

RICARDO JARDIM BERBIGIER

**ESTUDO COMPARATIVO DA CLONIDINA COM A
DEXMEDETOMIDINA PARA A SEDOANALGESIA DO
PACIENTE CRÍTICO.**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina, como requisito para a conclusão
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2011**

RICARDO JARDIM BERBIGIER

AGRADECIMENTOS

Aos orientadores, Prof^ª. Dr^ª. Rachel Duarte Moritz e Prof. Dr. Fernando Osni Machado.

Aos meus pais, o Sr. João Eduardo Noal Berbigier e a Sr^a Maria Anita Jardim Berbigier, ao meu irmão, Dr. Eduardo Jardim Berbigier.

Aos meus colegas e amigos, em especial, aos colegas Mark Wanderley, Fabrício Rissatti, Fernando Lupselo, Fernando Santiago, Daniel Maccarinni e Vicente Marcon Cardoso.

RESUMO

Introdução: Os α_2 -agonistas têm se mostrado seguros e efetivos para sedoanalgesia de pacientes críticos. Existem poucos estudos que avaliem a clonidina para a sedoanalgesia desses pacientes.

Objetivos: Comparar a segurança e a efetividade da clonidina com a dexmedetomidina para sedoanalgesia de pacientes críticos. Avaliar a relação entre a utilização desses fármacos e o desenvolvimento de quadros de delirium.

Método: Ensaio clínico, aberto, controlado, randomizado, submetido à Comissão de Ética em Pesquisa e realizado na UTI do HU/UFSC. Foram estudados por 24 horas, pacientes submetidos à ventilação mecânica, sem doença neurológica prévia ou bradiarritmia. A segurança dos fármacos foi avaliada pela estabilidade hemodinâmica (PAM, FC), avaliação do cortisol, e evolução clínica (Alta/Óbito). A efetividade foi analisada através do tempo em que os pacientes mantiveram-se com o nível de sedação ideal (Ramsay 2/4, RASS -3/+1). Houve reajuste ou suspensão dos fármacos no caso de PAM<75mmHg ou FC<60bpm. A dose inicial administrada de clonidina foi 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ e de dexmedetomidina foi 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Quadros de delirium foram avaliados através do CAM-ICU. Para análise estatística foram utilizados os testes t de Student e χ^2 (significante $p \leq 0,05$).

Resultados: Foram avaliados 25 pacientes, 12 receberam clonidina (G1) e 13 dexmedetomidina (G2). As características clínicas e demográficas foram semelhantes nos 2 grupos. Nas 24 horas de estudo, a dose média administrada de clonidina foi 0,58 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ e de dexmedetomidina foi 0,42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Houve maior porcentagem de tempo com sedação ideal no G2. Segundo a RASS esse tempo foi: G1=59,16%, G2=72,30%. Segundo Ramsay foi: G1=55,83%, G2=69,23% ($p=\text{NS}$). Segundo a RASS, 5 pacientes do G1 e 9 do G2 permaneceram por um tempo superior a 75% com adequada sedoanalgesia ($p=\text{NS}$). Segundo Ramsay, 5 pacientes do G1 e 8 do G2 mantiveram-se com sedoanalgesia superior a 75% do tempo ($p=\text{NS}$). Não houve diferença entre os níveis de cortisol nos grupos estudados. A média das PAMs manteve-se >75mmHg e a das FCs >60 bpm, em todos os pacientes. A avaliação isolada desses parâmetros mostrou respectivamente que no G1/G2: 19,1%/8,1%, dos pacientes apresentaram PAM<75mmHg ($p=0,05$). Quanto a FC constatou-se: G1/G2: 7,3%/1,3% com FC <60bpm ($p=0,08$). A análise das PAMs do G1 (média=91,17mmHg) em relação ao G2 (média 97,95mmHg) mostrou diferença significativa ($p=0,04$). A avaliação global da FC, não demonstrou diferença entre os valores constatados nos dois grupos, o mesmo ocorrendo quanto à avaliação da incidência de delirium e da evolução (alta/óbito). A taxa de mortalidade no G1 foi de 33,3% e no G2 de 23% ($p=\text{NS}$).

Conclusão: Tanto a dexmedetomidina quanto a clonidina mostraram-se efetivas e seguras para a sedoanalgesia do paciente crítico sob ventilação mecânica.

ABSTRACT

Introduction: Alpha2-agonists have been shown to be safe and effective for sedation and analgesia in critically ill patients. There are few studies evaluating clonidine use for sedation and analgesia in this setting.

Objectives: To evaluate the safety and efficacy of clonidine compared to dexmedetomidine for sedation and analgesia in critically ill patients. Establish the relation between the usage of these drugs and the development of delirium.

Methods: Open randomized clinical trial approved by the ethics committee of research, conducted in the Intensive Care Unit of the University Hospital - Federal University of Santa Catarina. Patients who received mechanical ventilation and who didn't present neurological deficits or bradiarrhythmia, were evaluated for 24hs. Drug safety was assessed by hemodynamic stability (MAP and HR), cortisol levels and by intra-hospital mortality. Efficacy was assessed by the time patients were kept under ideal sedation levels (Ramsay 2-4, RASS -3 - + 1). In case of hypotension (MAP \leq 75mmHg) or bradycardia (HR < 60 bpm) drugs infusions were adjusted or stopped. Clonidine and dexmedetomidine initial dosages were 0.4 and 0.3 mcg/Kg/h, respectively. Delirium was evaluated using the Confusion Assessment Method – ICU (CAM-ICU). Statistical analysis was performed using Student-t and χ^2 considering $p \leq 0.05$ as significant.

Results: 25 patients were evaluated. Clonidine (G1) was used in 12 and dexmedetomidine (G2) in 13 patients. Demographic and clinical data were similar on both groups. Mean dosages during the 24hr period were 0,58 μ g/Kg/h for clonidine and 0,42 μ g/Kg/h for dexmedetomidine. G2 patients spent more time under ideal sedation levels compared to G1: 72.3% and 69.23% versus 59.16% and 55.83%, considering RAAS and Ramsay scales, respectively ($p=NS$). According to the RASS scale, 5 patients on G1 and 9 in G2 were kept under ideal sedation levels for more than 75% of the study time ($p=NS$). According to the Ramsay scale, 5 patients on G1 and 8 in G2 were kept under ideal sedation levels for more than 75% of the study time ($p=NS$). There was no difference in mean cortisol levels between the two groups. Mean patient's HR and MAP remained ≥ 60 bpm and ≥ 75 mmHg through all the study time. Individual patient data showed that 19,1% and 8.1% ($p= 0.05$) of patients presented MAP < 75mmHg and 7.3%/1.3% ($p= 0.08$) of patients presented HR < 60bpm on the clonidine and dexmedetomidine group, respectively. MAP levels were lower in G1 compared to G2: 91.17 versus 97.95mmHg ($p= 0.04$). Mean heart rates didn't differ between the two groups. Mean ICU length of stay, delirium incidence and mortality were similar in the two groups. Mortality rates were 33,3% and 23% in G1 and G2, respectively ($p=NS$).

Conclusion: Dexmedetomidine and clonidine showed to be effective and safe for sedation and analgesia in critically ill patients under mechanical ventilation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
FNT	Fentanil
MDZ	Midazolam
G1	Grupo que recebeu clonidina
G2	Grupo que recebeu dexmedetomidina
HU-UFSC	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina
ICU	Intensive Care Unit
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
SNC	Sistema Nervoso Central
GABA	Ácido gama-aminobutírico
APA	Associação Americana de Psiquiatria
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais
SCCM	Society of Critical Care Medicine
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the ICU
PAM	Pressão Arterial Média
FC	Frequência Cardíaca
NS	Não significativa
bpm	Batimentos por minuto
mmHg	Milímetros de Mercúrio
DP	Desvio padrão
MENDS	Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction
SEDCOM	Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

TABELA 1 - Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes nos grupos estudados.....	11
FIGURA 1 - Tempo percentual de sedoanalgesia adequada nos 2 grupos de estudo.....	12
FIGURA 2 - Pressão arterial média dos pacientes nas 24 horas de estudo.....	13
FIGURA 3 - Frequência cardíaca média dos pacientes nas 24 horas de estudo.....	13

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO.....	i
FOLHA DE ROSTO.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO.....	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	vii
SUMÁRIO.....	viii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	2
3 OBJETIVOS.....	7
4 MÉTODOS.....	8
4.1 Delineamento da pesquisa.....	8
4.2 Local.....	8
4.3 Amostra.....	8
4.4 Procedimentos.....	8
4.5 Análise Estatística.....	10
4.6 Aspectos Éticos.....	10
5 RESULTADOS.....	11
6 DISCUSSÃO.....	15
7 CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
NORMAS ADOTADAS.....	26
APÊNDICE.....	27

1 INTRODUÇÃO

A sedoanalgesia é uma prática comum nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Os fármacos sedativos e analgésicos são administrados rotineiramente aos pacientes sob ventilação mecânica invasiva (VMI) para diminuir diversos efeitos deletérios ou controlá-los¹. Entretanto, essas drogas não são isentas de efeitos colaterais, visto que aumentam o tempo de ventilação mecânica e o tempo de internação hospitalar, além de potencializar o risco de desenvolvimento de quadros de delirium e coma²⁻⁶.

