

Giorgio Pretto

Avaliação dos efeitos psíquicos, hemodinâmicos e da qualidade da analgesia, relacionados ao uso combinado de clonidina, S+ cetamina e midazolam durante a realização de curativos ou debridamentos cirúrgicos em pacientes grandes queimados. Estudo randomizado, duplo cego e placebo-controlado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientador: Eliezer Silva

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pretto, Giorgio

Avaliação dos efeitos psíquicos, hemodinâmicos e da qualidade da analgesia, relacionados ao uso combinado de clonidina, S+ cetamina e midazolam durante a realização de curativos ou debridamentos cirúrgicos em pacientes grandes queimados. Estudo randomizado, duplo cego e placebo-controlado / Giorgio Pretto. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.
Orientador: Eliezer Silva.

Descritores: 1.Anestesia 2.Ketamina 3.Clonidina 4.Queimaduras
5.Sintomas psíquicos 6.Hemodinâmica 7.Analgesia 8.Ensaio clínico
controlado aleatório 9.Agonistas alfa-adrenérgicos 10.Desbridamento

USP/FM/DBD-189/14

Dedicatória

A minha querida esposa Josie, pelo seu amor incondicional e sua compreensão da necessidade de dividir nosso pequeno tempo juntos com minha vida acadêmica e científica. Por sempre ter me apoiado e possibilitado a tranquilidade necessária para realizar todos os meus estudos e minhas atividades, pois compartilha minhas ideias sobre a importância do conhecimento como fator transformador pessoal e social.

Aos meus pais Ilson e Elaine, que sempre me incentivaram na busca incessante pelo conhecimento e pela excelência na minha atividade profissional.

Agradecimentos

Aos pacientes que colaboraram com este estudo mesmo após um trauma intenso e complexo como a queimadura grave.

Ao Dr. Glauco, por ter me orientado não só na tese, mas em vários aspectos da minha formação e me incentivado a buscar a pesquisa científica mesmo quando eu tinha outras prioridades.

Ao Dr. Eliezer, por ter aceitado o desafio de continuar um trabalho em andamento e por ter me ajudado a finalizá-lo apesar de não ter participado do delineamento do estudo.

Ao Dr. Poli (*in memoriam*), por ter aceitado ser meu orientador e acreditado no meu projeto e, apesar de seus problemas de saúde, não ter abandonado o trabalho e mantido sempre postura e humor admiráveis.

Aos funcionários da disciplina de Clínica Cirúrgica, por terem me ajudado a cumprir todos os requisitos necessários da instituição, antes e após o falecimento do Dr. Poli.

Aos funcionários da disciplina de Anestesiologia, por terem me ajudado na transferência de área, apesar da distância.

Normatização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	15
1.1 Efeitos cardiovasculares da queimadura	15
1.2 Efeitos respiratórios da queimadura	17
1.3 Excisão precoce das áreas necróticas e enxertia	18
1.4 Outras alterações fisiopatológicas da queimadura	21
1.5 Cetamina	23
1.6 Clonidina	26
1.7 Cetamina em queimados	28
2. Objetivo	30
3. Casuística e método	31
3.1 Estudo Preliminar e piloto	31
3.2 Tipo de estudo	33
3.3 Local	33
3.4 Sujeitos	33
3.5 Critérios de inclusão:	34
3.6 Critérios de exclusão:	36
3.7 Realização do procedimento	37
3.8 Registros das avaliações	40
3.9 Cálculo da amostra	43
3.10 Randomização	44
3.11 Método estatístico	45
4. Resultados	47
5. Discussão	62
6. Conclusões	72
Referências	73
Anexos	75
Apêndices	

