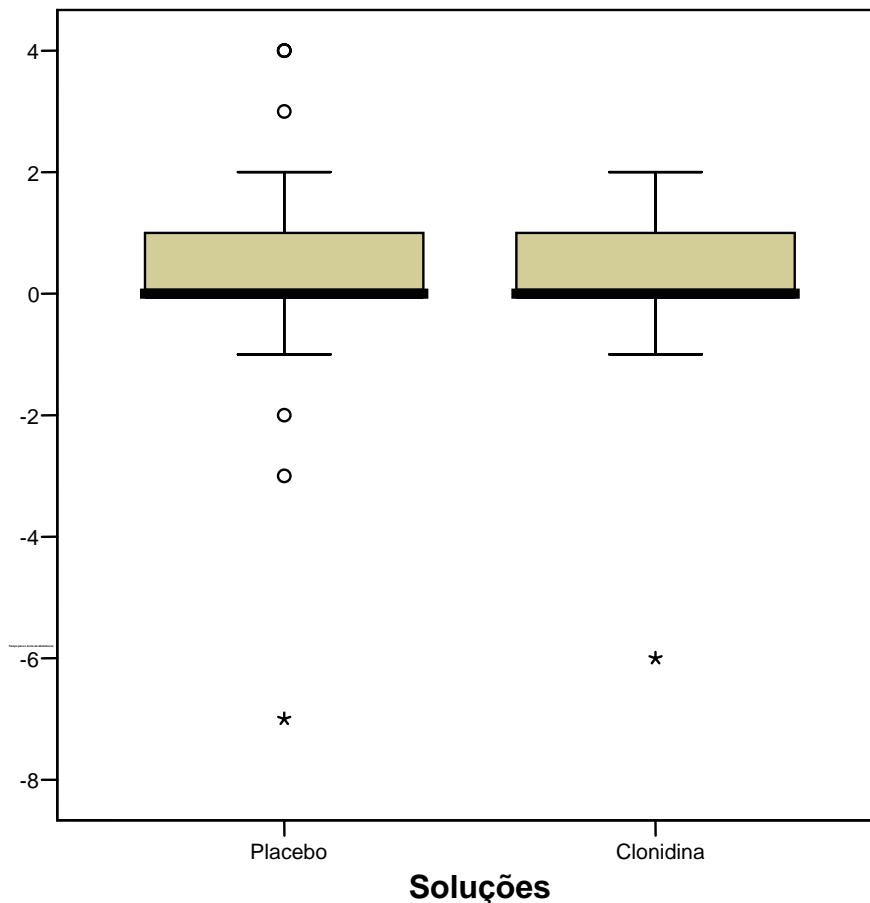


Figura 5: Tempo de início da abstinência nos grupos placebo e clonidina

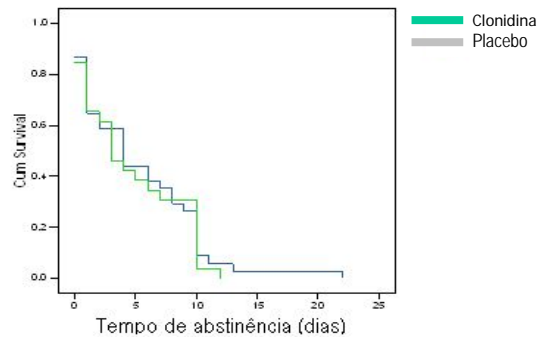


Figura 6: Duração da abstinência nos grupos placebo e clonidina

ANEXO 3

- **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**
- **AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA**

- **NÚMERO DO PROTOCOLO: 28-2005**

USO DE CLONIDINA NA PREVENÇÃO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA À MORFINA E MIDAZOLAN EM CRIANÇAS SUBMETIDAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

- **INSTITUIÇÃO:** Hospital Geral de Caxias do Sul
- **TELEFONE:** (54) 3229 4444

1. A NATUREZA E A PROPOSTA DESTES ESTUDO:

Você está sendo convidado a fazer parte de um estudo clínico de pesquisa. O objetivo deste estudo é de analisar o uso da clonidina na prevenção da síndrome de abstinência, conseqüente ao tratamento medicamentoso com crianças que se submetem à ventilação mecânica.

O seu filho será sorteado para participar do grupo que recebe clonidina ou do grupo que recebe placebo. A medicação será iniciada no momento em que se inicia a infusão das medicações que podem induzir à abstinência e será suspenso ao término do tratamento. Durante todo o período será monitorizado para a avaliação de para efeitos e caso estes ocorram, será prontamente suspensa. Seu filho será examinado diariamente para observar o surgimento dos sintomas de abstinência e caso ocorram, é administrado tratamento padronizado.

A participação de seu filho nesse estudo depende da vontade de seu responsável legal. A decisão de não participar, ou de se retirar do estudo depois do mesmo já ter iniciado, não ocasionará nenhum problema no tratamento médico da doença que a criança possui ou de seus familiares nesse hospital, clínica ou instituição a ele relacionado, hoje ou no futuro.