Os sedativos e analgésicos mais utilizados são os benzodiazepínicos (midazolam), a morfina, o fentanil e o propofol^{7,8}. Entretanto, os α -2 agonistas, clonidina e, principalmente a dexmedetomidina, são cada vez mais estudados pelo fato de promoverem sedação e analgesia simultaneamente. Existem também evidências de que a dexmedetomidina diminui o risco para desenvolvimento de quadros de delirium nos pacientes críticos⁹⁻¹¹.

Diante do exposto, pode-se deduzir que para a otimização da sedoanalgesia do paciente crítico, torna-se importante uma melhor avaliação dos fármacos sedativos e analgésicos, a fim de possibilitar o bem estar desse paciente e diminuir o risco de efeitos colaterais. Entre essas drogas, encontram-se os α -2 agonistas clonidina e dexmedetomidina, objetos de estudo de comparação deste trabalho.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os fármacos sedativos e analgésicos são administrados rotineiramente aos pacientes sob ventilação mecânica invasiva para o controle da dor, do estresse, da ansiedade, e para que possam ser realizados procedimentos invasivos e cuidados de enfermagem. Dessa forma, podem ser controlados os efeitos deletérios relacionados ao estresse, tais como sono inadequado, exaustão, desorientação, taquicardia, aumento do consumo miocárdico de oxigênio, hipercoagulabilidade, imunossupressão e catabolismo persistente ¹.

Entretanto, estas drogas não são isentas de efeitos colaterais. A sedação profunda pode acarretar no aumento do tempo de VMI e de internação hospitalar ² e pode potencializar o risco de desenvolvimento de disfunções cerebrais agudas, como delirium e coma ³⁻⁶. Ressalta-se que o delirium é um fator de risco independente para maior tempo de internação em UTI e maior mortalidade ¹²⁻¹⁵.

Dessa forma, o médico intensivista geralmente precisa associar diferentes drogas de acordo com as características clínicas e individuais de cada paciente, com o objetivo de potencializar efeitos benéficos, diminuir efeitos deletérios, e evitar sempre que possível a tolerância e a abstinência aos fármacos sedoanalgésicos ¹⁶. É importante lembrar que a infusão contínua dessas medicações prolonga o tempo de VMI, o tempo de internação na UTI e hospitalar ². Visando diminuir essas complicações, diversas estratégias têm sido propostas. Destaca-se o estudo de Kress *et al.* ¹⁷, que demonstrou que a interrupção diária da sedação diminui o tempo de VMI, o tempo de internação na UTI, e permitiu melhor avaliação neurológica dos pacientes.

Destaca-se que a definição de qual droga escolher, de quando associar diferentes drogas (co-sedoanalgesia) e de quando realizar interrupção diária desses fármacos é uma tarefa importante dentre as atividades de rotina em UTI. Torna-se também primordial que seja proposto um nível de sedação individualizado, o mais superficial possível e que deve ser adequadamente monitorado.

Para avaliação do nível de sedação dos pacientes internados em UTI foram criadas diversas escalas, como a escala de Ramsay e a Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). A escala de Ramsay foi descrita em 1974 por Ramsay *et al.* ¹⁸ com o propósito de monitorar a sedação em pacientes em uso de alfaxolone-alfadolone. Ainda é bastante utilizada nos

dias atuais. A RASS foi desenvolvida em 2002 por uma equipe multidisciplinar na Virginia Commonwealth University em Richmond ¹⁹.

Para a promoção do conforto e analgesia do paciente internado em UTI ainda não foi encontrado um sedoanalgésico ideal, que seria aquele com rápido início de ação, sem efeito cumulativo, com efeito independente da função renal ou hepática, sem efeito colateral nos sistemas cardiovascular e respiratório, e com um custo acessível ⁷.

Atualmente, os fármacos mais utilizados para este fim, tanto em abrangência mundial ⁷ quanto nacional ⁸ são os benzodiazepínicos (midazolam) e opióides (morfina e fentanil). Os consensos brasileiro e norte-americano recomendam o uso de midazolam e propofol para sedação a curto prazo (<48 horas) de pacientes sob VMI. Para a analgesia, recomenda-se o uso da morfina, quando há estabilidade hemodinâmica, e do fentanil, quando existe algum comprometimento hemodinâmico. Para o tratamento do delirium preconiza-se a utilização do Haloperidol ^{1, 20}.

Os benzodiazepínicos têm efeito sedativo, anticonvulsivante, ansiolítico, amnésico e relaxante muscular. O midazolam^{1, 21}, possui solubilidade em solução aquosa e tempo de meia vida ($T_{1/2\beta}$) curto. Seu pico de ação ocorre 2 a 3 minutos após administração endovenosa. Quando associado ao fentanil, há potencialização da ação de ambas as drogas com hipotensão severa e aumento da incidência de apnéia.

O propofol é apresentado sob a forma de uma emulsão lipídica à base de óleo de soja, glicerol e lecitina, similar ao intralipid®, contendo 1 caloria por ml. Seu principal efeito colateral é a hipotensão, principalmente quando efetuado in bolus. Têm sido relatadas desvantagens com a utilização prolongada de propofol em UTI. Ressaltam-se as complicações inerentes ao uso prolongado de soluções lipídicas como hipertrigliceridemia e depósito lipídico nos pulmões, fígado e outros órgãos. Nos últimos anos tem sido descrito que a administração de altas doses de propofol (>5mg/kg/h), por um tempo maior que 48 horas, pode estar relacionada à falência cardíaca, rabdomiólise, acidose metabólica grave e insuficiência renal. Esse quadro é conhecido como Síndrome da Infusão do Propofol e está associado ao impedimento da utilização dos ácidos graxos e da atividade mitocondrial, com conseqüente necrose muscular ²²⁻²⁵.

A morfina é um opióide que promove analgesia adequada, com pico de ação entre 45 e 90 minutos, efeito com duração de cerca de 4 horas e com baixo custo financeiro. Devido à indução da liberação da histamina, há risco de broncoespasmo, hipotensão severa, íleo adinâmico e depressão respiratória. Portanto, não deve ser utilizada em pacientes com

instabilidade hemodinâmica, hipovolemia, asma ou bronquite crônica ^{1,21}.

O fentanil ^{1,21} é um opióide sintético cerca de 100 vezes mais potente que a morfina. É muito lipossolúvel e cruza a barreira hematoencefálica com muita rapidez, proporcionando um rápido início de ação (30 segundos). Não induz a liberação de histamina podendo ser utilizado em pacientes com instabilidade hemodinâmica e broncoespasmo. Tem indicação para analgesia potente dos pacientes gravemente enfermos, com instabilidade hemodinâmica. Pode causar hipotensão, bradicardia, tolerância pelo uso prolongado e depressão respiratória, o que pode ser um efeito colateral desejável nos pacientes sob VMI.

Os α -2 agonistas têm despertado interesse dos intensivistas devido à propriedade de promoverem ansiólise e hipnose e de serem dotados de propriedades analgésicas ²⁶⁻²⁸. A clonidina e a dexmedetomidina têm ação farmacológica similar, com ação sedativa e analgésica através da inibição da liberação de noradrenalina principalmente no locus coeruleus, e também em outros locais do sistema nervoso central (SNC). A ativação dos receptores α -2 produz supressão da sua atividade através de um mecanismo de feedback negativo (autoreceptores ou receptores pré-sinápticos), o que resulta em aumento da atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibitório do SNC. A ativação dos receptores α -2 A leva a sedação, analgesia e resposta simpatomolítica, a dos α -2 B leva a efeitos hemodinâmicos como resposta hipertensiva em curto espaço de tempo e a ativação dos receptores α -2 C está relacionada com estados de estresse pós-traumático e de suspensão de outras drogas. Esses fármacos também apresentam papel importante na modulação da dor, inibindo a condução nervosa através das fibras A- δ e C, na medula espinhal. A dexmedetomidina é mais seletiva para os receptores α -2 (clonidina: 200:1; dexmedetomidina, 1600:1) ^{29,30}.