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

°C	Graus Centígrados
μ	receptor opióides Mi
ACP	Analgesia controlada pelo paciente
AMB	Associação Médica Brasileira
AMP	Adenosina monofosfato
ASA	American Society of Anesthesiology
bpm	Batidas por minuto
CAPPESQ	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CFM	Conselho Federal de Medicina
cGMP	Guanosina monofosfato cíclica
CTQ	Centro de tratamento de queimados
D	Direita
E	Esquerda.
EVA	Escala visual analógica
FC	Frequência cardíaca
G	Grupo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HMSJ	Hospital Municipal São José
IMC	Índice de Massa Corpórea
IV	Intravenoso
kg	Quilograma
L	Litros
LSD-25	Ácido lisérgico
m ²	Metros quadrados
mcg	Micrograma
min	Minutos
mg	Miligrama
mmHg	Milímetros de mercúrio
NMDA	N-metil-D-aspartato

NO	Óxido nítrico
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
SC	Santa Catarina
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SNC	Sistema nervoso central
SQC	Superfície corporal queimada
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
UTI	Unidade de terapia intensiva
α	alfa

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Definições de grande queimado – Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina (AMB-CFM)	34
Tabela 2- Determinação da gravidade da queimadura - Índice de Garcés	35
Tabela 3- Determinação da superfície corporal queimada - Lund-Browder.....	37
Tabela 4- Características Clínicas, Demográficas e de Internação dos pacientes.....	48
Tabela 5– Número de procedimentos cirúrgicos anteriores	49
Tabela 6- Número de doses complementares de S+cetamina e clonidina	49
Tabela 7– Variáveis de efeitos psíquicos após 30 minutos na SRPA	50
Tabela 8– Variáveis de efeitos psíquicos após 2 horas na SRPA.....	51
Tabela 9– Comparação das variáveis de efeitos psíquicos do Grupo Placebo, entre 30 minutos e 2 horas na SRPA	52
Tabela 10– Comparação das variáveis de efeitos psíquicos do Grupo Clonidina, entre 30 minutos e 2 horas na SRPA	53
Tabela 11– Comparação dos Deltas e Razões hemodinâmicas	54
Tabela 12– Ocorrência de delírio após procedimento cirúrgico na SRPA	59
Tabela 13- Número de doses de morfina na SRPA.....	59
Tabela 14- Número de doses de morfina nas 24 horas após alta da SRPA	59
Tabela 15- Características relacionadas a analgesia dos pacientes	60
Tabela 16- Características relacionadas a analgesia somente dos pacientes que necessitaram de morfina de resgate	60
Tabela 17– Relato de sonhos como agradáveis ou desagradáveis durante o procedimento....	61
Tabela 18– Relato de sonhos como agradáveis ou desagradáveis na primeira noite	61

Lista de Figuras

Figura 1 - Escala visual analógica utilizada para avaliação dos efeitos psíquicos.....	41
Figura 2 - Diagrama de fluxo do estudo.....	47

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Pressões arteriais médias (PAM) em relação ao tempo no estudo piloto	32
Gráfico 2 – Comparação das pressões arteriais sistólicas (PAS) em relação ao tempo.....	55
Gráfico 3– Comparação das pressões arteriais diastólicas (PAD) em relação ao tempo	56
Gráfico 4– Comparação das pressões arteriais médias (PAM) em relação ao tempo	57
Gráfico 5 – Comparação das frequências cardíacas em relação ao tempo	58

Resumo

Pretto, G. Avaliação dos efeitos psíquicos, hemodinâmicos e da qualidade da analgesia, relacionados ao uso combinado de clonidina, S+ cetamina e midazolam durante a realização de curativos ou debridamentos cirúrgicos em pacientes grandes queimados. Estudo randomizado, duplo cego e placebo-controlado [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2014.