2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS A SEREM SEGUIDOS:

A participação neste estudo acontecerá somente se preencher os requisitos de participação. De acordo com os resultados das avaliações iniciais e subseqüentes, os médicos envolvidos neste estudo podem decidir não incluí-lo (a), mantê-lo (a) ou retirá-lo (a) do estudo. Caso ele não possa participar, o investigador, ou a pessoa por ele designada, esclarecerá a razão para a sua descontinuidade do estudo. Caso ele participe deste estudo, ele será examinado por um dos pesquisadores diariamente até o desaparecimento dos sintomas pesquisados ou durante a internação hospitalar. Em nenhum momento será necessário realizar exames complementares de qualquer natureza para a execução desse trabalho. Além do exame clínico, as informações serão obtidas através da pessoa que acompanha a criança, do prontuário médico ou da enfermagem.

B. Duração Esperada do Estudo e Número Esperado de Pacientes:

Você será um dos 150 pacientes que participarão deste estudo.

O período de observação será desde a intubação traqueal até o desaparecimento dos sintomas ou a alta hospitalar. Durante esse tempo, a criança receberá a visita diária de um dos pesquisadores.

3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS:

No grupo que recebe clonidina pode ocorrer redução da pressão arterial, redução da frequência cardíaca ou arritmias. No grupo que recebe placebo, pode haver desenvolvimento mais precoce dos sintomas de abstinência. Para evitar o desconforto, serão avaliados diariamente e monitorizados continuamente e caso ocorram será instituído tratamento adequado.

4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO ESTUDO:

Redução e/ou eliminação do desconforto causado pela síndrome de abstinência.

5. RETIRADA DO ESTUDO

O médico responsável pelo estudo poderá retirar a criança do estudo, sem o seu consentimento, pelas seguintes razões:

- i. Se ele considerar que, em seu caso, um outro tratamento seria mais conveniente para tratar sua enfermidade.
- ii. Se os acompanhantes da criança voluntariamente desobedecer as indicações do estudo, como se negar informações.

- iii. Se o Comitê de Ética em pesquisa decidir interromper o estudo por razões de segurança.

6. CONFIDENCIALIDADE

As informações do histórico médico assim como os seus dados pessoais (por exemplo, raça, sexo) serão obtidas e processadas exclusivamente para fins de pesquisa e sendo os mesmos confidenciais, serão tomadas todas as precauções para preservá-los. A menos que requerido judicialmente, apenas o investigador, auditores e as agências governamentais terão acesso a dados confidenciais de seu prontuário médico e dados que o identifiquem pelo nome.

Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas médicas, apresentados em congressos ou eventos científicos ou às autoridades sanitárias, sem que seu nome seja mencionado em parte alguma.

Assinado este consentimento você estará autorizando para estas pessoas o acesso ao seu prontuário médico e aos seus dados sem no entanto, renunciar aos direitos assegurados por leis de proteção de dados vigentes. Você concorda em não restringir o uso desses dados, mesmo que você venha a se afastar do estudo.

7. COMPENSAÇÃO

Se você sofrer danos como resultados da participação direta neste estudo, os cuidados médicos estarão a sua disposição pela Dra. Marizete E. Molon. Somente os custos destes cuidados serão pagos. As compensações financeiras adicionais não estão disponíveis. Você não renunciará a quaisquer direitos legais, assinando este formulário.

8. RESPOSTAS ÀS PERGUNTAS SOBRE ESTE ESTUDO

Se durante o estudo clínico houver problemas ou necessidade de esclarecer alguma dúvida sobre a conduta deste estudo, entre em contato com a Dra. Marizete Molon pelo telefone: 3229.4444 ramal 248.

DELARAÇÃO DO PACIENTE

Eu, _____, voluntariamente concordo em participar do estudo:

USO DE CLONIDINA NA PREVENÇÃO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA À MORFINA E MIDAZOLAN EM CRIANÇAS SUBMETIDAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Declaro ter lido e compreendido esta declaração de consentimento, na qual foram me informados todos os dados importantes sobre a conduta deste estudo. Foi me oferecido ampla oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram totalmente. Se eu não participar ou se eu decidir suspender minha participação neste estudo, não serei penalizado e não renunciarei de quaisquer direitos legais.

Estou ciente que o investigador (Marizete E. Molon), auditores e as agências governamentais terão acesso a dados confidenciais de meu prontuário médico. Concordo em não restringir este acesso mesmo que eu venha a me afastar deste estudo.

Eu recebi uma cópia deste acordo de consentimento informado.

Assinatura do paciente:

_____ Data ____/____/____

Nome da pessoa que conduziu a discussão do consentimento:

_____ Data ____/____/____

Assinatura da pessoa que conduziu a discussão do consentimento:

_____ Data ____/____/____

ANEXO 4

Artigo submetido ao Jornal de Pediatria conforme cópia de email.
22/03/2007

Artigo: 4381

Clonidina associado à morfina e midazolan em crianças submetidas a ventilação mecânica-estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado

Dra.

Marizete E. Molon

Recebemos os originais do seu artigo e o protocolamos com o número citado acima. Se o mesmo estiver de acordo com nossas normas de publicação, o enviaremos aos revisores e Conselho Editorial para avaliação. Caso contrário solicitaremos aos autores que adequem o texto ao formato correto.

Assim que tivermos uma posição sobre o mesmo, entraremos em contato.

Desde já agradecemos sua colaboração.

Atenciosamente,

Thays C. Silveira
Jornal de Pediatria
jped@jped.com.br
(51) 3328.9520