A clonidina é utilizada na prática clínica há mais de 20 anos. É lipossolúvel e por isso sua distribuição ocorre rapidamente no SNC. Tem um tempo de meia-vida de 8 horas, pico plasmático em 1-2 horas e ação durante 6 a 12 horas. Induz sedação e ansiólise em doses de ataque de 2-3 μ g/kg, sendo descrita uma variação de 0,3 a 0,8 μ g/kg/h para a manutenção da sedoanalgesia de pacientes críticos ³⁰. A sua administração em concomitância com os benzodiazepínicos, com o propofol, com os opióides ou com o uso de álcool, pode prevenir tanto a tolerância a essas drogas, quanto os sinais e sintomas de abstinência quando os mesmos forem retirados ^{31,32}. A administração da clonidina em pacientes que apresentaram síndrome de abstinência após interrupção de sedoanalgesia diminuiu as demandas respiratórias, metabólicas e hemodinâmicas, além de promover sedação leve e

maior tolerância à VMI³³. Adicionar α -2 agonistas em pacientes no pós-operatório reduziu a necessidade de opiáceos (50% a 75%) e de benzodiazepínicos (80%)³⁴. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados em relação à administração da clonidina são a hipotensão e a bradicardia^{30, 35, 36}.

O uso da dexmedetomidina em pacientes internados em UTI vem sendo muito estudado nos últimos anos. A rápida administração desse fármaco pode levar a hipertensão, embora seja mais comum que o mesmo possa causar bradicardia e hipotensão principalmente após a sua utilização por um tempo prolongado, particularmente em pacientes hipovolêmicos¹. Existem evidências de que a dexmedetomidina possa ser uma excelente droga para a sedoanalgesia em situações específicas de pacientes internados em UTI³⁷⁻⁴⁰ tais como o desmame da ventilação mecânica⁴¹. Venn *et al.*³⁴, em estudo multicêntrico realizado na Europa, estudaram 119 pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca ou geral que necessitaram de ventilação mecânica. Os pacientes foram randomizados para receber dexmedetomidina ou placebo. O grupo que recebeu a droga estudada necessitou 80% menos de midazolam e 50% menos de morfina. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos⁴²⁻⁴⁴. A dexmedetomidina produz sedação com mínima necessidade de midazolam em 80% dos pacientes, e quando utilizada de forma isolada (mais de 2,5 μ g/kg/h) mantém sedação adequada na maioria dos pacientes em UTI²⁹. Trabalhos recentes comprovaram ser uma droga eficaz na prevenção do delirium⁴⁵.

Delirium é definido pela Associação Americana de Psiquiatria (APA) através do Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM-IV) como um distúrbio da consciência e da cognição que se desenvolve em um curto período de tempo (horas a dias) e com flutuações no decorrer do tempo⁴⁶. Sua prevalência varia de 20% a 80%, dependendo da gravidade da doença e dos métodos usados para diagnóstico^{4, 6, 13}. O paciente com essa condição na UTI tem maior tempo de internação, risco aumentado de mortalidade em seis meses¹³, e é indicador de dano cognitivo após longo tempo (meses ou anos) em pacientes que sobreviveram a doenças graves.

Os fatores de risco podem ser divididos em predisponentes e precipitantes⁴⁷. Apesar dos fatores predisponentes estarem presentes antes da admissão na UTI e, portanto são difíceis de alterar, os fatores precipitantes ocorrem durante o curso da doença, sendo potencialmente modificáveis com prevenção ou tratamento. Em um estudo de 53 pacientes internados em UTI, Ely *et al.*¹² identificaram uma média de 11 fatores de risco por paciente, sendo que 2 deles foram experimentados por quase todos os enfermos: exposição a

medicações sedativas e analgésicas, e privação do sono.

Uma das maneiras de se chegar ao diagnóstico é pelo uso do Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU), mesmo quando o paciente é incapaz de falar devido à intubação orotraqueal. O CAM-ICU tem uma sensibilidade de 93% a 100% e uma especificidade de 89% a 100%^{48, 49}.

O haloperidol é a droga de escolha para o tratamento do delirium em UTI, segundo a Society of Critical Care Medicine (SCCM)¹ e a APA²⁰. Embora sejam drogas de escolha para o tratamento do delirium tremens (e outras síndromes de abstinência), os benzodiazepínicos não devem ser usados para tratamento do delirium visto que eles mesmos são fator de risco para tal.

Alguns estudos compararam diferentes sedativos e analgésicos e sua relação com a incidência de delirium. Marcantonio *et al.*³ relataram que pacientes tratados com benzodiazepínicos tiveram maior chance de desenvolver delirium no pós-operatório do que aqueles que não receberam essa droga. Pandharipande *et al.*⁵ determinaram que o lorazepam, um benzodiazepínico, é fator de risco independente para transição diária para delirium. Nesse estudo, o tratamento com fentanil, morfina e propofol não teve correlação direta com delirium. Entretanto, novos estudos estão em andamento para melhor entendimento da relação dessas medicações com essa disfunção orgânica. Dubois *et al.*⁴ concluíram que a morfina era o mais forte preditor de desenvolvimento de delirium em um modelo multivariável. Outro recente trabalho com pacientes traumatizados ou cirúrgicos em UTI mostrou forte relação entre o desenvolvimento de delirium e a administração de midazolam⁶.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Primários

- Comparar a segurança e a efetividade da clonidina com a dexmedetomidina na sedoanalgesia do paciente submetido à VMI em UTI.

3.2 Objetivos Secundários

- Avaliar a relação entre a utilização desses fármacos e o desenvolvimento de quadros de delirium.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento da pesquisa

Este trabalho é um ensaio clínico, aberto, controlado e randomizado.

4.2 Local

Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário (UTI-HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

4.3 Amostra

Participaram do estudo pacientes de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, com previsão de necessidade de ventilação mecânica superior a 24 horas e cujo nível de sedação objetivado era o de 2 a 4 da escala de Ramsay e -3 a +1 da RASS. Foram excluídas as mulheres grávidas, os pacientes com traumatismo cranioencefálico, déficit neurológico previamente documentado, bradiarritmia, instabilidade hemodinâmica e/ou doença do nó sinusal. Tendo em vista que os pacientes do estudo não possuíam condições clínicas de assinar o consentimento pós-informado, todos os seus representantes legais manifestaram por escrito o consentimento para participar do estudo. O conhecimento dos resultados e o sigilo das informações foram assegurados aos mesmos. Foi também assegurado o direito de recusa a continuar participando do estudo a qualquer momento.

4.4 Procedimentos

Vinte e cinco pacientes preencheram os critérios para participarem do estudo. Desses, 12 foram medicados com Clonidina (G1) e 13 com Dexmedetomidina (G2). A segurança dos fármacos estudados foi avaliada pela estabilidade dos parâmetros circulatórios, através da PAM e da FC, pela não imunossupressão através da dosagem de cortisol, e pela evolução clínica no que concerne a alta hospitalar ou o óbito. A efetividade da sedação proposta foi analisada através do tempo em que os pacientes mantiveram-se com o nível de sedação considerado ideal e medido através das escalas de Ramsay e RASS.

Como critérios de segurança foram aceitos: PAM maior ou igual a 75 milímetros de mercúrio (mmHg); FC maior ou igual a 60 batimentos por minuto (bpm); dosagem de cortisol em níveis dentro da faixa de normalidade (valores entre 5 e 25 µg/dl pelo método immulite

2000-Siemens). A sedação foi considerada ideal quando os pacientes atingiram níveis entre 2 e 4 da escala de Ramsay e/ou entre -3 e +1 da RASS.

As avaliações do nível de sedação, da FC e da PA foram efetuadas a cada hora nas primeiras 6 horas de estudo, e posteriormente, a cada 2 horas, até que fossem completadas 24 horas do protocolo ou até que houvesse indicação clínica para a extubação do paciente. Durante as primeiras 6 horas um dos pesquisadores manteve-se ao lado do paciente. Após esse período, caso nenhum dos pesquisadores estivesse na UTI, foram observadas, no prontuário médico, as anotações sobre possível sedação inadequada (descrição de agitação, sedação profunda ou aplicação de medicações em bolus) e sobre alterações hemodinâmicas (PA e FC). Para análise dos dados, foram utilizadas as medidas de PAM e FC nas horas 0, 1, 3, 6, 12 e 24. Para análise da sedação foram utilizadas as horas 0, 1, 3, 6 e 24.

No período do estudo, caso a FC fosse igual ou menor que 60 bpm e não fossem constatadas nenhuma repercussão hemodinâmica a droga era mantida. Caso houvesse FC menor do que 60 bpm associada à repercussão hemodinâmica, ou FC menor do que 50, a droga era suspensa. No que concerne a avaliação da PAM, quando foi constatada uma queda de 30% em relação à PAM inicial ou uma PAM menor do que 75 mmHg, a infusão da droga estudada foi inicialmente diminuída. Caso os parâmetros permanecessem alterados, a droga era suspensa e o tratamento passava a ser orientado pelo médico assistente.