INTRODUÇÃO: A clonidina é um agonista seletivo do receptor adrenérgico alfa2 com propriedades sedativas, analgésicas e possibilita a redução do consumo de outros anestésicos. Suas ações podem mitigar o impacto hemodinâmico e psíquico da S+ Cetamina. Os grandes queimados são de difícil manejo e ainda não existe uma técnica anestésica padrão para estes pacientes, sendo a cetamina amplamente utilizada nestes pacientes em regimes muito variados, apresentando várias vantagens. Os objetivos do estudo foram avaliar os efeitos hemodinâmicos e psíquicos da interação da clonidina e da S+ cetamina e propor uma técnica anestésica para grandes queimados. **MÉTODOS:** O estudo foi prospectivo, duplo encoberto, aleatório e placebo controlado, planejado para 48 pacientes adultos grandes queimados, estado físico ASA II ou III, que foram agendados para trocas de curativos ou debridamentos cirúrgicos. Para a anestesia foi usado midazolam 0,07mg/kg e duas doses de 1 mg/kg de S+ cetamina. No Grupo Clonidina foi usada a dose de 2 mcg/kg e soro fisiológico no Grupo Placebo. Foram avaliadas as alterações hemodinâmicas durante o intra-operatório. Durante as duas primeiras horas foram avaliadas detalhadamente as alterações psíquicas utilizando 13 variáveis, o retorno da consciência, a analgesia e a ocorrência de complicações. Após 24 horas foram avaliadas a analgesia, a ocorrência de sonhos e delírios. **RESULTADOS:** O Grupo Clonidina apresentou redução estatisticamente significativa nas pressões arteriais durante o procedimento. Dentre as 13 variáveis psíquicas analisadas, 5 foram menores com significância estatística no Grupo Clonidina durante a avaliação de 30 minutos, incluindo Corpo, Arredores, Pensamento, Sonolento e Ansioso. Na avaliação de duas horas, apenas a variável Ansioso teve redução estatisticamente significativa no Grupo Clonidina. A frequência cardíaca, a ocorrência de delírio e sonhos e a analgesia pós-operatória foram similares nos dois grupos. Não houve diferença entre os grupos na ocorrência de complicações. **CONCLUSÃO:** O uso de Clonidina

em anestesia para pacientes grandes queimados, com S+ cetamina e midazolam reduz as pressões arteriais durante o procedimento e os efeitos psíquicos, sem aumentar a ocorrência de complicações.

Descritores: Anestesia; Ketamina; Clonidina; Queimaduras; Sintomas Psíquicos; Hemodinâmica; Analgesia; Ensaio Clínico Controlado Aleatório; Agonista Adrenérgico Alfa; Desbridamento;

Summary

Pretto, G. Clonidine for reduction of hemodynamic and psychic effects of S+ ketamine anesthesia for dressing changes in patients with major burns, a RCT. [thesis]. São Paulo. “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2014.

Abstract: Clonidine is a selective alpha₂-adrenoceptor agonist with sedative, analgesic and anesthetic sparing properties. Because of its sympathoinhibitory activity, it may reduce the hemodynamic and psychic effects of S+ ketamine and improve analgesia. The ketamine is commonly used in burned patients worldwide. The objectives of this study were to evaluate the interactions between clonidine and ketamine in hemodynamic and psychic effects and also to propose an anesthetic technique for major burned patients. **Method:** A prospective, double-blind, placebo controlled study designed for 48 patients with major burns, aged 18-60 years, physical status ASA II or III, that were scheduled for dressing changes and wound debridements. For the anesthesia was used midazolam 0,07mg/kg, two doses of S+ ketamine 1 mg/kg, placebo or clonidine 2mcg/kg. Intraoperative hemodynamic alterations over time were assessed. During the first two hours after the procedures were evaluated, psychic effects in detail using 13 variables, the return of conscience, analgesia, dreaming and delirium and after 24 hours, analgesia, dreaming and delirium. **Results:** The Clonidine Group had low arterial pressure during the procedure. At the 30 minute evaluation of the psychic variables 5 out of 13 were lower in the Clonidine Group with statistically significance, these being Body, Surroundings, Thoughts, Drowsy and Anxious. At the 2 hour evaluation only the Anxious variable was lower in the Clonidine Group with statistically significance. Cardiac frequency, postoperative analgesia, occurrence of delirium and dreaming weren't different between both groups. There wasn't any difference in complication rates between both groups. **Conclusion:** We concluded that the use of Clonidine in S+ ketamine plus midazolam anesthesia in patients with major burns reduces the arterial pressures and the postoperative psychic effects, without increasing the complications.

DESCRIPTORS: Anesthesia; Ketamine; Clonidine; Burns; Psychic Symptoms; Hemodynamics; Analgesia; Randomized Controlled Trial; Adrenergic alpha-agonists; Debridement;

1. Introdução

Pacientes grandes queimados apresentam alterações fisiopatológicas únicas e extremamente importantes durante o manejo das lesões e das intercorrências associadas à evolução natural da queimadura (1).

Após a queimadura ocorre a liberação de mediadores inflamatórios pela região lesada, que contribuem para a formação de edema no local. Os mediadores incluem espécies reativas de oxigênio, metabólitos do ácido aracdônico e proteínas do complemento. Em pequenas queimaduras, a inflamação é um processo limitado ao local lesado. Em grandes queimaduras, os tecidos acometidos liberam grandes quantidades de mediadores, resultando em resposta sistêmica, caracterizada por hipermetabolismo, supressão da imunidade e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). As citocinas parecem ser os mediadores primários após grandes queimaduras. Endotoxinas são usualmente detectadas após vários dias do trauma inicial, mesmo na ausência de infecção, sendo a concentração plasmática das endotoxinas proporcionais ao tamanho da área queimada e preditor do desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos e morte. Elevação do óxido nítrico pode contribuir para as alterações hemodinâmicas e imunológicas após a queimadura (1, 2).

A excisão precoce das feridas queimadas e retirada dos tecidos desvitalizados é essencial para redução da liberação de mediadores inflamatórios e deve ser iniciada logo após estabilização inicial do paciente. Esses complexos procedimentos subsequentes ao trauma agudo, com o paciente ainda sofrendo as alterações fisiopatológicas da queimadura, não devem ser adiados. Também é fundamental a remoção de qualquer tecido que evolua posteriormente para desvitalização no decorrer da internação. As escarotomias e debridamentos das lesões associados a enxertos precoces melhoram consideravelmente o prognóstico dos pacientes (3).

Tentativas experimentais de modulação da produção ou bloqueio dos efeitos dos mediadores inflamatórios não têm alcançado sucesso. Este insucesso poderia ser explicado pela multiplicidade de mediadores com efeitos em cascata que dificultam o desenvolvimento de uma medicação única para diminuir a resposta inflamatória (1, 2).

1.1 Efeitos cardiovasculares da queimadura

O termo “choque do queimado” foi criado para descrever a hipovolemia que ocorre imediatamente após a queimadura de grandes proporções. Ocorre primariamente pela alteração da permeabilidade vascular, não somente nos tecidos queimados, mas também em tecidos normais. As alterações são decorrentes dos mediadores inflamatórios circulantes em todo o organismo e resultam em vazamento de líquido rico em proteínas do compartimento intravascular para o compartimento intersticial. Outros mecanismos contribuem para o fluxo de fluido para o interstício: o aumento da pressão hidrostática intravascular, a diminuição da pressão hidrostática intersticial e o aumento da pressão osmótica intersticial. Além disso, reduções da atividade da adenosina-trifosfatase celular nas queimaduras graves causam acúmulo de sódio e água intracelular e, posteriormente, piora da depleção do volume intravascular (1, 2).

Entre 12 e 24 horas após a lesão térmica ocorre importante edema tecidual com sequestro de líquidos no interstício tanto na área queimada quanto nos tecidos íntegros. Apesar de a permeabilidade vascular alterar-se por menos de 24 horas nos tecidos não lesados, nas regiões queimadas pode permanecer aumentada por mais de 72 horas (1, 2).