Para avaliação da imunossupressão induzida ou não pelos fármacos estudados, a dosagem de cortisol foi solicitada na admissão e na 24^a hora do protocolo.

Tendo em vista que a dose apontada na literatura para a sedoanalgesia com clonidina é de 0,3 a 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ e com dexmedetomidina é de 0,2 a 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ³⁰, a dose inicial administrada neste estudo foi de 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ de clonidina e de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ de dexmedetomidina. Essas doses foram tituladas até o alcance de sedação com escala de Ramsay entre 2 e 4 e RASS entre -3 e +1. Concomitante com os fármacos analisados, ambos os grupos receberam as medicações utilizados na rotina do serviço: midazolam na dose inicial de 0,05 mg/kg e fentanil na dose inicial de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, de acordo com a necessidade de cada paciente. Conforme indicação médica o midazolam pôde ser substituído por propofol, ou esse fármaco foi acrescentado ao arsenal terapêutico na dose de 0,5 mg/kg/h. A administração das drogas citadas visou ao alcance de sedoanalgesia em níveis adequados. Nos pacientes que permaneceram com níveis de sedação inadequados após a administração das doses iniciais dos fármacos estudados, essas foram reajustadas conforme necessidade clínica. As medicações foram administradas por bomba de infusão de seringa da Lifemed®. Foi

considerada como dose média a dose total dividida pela duração, em horas, da sedação.

Embora os fármacos estudados tenham efeito sedoanalgésico comprovado, neste trabalho a dor não foi avaliada por critérios clínicos ou escalas de dor. Foi avaliado somente o nível de sedação.

Quadros de delirium foram avaliados através da aplicação do Confusion Assessment Method in the ICU (CAM-ICU), efetuado no início do estudo, e 24 horas após.

4.5 Análise Estatística

Os dados foram tabulados e os gráficos, médias, medianas e desvios-padrões obtidos pela utilização do *Microsoft Office Excel*® versão 2003. A análise estatística foi realizada utilizando-se testes *t* de Student para a avaliação das variáveis quantitativas e χ^2 para a avaliação das variáveis qualitativas. Considerou-se significante $p \leq 0,05$.

4.6 Aspectos Éticos

O estudo foi realizado segundo as orientações das resoluções nº 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos (CEP) da UFSC.

5 RESULTADOS

Um total de 25 pacientes foram randomizados entre março de 2010 e abril de 2011, sendo que 12 receberam clonidina (G1) e 13 dexmedetomidina (G2). As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre os grupos analisados e podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes nos grupos estudados

Variáveis	G1*	G2†	teste
Demográficas	n=12	n=13	estatístico
Clínicas			
Idade média (anos)	47,83	58,23	NS‡
<i>mínima/máxima</i>	20/80	41/84	
<i>desvio padrão</i>	19,24	13,25	
<i>mediana</i>	49	56	
Homens (%)	5 (41,66)	7 (53,84)	NS
APACHE II score§	18	18,85	NS
<i>mínimo/máximo</i>	0/24	6/36	
<i>desvio padrão</i>	6,35	8,33	
POc	33,23	32,07	NS
<i>desvio padrão</i>	9,77	25,66	
Diagnóstico admissão (nº)			
DPOC¶	2	2	
Asma	0	1	
IRpA**	6	5	
ICC	1	0	
Choque séptico	0	1	
Queimadura elétrica	1	0	
Pós-operatório	1	4	
Neoplasia	1	0	
Tempo de UTI (dias)	13,5	20,23	NS
<i>desvio padrão</i>	8,37	16,4	
Óbitos no Hospital	4	3	NS
Alta Hospitalar	8	10	

* G1= grupo da clonidina

† G2= grupo da dexmedetomidina

‡ NS= não significante

§ APACHE II score= Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

|| POc= probabilidade de óbito corrigido

¶ DPOC= doença pulmonar obstrutivo crônica

** IRpA= insuficiência respiratória aguda

A dose média (desvio padrão (DP)) de clonidina, administrada nas 24 horas, foi de 0,58 (\pm 0,16) μ g/kg/hora e de dexmedetomidina foi de 0,42 (\pm 0,20) μ g/kg/hora. Sete pacientes receberam co-sedoanalgesia com midazolam no G1 e 5 no G2. Três pacientes receberam propofol no G1 e 6 no G2. Onze receberam fentanil no G1 enquanto 9 no G2. Esses resultados não apresentaram significância estatística.

Embora tenha sido observada uma maior porcentagem de tempo com sedação ideal no G2, esse resultado não mostrou diferença significativa. Segundo o RASS esse tempo foi de 59,16% para os pacientes tratados com clonidina e 72,30% para aqueles que receberam dexmedetomidina (p= NS). Utilizando-se a escala Ramsay, o tempo percentual de sedação ideal foi de 55,83% no G1 e 69,23% no G2 (p= NS). Esses resultados são demonstrados na Figura 1.

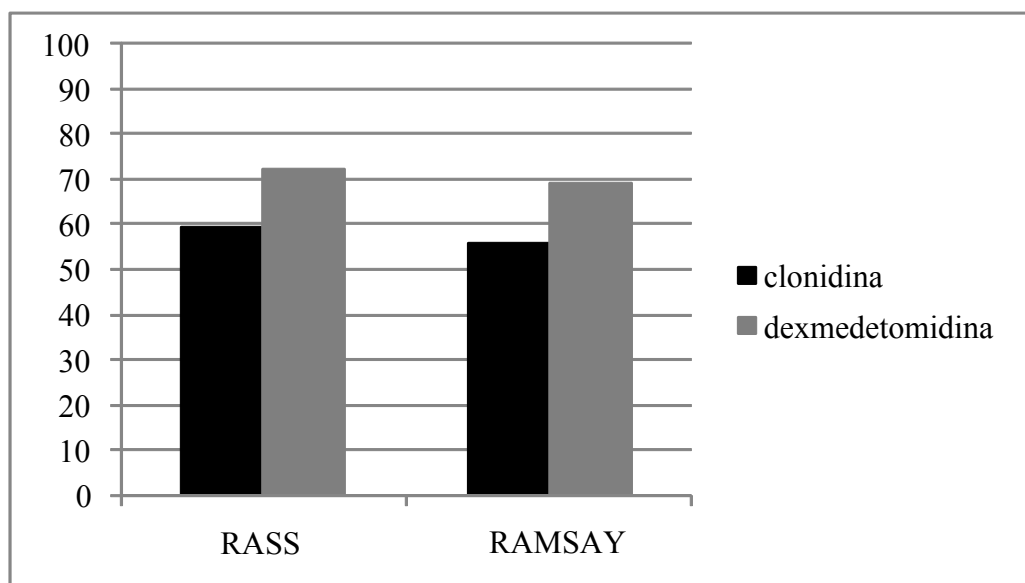


Figura 1 - Tempo percentual de sedoanalgesia adequada nos 2 grupos de estudo

A avaliação do tempo total no qual os pacientes permaneceram sedados de forma considerada ideal também demonstrou diferença percentual. Segundo a RASS, observou-se que 5 pacientes do G1 e 9 do G2 permaneceram por um tempo superior a 75% com adequada sedoanalgesia (p=NS). Utilizando-se a escala Ramsay, 5 pacientes do G1 e 8 do G2 mantiveram-se com sedoanalgesia superior a 75% do tempo (p=NS).

Não houve diferença entre os níveis de cortisol dosados no início do estudo e após 24 horas da introdução do fármaco estudado. A média (DP) do cortisol dosado na admissão

foi de 34,03 ($\pm 28,93$) $\mu\text{g/dL}$ no G1 e de 40,89 ($\pm 41,96$) $\mu\text{g/dL}$ no G2 ($p = \text{NS}$). Após 24 horas, a média (DP) desse exame foi de 39,33 ($\pm 53,85$) $\mu\text{g/dL}$ no G1 e de 57,68 ($\pm 64,53$) $\mu\text{g/dL}$ no G2 ($p = \text{NS}$). Constatou-se que esses níveis permaneceram bastante elevados durante o estudo.

Durante as 24 horas de estudo, a média da PAM dos pacientes tanto do G1 quanto do G2 manteve-se acima de 75 mmHg. Nesse mesmo período, a média da FC destes pacientes não atingiu valores inferiores a 60 bpm, conforme é demonstrado nas Figuras 2 e 3.