A redução do débito cardíaco provocada pela hipovolemia pode ser agravada pelo comprometimento da contratilidade miocárdica, causada por fatores humorais circulantes, redução da resposta a catecolaminas endógenas e diminuição do fluxo sanguíneo coronariano. Entre os fatores que alteram a contratilidade estão o fator de necrose tumoral, radicais livres de oxigênio, endotelina-1 e várias interleucinas. A resposta a catecolaminas, tanto endógenas quanto exógenas, pode ser atenuada após grandes queimaduras em razão da diminuição da afinidade pelos receptores adrenérgicos. A redução do fluxo sanguíneo coronariano após a queimadura pode contribuir para a depressão da contratilidade cardíaca e a magnitude da depressão cardíaca é maior em pacientes idosos (1, 2).

O comprometimento do débito cardíaco está diretamente relacionado à mortalidade. Observa-se que aqueles que não sobrevivem tendem a apresentar maior comprometimento do débito cardíaco, resistência vascular sistêmica mais elevada, acidose metabólica mais intensa e menor consumo de oxigênio (1).

Após ressuscitação volêmica nas primeiras 24-48 horas do trauma inicial, os mediadores inflamatórios e as citocinas liberadas mudam a resposta cardiovascular, que passa a se apresentar como resposta inflamatória sistêmica clássica, com aumento do débito cardíaco, redução da resistência vascular sistêmica e grande aumento na demanda metabólica. Estas

alterações hemodinâmicas são semelhantes às observadas na sepse e são conhecida como o “choque bimodal do grande queimado” (2).

Pequena porcentagem de pacientes não responderá à ressuscitação volêmica convencional. Esses pacientes frequentemente têm queimaduras grandes, profundas, estão em extremos etários, têm lesão por inalação ou doenças graves coexistentes.

1.2 Efeitos respiratórios da queimadura

As lesões de via aérea superior e inferior acrescentam gravidade ao quadro clínico e várias complicações potencialmente graves. As lesões da via respiratória ocorrem por inalação de ar superaquecido, vapor ou substâncias tóxicas encontradas na fumaça. Rápidas exposições da epiglote ou laringe ao ar superaquecido ou vapor produzem importante edema e obstrução da via aérea de rápida evolução, principalmente nas primeiras 24 horas. Produtos químicos produzidos na combustão, como amônia, dióxido de enxofre e dióxido de nitrogênio dissolvem-se na mucosa respiratória formando ácidos e outras substâncias irritantes. Mesmo pacientes com lesões leves de via aérea estão em risco de desenvolver obstrução respiratória progressiva conforme o edema tecidual for ocorrendo (4).

Estridor é o sinal clássico de obstrução respiratória. Se for grave, o paciente pode apresentar dispnéia, com uso da musculatura acessória e buscando a posição sentada. Rouquidão e disfagia são comuns, sendo menos frequentes escarro carbonizado e edema na orofaringe. Em vários centros de tratamento de queimados a avaliação com fibrobroncoscopia é o método diagnóstico padrão para lesão por inalação de fumaça. Os pacientes que apresentarem queimaduras na face e no tórax devem ter altos índices de suspeição para queimadura de via aérea, mas a ausência delas não deve excluir a preocupação com a lesão de via aérea nem retardar o diagnóstico, e a definição da necessidade de uma via aérea invasiva e definitiva não deve ser adiada, pelo risco de transformação de um procedimento eletivo em uma emergência. A demora em definir uma via aérea invasiva pode acrescentar dificuldades técnicas ao procedimento, decorrentes do edema progressivo da mucosa (4).

A lesão por inalação de fumaça é resultado dos efeitos tóxicos em toda a árvore respiratória. Os produtos da combustão combinados com a água da trato respiratório produzem ácidos e bases fortes, que causam edema, ulceração da mucosa e broncoespasmo. Alguns gases da combustão penetram mais profundamente nas vias respiratórias terminais e causam danos

na membrana alveolar, redução da produção de surfactante e prejuízo das defesas pulmonares. Esses efeitos causam necrose e ulceração das mucosas respiratórias, produzindo obstrução parcial ou completa das vias aéreas e diminuindo a função de barreira contra infecções.