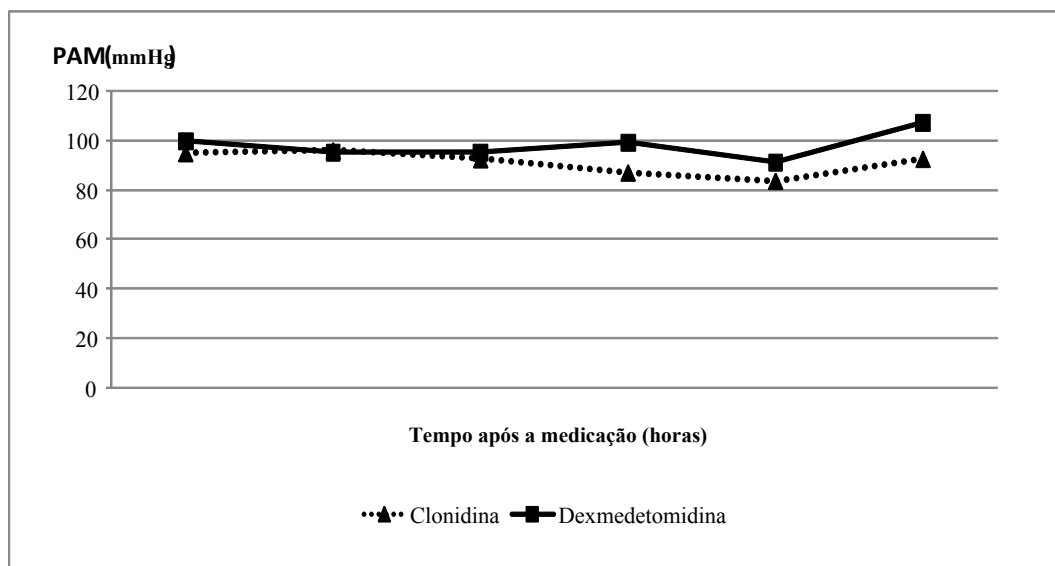


Figura 2 - Pressão arterial média dos pacientes nas 24 horas de estudo

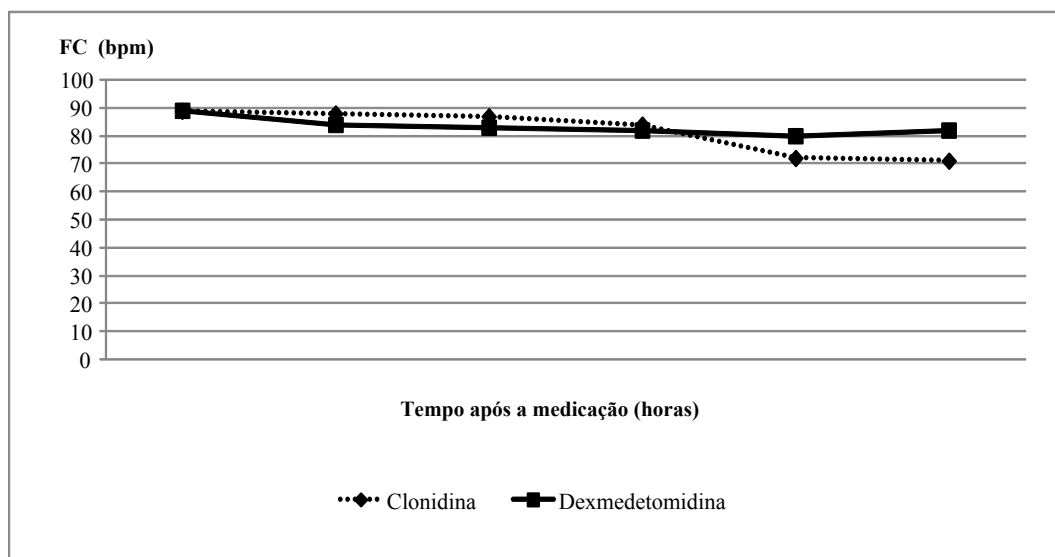


Figura 3 - Frequência cardíaca média dos pacientes nas 24 horas de estudo

Embora a média da PAM dos pacientes de ambos os grupos tenha permanecido

acima de 75 mmHg e a média da FC acima de 60 bpm, alguns pacientes, quando avaliados isoladamente, apresentaram valores inferiores a esses. O percentual do tempo de pacientes do G1 com PAM inferior a 75 mmHg foi de 19,1%, e no G2 de 8,1% ($p= 0,05$). O percentual de tempo de pacientes do G1 com FC inferior a 60 bpm foi de 7,3%, ao passo que o G2 foi de 1,3% ($p= 0,08$).

A análise da PAM do G1 em relação ao G2 mostrou diferença significativa. A média (DP) da PAM no G1 foi de 91,17 ($\pm 4,81$) e no G2 foi de 97,95 ($\pm 5,53$); ($p= 0,04$). A comparação da PAM inicial com a PAM aferida nas horas subsequentes (1; 3; 6; 12 e 24) mostrou que, no G1, houve queda significativa da PAM na 12ª hora ($p= 0,03$).

No que concerne a avaliação global da FC, não foi encontrada diferença entre os valores constatados nos dois grupos avaliados. A média (DP) da FC no G1 foi de 82 bpm ($\pm 8,23$) e no G2 foi de 83 bpm ($\pm 2,94$); ($p= NS$). No G1 houve queda significativa da FC na 12ª e 24ª hora ($p < 0,05$) e no G2 a queda observada foi na 3ª ($p= 0,05$) e na 12ª hora ($p < 0,05$).

A avaliação do tempo de internação na UTI entre os 2 grupos não mostrou diferença significativa. No G1 os pacientes permaneceram internados nessa unidade, em média (DP), 13,5 dias ($\pm 8,37$) e, no G2 20,23 dias ($\pm 16,40$) ($p= NS$).

No que concerne a evolução dos pacientes estudados, foram constatados 4 (33.3%) óbitos entre os pacientes que constituíram o G1 e 3 (23%) entre os do G2 ($p=NS$).

Não houve diferença em relação à incidência de delirium nos pacientes analisados. No início do estudo, 3 pacientes do G1 e 7 pacientes do G2 apresentaram delirium ($p= NS$). Na 2ª avaliação, 24 horas após, 3 do G1 e 5 do G2 tiveram esse diagnóstico ($p= NS$). Apenas os pacientes com RASS entre -3 e +4 foram submetidos ao CAM-ICU para o diagnóstico de delirium.

6 DISCUSSÃO

A otimização da sedoanalgesia é primordial para uma evolução favorável do paciente crítico. Os α -2 agonistas clonidina e dexmedetomidina têm se mostrado drogas promissoras para este fim.

Neste estudo a avaliação das características clínicas e demográficas foi semelhante entre os grupos analisados. A idade média encontrada foi de 47,83 e 58,23 no G1 e no G2, respectivamente. Em trabalhos realizados com a dexmedetomidina, a idade média apontada foi em torno de 60 anos^{9, 11, 45, 50}. Nos estudos com a clonidina, a idade apontada variou de 60 a 70 anos, valores bastante superiores aos deste estudo^{35, 36, 51}. Embora a idade média do G1 tenha sido percentualmente inferior, ressalta-se que a escolha dos grupos ocorreu de forma aleatória. A gravidade dos casos, avaliada pelo escore APACHE II, foi similar entre os grupos, e semelhante aos estudos revisados^{9, 11, 35, 36, 45, 50, 51}.

Para a sedoanalgesia em UTI, a dose recomendada de clonidina varia de 0,4-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ^{29, 30, 52} e de dexmedetomidina varia de 0,8-1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ^{10, 45, 53}. Neste estudo foram utilizadas doses semelhantes. A literatura mundial mostra que a dexmedetomidina é uma droga que diminui a necessidade da administração de outros analgésicos. Em um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, que comparou a dexmedetomidina com o propofol para a sedação de 295 pacientes após cirurgia de revascularização miocárdica, foi demonstrado que o grupo medicado com dexmedetomidina necessitou menor quantidade de morfina (28% x 69%; $p < 0,001$)³⁹. Outro trabalho prospectivo e randomizado que comparou o nível de sedação e analgesia promovido pela dexmedetomidina com aquele promovido pelo propofol, em 20 pacientes críticos, demonstrou que o grupo que recebeu propofol necessitou 3 vezes mais analgesia com fentanil⁵⁰. Neste ensaio clínico, apesar de não haver significância estatística, a administração de analgesia com fentanil foi menor nos pacientes que receberam dexmedetomidina em comparação com aqueles que receberam clonidina, o que corrobora com os dados citados anteriormente.