A combinação da intoxicação por cianeto e por monóxido de carbono nos pacientes grandes queimados é potencialmente letal, afetando o transporte do oxigênio pela hemoglobina e o uso do oxigênio pelas células do organismo. O paciente em risco de intoxicação deve receber oxigênio a 100% nas primeiras quatro horas para acelerar a eliminação do monóxido de carbono (4).

Quando a via aérea superior estiver muito lesada e a intubação não for possível, a traqueostomia cirúrgica é a abordagem mais indicada, apesar da alta incidência de complicações. As vantagens da traqueostomia incluem a facilidade de higiene oral e traqueal e reposicionamento da cânula se necessário. Uma vez que o paciente for extubado, deve ser monitorizado cuidadosamente para obstrução respiratória nas 24-48 horas subsequentes (1).

A insuficiência respiratória em pacientes queimados pode ser provocada por lesão, inalação de fumaça, infecção ou síndrome do desconforto respiratório do adulto. A ocorrência de insuficiência respiratória é um fator independente de aumento de mortalidade e a extensão da queimadura é fator preditor de complicações pulmonares. A ocorrência de insuficiência respiratória pode preceder ou ser consequência de falência de múltiplos órgãos (1).

A incidência de lesões por inalação de fumaça ocorre em 5-35% dos pacientes hospitalizados por queimaduras, sendo que a mortalidade associada somente com lesão por inalação de fumaça é menor de 10%. A adição de lesão por inalação à queimadura cutânea dobra as taxas de mortalidade (1).

1.3 Excisão precoce das áreas necróticas e enxertia

Grandes avanços no manejo dos pacientes grandes queimados e melhora significativa no prognóstico ocorreram nas últimas décadas. As áreas de maior avanço no cuidado foram os protocolos de ressuscitação volêmica, excisão precoce das feridas, enxertos de pele e seus substitutos, suporte nutricional, antibióticos tópicos, controle de infecções e tratamento da sepse, ambientes termoe estáveis e modulação da resposta hipermetabólica. Esses avanços

diminuíram o catabolismo proteico, a demanda metabólica, melhoraram a evolução das feridas e conseqüentemente diminuíram a morbimortalidade dos pacientes grandes queimados (3).

A remoção de todo o tecido necrótico, composto pelas áreas de queimaduras de terceiro e quarto graus, é fundamental para a melhora do prognóstico do paciente, pois a presença deste tecido mantém o estímulo à liberação de mediadores inflamatórios e agrava a resposta inflamatória sistêmica. A excisão precoce das feridas e os enxertos de pele ou seus substitutos diminuem a mortalidade e reduzem o tempo de internação hospitalar (1).

Após a estabilização inicial do paciente, nas primeiras 72 horas, a atenção da equipe deve ser voltada à excisão precoce das feridas e enxertos de pele e seus substitutos o mais cedo possível, para acelerar a cicatrização e a reabilitação. As intervenções cirúrgicas para debridamentos, escarotomias e enxertos são frequentes e por vezes precisam ser divididas em vários procedimentos (realizados a cada dois dias) devido à perda de sangue ou pela hipotermia causada pela anestesia e pela exposição de áreas extensas sem a proteção cutânea. Normalmente são limitadas à 20% da superfície corporal, mas o uso de torniquetes e múltiplas cirurgias podem aumentar essa proporção (1).

Grandes áreas podem ficar sem a proteção cutânea e expostas ao ambiente, até estarem prontas para receber os enxertos, cobertas apenas por curativos e antibióticos tópicos. As infecções cutâneas devem ser ativamente combatidas com antibióticos tópicos, pois sua presença aumenta a resposta inflamatória e impossibilita a realização dos enxertos de pele, atrasando a recuperação do paciente (3).

Idealmente, os procedimentos devem ser realizados pela manhã, para diminuir o tempo de jejum ao mínimo possível, pois devido aos procedimentos repetidos a nutrição pode ficar comprometida e o suporte nutricional é fundamental nos pacientes grandes queimados.