No que concerne à segurança constatou-se que os fármacos analisados não causaram hipotensão ou bradicardia de tal forma que houvesse a necessidade da suspensão dos mesmos. Entretanto, foi observada uma tendência percentual de que a dexmedetomidina cause menos

hipotensão e bradicardia do que a clonidina. Tal fato pode ser explicado pelos aspectos farmacológicos desses α -2 agonistas, já que a dexmedetomidina é 8 vezes mais seletiva aos receptores α -2 do que a clonidina. Na literatura revisada, os resultados são variáveis a respeito da incidência de hipotensão e bradicardia causadas por esses fármacos ^{30, 35, 36}. Um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, que comparou a clonidina com placebo para a sedação de 80 pacientes submetidos à endarterectomia de carótida, sob anestesia regional, mostrou que esse fármaco induziu uma maior estabilidade hemodinâmica no perioperatório, com menor incidência de hipertensão e menor necessidade da administração de drogas anti-hipertensivas. Esses resultados foram atribuídos à supressão da resposta adrenérgica causada pela clonidina ³⁵. Outro trabalho, que comparou a administração da clonidina via oral com a de placebo, e avaliou a evolução de 190 pacientes submetidos à cirurgia, demonstrou que o grupo que recebeu placebo apresentou mais hipertensão, e que o grupo medicado com clonidina apresentou menor variabilidade da FC, menor incidência de isquemia perioperatória e menor repercussão hemodinâmica ³⁶.

Dois estudos semelhantes avaliaram a administração de 0.25, 0.5, 1 e 2 μ g/kg/h de dexmedetomidina em 37 voluntários saudáveis ^{54, 55}. Foi constatado pelos autores que os participantes do estudo apresentaram diminuição da PA, da FC e das catecolaminas plasmáticas, sendo esses resultados dose-dependentes. Venn e Grounds ⁵⁰, comparando a dexmedetomidina com o propofol, mostraram que não houve diferença em relação à PAM, porém os pacientes que receberam dexmedetomidina tiveram redução da FC. O Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam (SEDCOM) Study Group comparou a segurança e a efetividade da dexmedetomidina com a do midazolam para a sedação de pacientes internados em UTI ⁴⁵. Esse ensaio randomizado, prospectivo e duplo-cego foi realizado em 2009, e incluiu 68 centros de 5 países, no período de 2 anos, sendo estudados um total de 375 pacientes. Foi descrito que a incidência de bradicardia foi maior nos pacientes medicados com dexmedetomidina, em comparação com aqueles que receberam midazolam (42,2% vs 18,9%; $p < 0,001$). Foi também constatado que alguns pacientes do grupo da dexmedetomidina apresentaram FCs inferiores a 40 bpm e foram medicados com atropina. Foi apontada, em outros enfermos deste grupo, uma menor incidência de taquicardia e de hipertensão ⁴⁵. Tal fato é explicado pela ação da dexmedetomidina nos adrenoceptores. A ação, nos receptores α -2 A, leva à bradicardia e ao bloqueio das respostas autonômicas com diminuição da taquicardia. A ação nos receptores α -2 B gera um aumento da PA em pacientes que recebem doses mais elevadas da dexmedetomidina ²⁹. Neste estudo, ambas as

drogas causaram uma diminuição da FC em relação à hora inicial do protocolo. Entretanto, não houve repercussão hemodinâmica nos pacientes avaliados.

No presente trabalho, a dosagem do cortisol foi solicitada para a avaliação indireta da interferência dos fármacos analisados na reação imunológica dos pacientes críticos. Foi constatado que nos 2 grupos os pacientes apresentavam tanto no início do estudo quanto 24 horas após, altos níveis de cortisol. No estudo de Schneemilch *et al.* ³⁵ foi demonstrado que a clonidina causou diminuição dos níveis de cortisol em comparação com o grupo que recebeu placebo, o que sugere um efeito imunomodulador desse fármaco. Outro trabalho, que comparou a dexmedetomidina com o lorazepam, não demonstrou diferença entre os grupos no que diz respeito aos níveis de cortisol ¹¹.

No que concerne a evolução dos pacientes que participaram deste estudo, embora tenha sido constatada uma diferença percentual de óbito entre os grupos analisados (33,3% G1 vs 23% G2), esse número não deve ser valorizado pelo tamanho restrito da amostra. Ressalta-se que houve 3 óbitos no G1 e 4 no G2. Os dados relacionados à mortalidade com o uso dos α -2 agonistas variam. No trabalho de Wallace *et al.* ³⁶ foi comparada a administração de clonidina via oral com a de placebo, sendo avaliada a morbimortalidade pós-operatória de 190 pacientes em um seguimento de 2 anos. Foi demonstrado que os pacientes medicados com clonidina morreram menos (15% vs 29%; $p=0,035$). O trabalho intitulado The Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction (MENDS) Randomized Controlled Trial, publicado em 2007, comparou o efeito da sedação da dexmedetomidina com a do lorazepam na incidência de disfunção cerebral aguda em 106 pacientes sob VMI [10], e não demonstrou diferença entre os grupos no que concerne a avaliação da mortalidade em 28 dias de seguimento. Utilizando estes mesmo dados, foi realizado o priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled Trial (priori-MENDS) ¹¹, sendo comparado o efeito da dexmedetomidina com o do lorazepam no desfecho de pacientes com sepse e sem sepse. A mortalidade analisada no período de 28 dias foi menor nos pacientes com sepse, que foram medicados com dexmedetomidina (16% vs 41%; $p=0,03$). Nos pacientes sem sepse não houve diferença desse parâmetro. Esse resultado permite o questionamento de que essas drogas tenham uma ação diferente na imunidade inata e na fisiopatologia da inflamação. Acrescenta-se que a dexmedetomidina possui a propriedade de diminuir os efeitos deletérios da apoptose celular em estados inflamatórios, contribuindo para diminuição da mortalidade ⁵⁶. O SEDCOM Study Group não evidenciou diferença na mortalidade avaliada em 30 dias de seguimento ⁴⁵.

Quanto à análise da efetividade das drogas estudadas, ambas mantiveram os pacientes no nível de sedação adequado na maior parte do tempo de VMI. Entretanto, constatou-se que a dexmedetomidina promoveu um nível de sedação adequado por mais tempo que a clonidina. Resultados semelhantes são apontados em outros trabalhos ^{10, 56}. Riker *et al.* ⁵⁷ demonstraram maior tempo adequado de sedação com a administração da dexmedetomidina em relação à de midazolam. Resultados diferentes foram apontados no SEDCOM Study Group, que demonstrou semelhança na sedação causada pela dexmedetomidina em comparação com a gerada pelo midazolam ⁴⁵.

Um estudo comparativo da clonidina com placebo para a sedação do pós-operatório de 30 pacientes demonstrou que esse fármaco levou a um menor tempo de internação na UTI ⁵¹. Outros trabalhos, que compararam a administração da dexmedetomidina com a do lorazepam ou do midazolam, não apontaram diferença no que concerne ao tempo de internação na UTI ^{10, 11, 45}. Resultados semelhantes foram anotados neste estudo, cujo tempo de internação em UTI foi semelhante entre os 2 grupos.

Tem sido descrito na literatura que a dexmedetomidina diminui a incidência de delirium em pacientes críticos. Levando-se em consideração os aspectos farmacodinâmicos dos α -2 agonistas pode-se sugerir que a clonidina tenha efeitos semelhantes. Maldonado *et al.* ⁵⁸ descreveram uma significativa redução na incidência de delirium associado ao uso de dexmedetomidina. Nesse estudo, 8% dos pacientes sedados com essa droga desenvolveram essa disfunção cerebral aguda, enquanto 50% dos pacientes sedados com midazolam e 50% com propofol desenvolveram delirium. Outro trabalho ⁹, demonstrou que os pacientes sedados com dexmedetomidina ficaram menos dias em coma e mais dias em estado neurológico normal (sem coma ou delirium) do que os sedados com lorazepam. No MENDS Randomized Controlled Trial ¹⁰, foi apontado que nos pacientes sob VMI, o uso da dexmedetomidina resultou em mais dias sem delirium ou coma quando comparado aos que receberam lorazepam. O priori-MENDS ¹¹, apresentou os mesmos resultados. No SEDCOM Study Group ⁴⁵ os pacientes que receberam dexmedetomidina ficaram menos tempo sob VMI e apresentaram menos delirium. Em outro estudo, a incidência de delirium foi similar entre o grupo placebo e o grupo que recebeu clonidina. Porém, o grupo tratado com clonidina apresentou quadros de delirium por menos tempo e menos graves, assim como permaneceram menos tempo internados na UTI ⁵¹. O desenvolvimento de quadros de delirium foi similar entre a dexmedetomidina e a clonidina neste trabalho.