A troca de curativos frequente é extremamente necessária para o controle das infecções cutâneas, mas provoca grande desconforto e constante trauma cirúrgico, por vezes até diário, necessitando hipnoanalgesia intensa e prolongada. Procedimentos de trocas de grandes curativos devem ser realizados no centro cirúrgico, com monitorização e presença de anestesiológico, pois a hipnoanalgesia profunda pode comprometer a ventilação e a hemodinâmica do paciente. Após o enxerto, o paciente passa a referir menos dor nas áreas enxertadas, sendo que por vezes a dor nas áreas doadoras é maior que nas que recebem o enxerto (3, 5).

O controle adequado da dor e da ansiedade relacionada com os curativos cirúrgicos é importante para o manejo do grande queimado, melhorando o prognóstico e humanizando o

cuidado do paciente. Ansiedade e depressão estão frequentemente associadas a grandes queimaduras e podem diminuir o limiar de dor nestes pacientes. O controle das mesmas diminuem a ocorrência de delírio e a liberação de catecolaminas, sendo que com isso a resposta inflamatória diminuirá, melhorando o prognóstico. A participação conjunta da equipe de anestesiologia para a analgesia adequada, não só no pós-operatório imediato, mas também da dor basal da queimadura é fundamental (1, 6).

A dor do paciente queimado é de difícil manejo, pois é muito intensa e prolongada, ocorrendo alguns momentos de acentuação, decorrentes de trocas de curativos e procedimentos cirúrgicos. A utilização de opióides potentes continua sendo a base da terapêutica e técnicas multimodais devem ser empregadas sempre que possível, pois rapidamente pode ocorrer tolerância ou dependência aos opióides. As combinações são muito variadas e, utilizadas conforme os protocolos de cada instituição. As medicações mais utilizadas em conjunto com os opióides são os anti-inflamatórios não-esteroidais, a cetamina, os alfa2-agonistas, antidepressivos e anticonvulsivantes (quando existe componente significativo de dor neuropática). As técnicas de bloqueios loco-regionais contínuas ou intermitentes são utilizados sempre que possíveis. Os dispositivos de analgesia controlada pelo paciente (ACP) são a preferência para os opióides potentes para facilitar a individualização do tratamento e prever doses extras para os períodos de picos dolorosos (6).

Para uma analgesia adequada são necessárias altas doses de várias medicações, que podem comprometer a ventilação e a hemodinâmica e provocar delírio. As técnicas multimodais têm como objetivo principal reduzir os efeitos colaterais mantendo a eficácia.

A anestesia para os procedimentos cirúrgicos mantém os mesmos princípios de técnicas multimodais com os opióides potentes como uma das suas principais medicações. A cetamina tem grande importância no paciente queimado, pois possibilita analgesia intensa com pequeno comprometimento da ventilação, ao contrário dos opióides, que provocam importante depressão respiratória. A cetamina combinada com os benzodiazepínicos para anestesia em procedimentos cirúrgicos, bem como para analgesia nas trocas de curativos, é utilizada no mundo todo, principalmente pela facilidade de titulação das doses e poucas alterações respiratórias. Os efeitos psíquicos da cetamina causam a maior resistência ao seu uso, pois mesmo com a utilização de benzodiazepínicos ou outros hipnóticos esses efeitos não são completamente eliminados. Outros hipnóticos, em várias dosagens, foram usados na tentativa de eliminar os efeitos psíquicos da cetamina, mas nenhum apresentou resultados superiores aos dos benzodiazepínicos (o mais utilizado é o midazolam), sendo levantada a hipótese de um

efeito teto na redução dos efeitos psíquicos da cetamina. O fato de que a redução dos efeitos psíquicos não acompanha o aumento da dose dos hipnóticos contribuiu para a possibilidade de efeito teto (6-8).

A combinação da cetamina com benzodiazepínicos e clonidina pode diminuir os efeitos colaterais psíquicos e hemodinâmicos e melhorar a analgesia, sendo uma combinação com prováveis benefícios.