Os α -2 agonistas inibem o sistema nervoso simpático e ativam o parassimpático,

agindo em inúmeros locais de ação, o que explica o papel diversificado dessas drogas nos diversos sistemas orgânicos: sedação, analgesia, diminuição de delirium, manutenção do drive respiratório, desmame de ventilação mecânica, início de ventilação não invasiva, redução do consumo de O₂, função renal preservada, preservação do baroreflexo e das respostas hemodinâmicas. Essas características sugerem que tais drogas sejam uma boa opção para a sedoanalgesia do paciente crítico. Embora existam poucos trabalhos com o uso da clonidina para esse fim, esse fármaco é amplamente utilizado em países europeus^{59,60}. Um dos motivos de existirem poucos trabalhos norte-americanos com a clonidina, é o de que esse fármaco não tem padronização para administração endovenosa nesse país. É importante ressaltar que a clonidina é uma medicação com baixo custo financeiro, o que pode ser um fator positivo para sua utilização.

Os resultados deste trabalho permitem a inferência de que os α -2agonistas são seguros e eficientes para a sedoanalgesia do paciente submetido à ventilação mecânica. Embora seja conhecido que a dexmedetomidina tenha maior efeito α -2, e portanto seja um sedoanalgésico mais potente que a clonidina, ambos os fármacos podem ser utilizados para a co-sedoanalgesia do paciente crítico.

Pode-se apontar como principal limitação deste estudo o fato de que o número de pacientes analisados é pequeno o que pode gerar um viés nas interpretações estatísticas. Outro fato que merece destaque é o de que os quadros de delirium devem ser investigados continuamente e neste estudo somente foram observados em 2 momentos, o que pode ter levado a confusão diagnóstica.

Sugere-se que sejam realizados mais estudos, com um número maior de pacientes, para que conclusões definitivas possam ser tomadas.

7 CONCLUSÃO

A dexmedetomidina causou menos hipotensão e bradicardia do que a clonidina.

Não houve repercussão hemodinâmica com a administração de ambas as drogas.

O nível de sedação adequado foi alcançado na maior parte do tempo de VMI com a administração dos 2 sedoanalgésicos estudados.

A dexmedetomidina promoveu um nível de sedação ideal por tempo superior ao da clonidina.

Os níveis de cortisol e o desenvolvimento de quadros de delirium foi similar entre os grupos estudados.

Portanto, neste ensaio clínico, tanto a clonidina quanto a dexmedetomidina, mostraram-se drogas seguras e efetivas para a sedoanalgesia do paciente crítico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobi, J., et al., Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Critical Care Medicine*, 2002. 30(1): p. 119-141.
2. Kollef, M.H., et al., The Use of Continuous IV Sedation Is Associated With Prolongation of Mechanical Ventilation. *Chest*, 1998. 114(2): p. 541-548.
3. Marcantonio, E.R., et al., The Relationship of Postoperative Delirium With Psychoactive Medications. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1994. 272(19): p. 1518-1522.
4. Dubois, M.-J., et al., Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Medicine*, 2001(8): p. 1297-1304.
5. Pandharipande, P., et al., Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology*, 2006. 104(1): p. 21-26.
6. Pandharipande, P., et al., Prevalence and Risk Factors for Development of Delirium in Surgical and Trauma Intensive Care Unit Patients. *The Journal of Trauma*, 2008. 65(1): p. 34-41 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d.
7. Ostermann, M.E., et al., Sedation in the Intensive Care Unit. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2000. 283(11): p. 1451-1459.
8. Moritz RD, G.R., O uso de analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares nas UTIs brasileiras. *Rev Bras Terap Intens*, 1999. 11: p. 139-45.
9. Pandharipande, P., Pun, B., Herr, D., Girard, T., Miller, R., Thompson, J., Shintani, A., Maze, M., Bernard, G., Ely, E. , Double blind randomized controlled trial comparing dexmedetomidine vs. lorazepam to reduce duration of delirium and coma in mechanically ventilated (MV) patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007. 175: p. A508.
10. Pandharipande, P.P., et al., Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA: The Journal*

of the American Medical Association, 2007. 298(22): p. 2644-2653.

11. Pandharipande, P., et al., Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Critical Care*, 2010. 14(2): p. R38.
12. Ely, E., et al., The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Medicine*, 2001(12): p. 1892-1900.
13. Ely, E.W., et al., Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2004. 291(14): p. 1753-1762.
14. Lin, S.-M., et al., The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients *. *Critical Care Medicine*, 2004. 32(11): p. 2254-2259 10.1097/01.CCM.0000145587.16421.BB.
15. Ouimet, S., et al., Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Medicine*, 2007(1): p. 66-73.
16. Moritz RD, D.D., Agentes utilizados para sedação em terapia intensiva. *Rev BrasTerap Inten*, 1998. 10:3: p. 129-37.
17. Kress JP, P.A., O'Connor MF, Hall JB, Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Méd.*, 2000. 342: p. 1471-7.
18. Ramsay M, S.T., Simpson ER, Goodwin R., Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ*, 1974. 2: p. 656-65.
19. Sessler, C.N., et al., The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002. 166(10): p. 1338-1344.
20. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999. 156: p. 1-20.
21. JLG, A., *Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva: Sedação, Analgesia e Bloqueio Neuromuscular em UTI*. São Paulo, Atheneu, 1996.
22. Ernest, D. and C. French, Propofol infusion syndrome--report of an adult fatality. *Anaesthesia and intensive care*, 2003. 31(3): p. 316-9.
23. Kang, T., Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother*, 2002. 36(9): p. 1453-1456.
24. Vasile, B., et al., The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Medicine*, 2003. 29(9): p. 1417-1425.
25. Cremer, O.L., et al., Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *The Lancet*, 2001. 357(9250): p. 117-118.

26. Maze, M. and W. Tranquilli, Alpha-2 Adrenoceptor Agonists: Defining the Role in Clinical Anesthesia. *Anesthesiology*, 1991. 74(3): p. 581-605.
27. Tryba M, K.P., Critical care pharmacotherapy. A review. *Drugs*, 1993. 54: p. 338-52.
28. Chamorro C, R.M., Estechea MA, Rubio JJ. , Sedación en cuidados intensivos. Nuevos fármacos para nuevas tendencias. *Med Intensiva*, 1994. 18: p. 164-72.
29. Pichot, C., M. Ghignone, and L. Quintin, Dexmedetomidine and Clonidine: From Second-to-First-Line Sedative Agents in the Critical Care Setting? *Journal of Intensive Care Medicine*, 2011.
30. C Gregoretti, B.M., P Pelosi, P Navalesi, Clonidine in Perioperative Medicine and Intensive Care Unit: More Than An Anti-Hypertensive Drug. *Current Drug Targets*, 2009. 10: p. 799-814.
31. Kienbaum, P.H., T. Michel, MC. Scherbaum, N. Gastpar, M. Peters, J., Sympathetic neural activation evoked by mu-receptor blockade in patients addicted to opioids is abolished by intravenous clonidine. *Anesthesiology*, 2002. 96(2): p. 346-51.
32. Chamorro C, B.J., Luna R, e cols, Alfa-2 agonists to smooth ineffective sedation in ICU patients. The 7 th World Congress of Intensive & Critical Care Medicine, 1997. June 29-July 3: p. 183.
33. Liatsi, D., et al., Respiratory, metabolic and hemodynamic effects of clonidine in ventilated patients presenting with withdrawal syndrome. *Intensive Care Medicine*, 2009. 35(2): p. 275-281.
34. Venn, R.M., et al., Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*, 1999. 54(12): p. 1136-1142.
35. Schneemilch, C.E., et al., Clonidine Decreases Stress Response in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy Under Regional Anesthesia: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia*, 2006. 103(2): p. 297-302.
36. Wallace, A.W., et al., Effect of Clonidine on Cardiovascular Morbidity and Mortality after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 2004. 101(2): p. 284-293.
37. Moritz, R.D., Alfa 2 agonistas: Uma nova opção para a sedação e analgesia em UTI? *Rev Bras Terap Intens*, 2000. 12: p. 1773-81.
38. Moritz, R.D., Sedação e Analgesia dos pacientes internados em UTI. Milton Caldeira F, Glauco Westphal. (Org.). *Manual Prático de Medicina Intensiva*. 1ed. São Paulo, 2004. 1: p. 63-64.
39. Herr, D.L., S.T.J. Sum-Ping, and M. England, ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2003. 17(5): p. 576-584.

40. Triltsch, A.E., et al., Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study*. *Critical Care Medicine*, 2002. 30(5): p. 1007-1014.
41. Moritz, R.D., Klein, A.L. . Dexmedetomidina para sedação de pacientes sob desmame da ventilação mecânica em Unidade de Terapia Intensiva. *Rev BrasTerap Inten.*, 2003. 15(2): p. 64-69.
42. Bachand, R., Cholz, J., Panaud, M., e cols. , The effects of dexmedetomidine in patients in the intensive care setting. *Intensive Care Med*, 1999. 25 supl:S160.
43. Martin, E., Lehot, JJ., Manikis, P., e cols. , Dexmedetomidine: a novel agent for patients in the intensive care setting. *Intensive Care Med*, 1999. 25 supl:S160.
44. Ramsay, G., Treacher, D., German, P., e cols. , Effects of dexmedetomidione on patient response in an intensive care setting. *Intensive Care Med*, 1999. 25 supl:S160.
45. Riker, R.R., et al., Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2009. 301(5): p. 489-499.
46. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. Fourth Edition, text revision.
47. Inouye, S.K. and P.A. Charpentier, Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Elderly Persons. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1996. 275(11): p. 852-857.
48. Ely, E., Inouye, SK., Bernard, GR., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., et al., Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001. 286: p. 2703-2710.
49. Ely, E.W., et al., Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine*, 2001. 29(7): p. 1370-1379.
50. Venn, R.M. and R.M. Grounds, Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions†. *British Journal of Anaesthesia*, 2001. 87(5): p. 684-690.
51. Rubino, A.S., et al., Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interact CardioVasc Thorac Surg*, 2010. 10(1): p. 58-62.
52. Sauder P, A.M., Cambonie G, et al. , Sedation and analgesia in intensive care. *French Crit Care Soc. AnnFrAnesthReanim.* , 2008. 27: p. 541-551.
53. Venn RM, N.P., Grounds RM. , A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. . *Intensive Care*

Med., 2003. 29: p. 201-207.

54. Bloor, B.C., et al., Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Humans: II. Hemodynamic Changes. *Anesthesiology*, 1992. 77(6): p. 1134-1142.
55. Belleville, J.P., et al., Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Humans: I. Sedation, Ventilation, and Metabolic Rate. *Anesthesiology*, 1992. 77(6): p. 1125-1133.
56. Qiao, H., et al., Sedation improves early outcome in severely septic Sprague Dawley rats. *Critical Care*, 2009. 13(4): p. R136.
57. Riker RR., R.M., Prielipp RC., Jordan V., Long-term dexmedetomidine infusions for ICU sedation: a pilot study. *Anesthesiology*, 2001. 95: p. A383.
58. Maldonado, J., van der Starre, PJ., Wysong, A. , Post-operative sedation and the incidence of ICU delirium in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2003. 99: p. A465.
59. Martin, J., et al., Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Critical Care*, 2004. 9(2): p. 1-7.
60. Tonner, P.H., et al., Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2003. 16(2): p. 113-121.

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

APÊNDICE

Table 3**Ramsay scale**

Level Characteristics

1	Patient awake, anxious, agitated, or restless
2	Patient awake, cooperative, orientated and tranquil
3	Patient drowsy, with response to commands
4	Patient asleep, brisk response to glabella tap or loud auditory stimulus
5	Patient asleep, sluggish response to stimulus
6	Patient has no response to firm nail-bed pressure or other noxious stimuli

Carrasco *Critical Care* 2000 **4**:217 doi:10.1186/cc697

TABLE 1. RICHMOND AGITATION–SEDATION SCALE

Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative or violent; immediate danger to staff
+3	Very agitation	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s) or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement or patient–ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
–1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (more than 10 seconds) awakening, with eye contact, to voice
–2	Light sedation	Briefly (less than 10 seconds) awakens with eye contact to voice
–3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
–4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
–5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

Procedure

1. Observe patient. Is patient alert and calm (score 0)?
Does patient have behavior that is consistent with restlessness or agitation (score +1 to +4 using the criteria listed above, under DESCRIPTION)?
2. If patient is not alert, in a loud speaking voice state patient's name and direct patient to open eyes and look at speaker. Repeat once if necessary. Can prompt patient to continue looking at speaker.
Patient has eye opening and eye contact, which is sustained for more than 10 seconds (score –1).
Patient has eye opening and eye contact, but this is not sustained for 10 seconds (score –2).
Patient has any movement in response to voice, excluding eye contact (score –3).
3. If patient does not respond to voice, physically stimulate patient by shaking shoulder and then rubbing sternum if there is no response to shaking shoulder.
Patient has any movement to physical stimulation (score –4).
Patient has no response to voice or physical stimulation (score –5).

Table 1. The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)

Features and Descriptions	Absent	Present
I. Acute onset or fluctuating course*		
<p>A. Is there evidence of an acute change in mental status from the baseline?</p> <p>B. Or, did the (abnormal) behavior fluctuate during the past 24 hours, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity as evidenced by fluctuations on the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) or the Glasgow Coma Scale?</p>		
II. Inattention†		
<p>Did the patient have difficulty focusing attention as evidenced by a score of less than 8 correct answers on either the visual or auditory components of the Attention Screening Examination (ASE)?</p>		
III. Disorganized thinking		
<p>Is there evidence of disorganized or incoherent thinking as evidenced by incorrect answers to 3 or more of the 4 questions and inability to follow the commands?</p> <p>Questions</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Will a stone float on water? 2. Are there fish in the sea? 3. Does 1 pound weigh more than 2 pounds? 4. Can you use a hammer to pound a nail? <p>Commands</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Are you having unclear thinking? 2. Hold up this many fingers. (Examiner holds 2 fingers in front of the patient.) 3. Now do the same thing with the other hand (without holding the 2 fingers in front of the patient). <p>(If the patient is already extubated from the ventilator, determine whether the patient's thinking is disorganized or incoherent, such as rambling or irrelevant conversation, unclear or illogical flow of ideas, or unpredictable switching from subject to subject.)</p>		
IV. Altered level of consciousness		
<p>Is the patient's level of consciousness anything other than alert, such as being vigilant or lethargic or in a stupor, or coma?</p> <p>Alert: spontaneously fully aware of environment and interacts appropriately</p> <p>Vigilant: hyperalert</p> <p>Lethargic: drowsy but easily aroused, unaware of some elements in the environment or not spontaneously interacting with the interviewer; becomes fully aware and appropriately interactive when prodded minimally</p> <p>Stupor: difficult to arouse, unaware of some or all elements in the environment or not spontaneously interacting with the interviewer; becomes incompletely aware when prodded strongly; can be aroused only by vigorous and repeated stimuli and as soon as the stimulus ceases, stuporous subject lapses back into unresponsive state</p> <p>Coma: unarousable, unaware of all elements in the environment with no spontaneous interaction or awareness of the interviewer so that the interview is impossible even with maximal prodding</p>		
Overall CAM-ICU Assessment (Features 1 and 2 and either Feature 3 or 4): Yes___ No___		

*The scores included in the 10-point RASS range from a high of 4 (combative) to a low of -5 (deeply comatose and unresponsive). Under the RASS system, patients who were spontaneously alert, calm, and not agitated were scored at 0 (neutral zone). Anxious or agitated patients received a range of scores depending on their level of anxiety: 1 for anxious, 2 for agitated (fighting ventilator), 3 for very agitated (pulling on or removing catheters), or 4 for combative (violent and a danger to staff). The scores -1 to -5 were assigned for patients with varying degrees of sedation based on their ability to maintain eye contact: -1 for more than 10 seconds, -2 for less than 10 seconds, and -3 for eye opening but no eye contact. If physical stimulation was required, then the patients were scored as either -4 for eye opening or movement with physical or painful stimulation or -5 for no response to physical or painful stimulation. The RASS has excellent interrater reliability and intraclass correlation coefficients of 0.95 and 0.97, respectively, and has been validated against visual analog scale and geropsychiatric diagnoses in 2 ICU studies.^{37,38}

†In completing the visual ASE, the patients were shown 5 simple pictures (previously published³⁴) at 3-second intervals and asked to remember them. They were then immediately shown 10 subsequent pictures and asked to nod "yes" or "no" to indicate whether they had or had not just seen each of the pictures. Since 5 pictures had been shown to them already, for which the correct response was to nod "yes," and 5 others were new, for which the correct response was to shake their heads "no," patients scored perfectly if they achieved 10 correct responses. Scoring accounted for either errors of omission (indicating "no" for a previously shown picture) or for errors of commission (indicating "yes" for a picture not previously shown). In completing the auditory ASE, patients were asked to squeeze the rater's hand whenever they heard the letter A during the recitation of a series of 10 letters. The rater then read 10 letters from the following list in a normal tone at a rate of 1 letter per second: S, A, H, E, V, A, A, R, A, T. A scoring method similar to that of the visual ASE was used for the auditory ASE testing.

This table may be reproduced without permission for clinical use only (Ely EW et al. *JAMA*. 2001;286:2707-2710).

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____