1.4 Outras alterações fisiopatológicas da queimadura

O estado de hipermetabolismo que ocorre no grande queimado é proporcional à extensão da queimadura, podendo até dobrar em pacientes com mais de 60% de superfície corporal queimada (SCQ) (1).

A temperatura do ambiente também exerce efeito importante na taxa metabólica dos pacientes queimados. Um estudo sugere que em temperatura neutra (28-32°C) a taxa metabólica é 50% maior em pacientes com queimaduras em média de 44% de SCQ, entretanto, quando a temperatura era reduzida para (22-28°C) a taxa metabólica aumentava proporcionalmente a extensão da queimadura. Ambientes com temperaturas abaixo da neutra devem ser evitados em pacientes grandes queimados, inclusive nos centros cirúrgicos, com o objetivo de diminuir o aumento da demanda metabólica (1, 9).

O aumento do metabolismo tem implicações no suporte nutricional no período pós-queimadura. Em alguns centros a alimentação enteral é iniciada nas primeiras 4 horas, como parte do manejo inicial. A dieta enteral reduz o catabolismo muscular e pode reduzir a translocação bacteriana a partir da mucosa intestinal. O controle adequado da dor, alívio da ansiedade, ambiente termoestável e tratamento das infecções são passos importantes na redução das catecolaminas circulantes e, conseqüentemente, na redução do hipermetabolismo (9, 10).

Com a estabilização do quadro hemodinâmico e ventilatório, os cuidados com a ferida, a prevenção e tratamento de infecções e a analgesia são priorizadas. Sequências de curativos e debridamentos cirúrgicos, preparação e realização de enxerto e reabilitação funcional completam a recuperação (2).

A complexidade do tratamento do paciente grande queimado levou a criação de centros especializados e de referência com equipes multidisciplinares, envolvendo especialidades

cirúrgicas (com destaque para a cirurgia plástica e reconstrutiva), especialidades clínicas (para tratamento das doenças associadas e das complicações decorrentes da queimadura), anestesiologia (para analgesia multimodal e anestesia para procedimentos como troca de curativos, debridamentos e enxertos), terapia nutricional, suporte psicológico, fisioterapia e terapia ocupacional para reabilitação funcional (3).

A equipe normalmente é comandada pelo cirurgião especialista, que é o responsável pelo paciente, sendo o desempenho da equipe multidisciplinar resultado direto da comunicação e troca de informações rápidas e eficazes, possibilitando a dinâmica necessária para atender um paciente complexo e mutável como o grande queimado (3).

A enfermagem tem papel fundamental na equipe, pois é a parte mais numerosa e que está em maior e mais direto contato com o paciente, somado ao fato de que os pacientes queimados necessitam de internações, reabilitações prolongadas e suporte emocional, mostrando taxas de satisfação com o tratamento recebidos proporcionais às relações de confiança desenvolvidas com a equipe. Em várias situações os alertas iniciais sobre novas alterações no quadro clínico são feitos pela enfermagem, devido a sua proximidade com o paciente (3).

A analgesia é um desafio que deve ser enfrentado por equipe multidisciplinar treinada, com frequente participação de anestesiolegista apto a utilizar técnicas multimodais para controle eficaz da dor. O uso de altas doses de opióides potentes é a base da analgesia do queimado, para tratar não somente a dor pós-operatória, como também a da própria queimadura (11, 12).

A reabilitação dos pacientes queimados necessita cuidados com as sequelas, contraturas e retrações cicatriciais, que geram perda funcional. Várias modalidades de tratamento podem ser utilizadas com o objetivo de manter a força muscular, funcionalidade articular e extensão de movimentos. Programas de exercícios aeróbicos e de resistência melhoram a força muscular, o ganho de massa corporal magra e reduzem o número de cirurgias necessárias para liberação de retrações cicatriciais. Grande e contínuo esforço das equipes é necessário para manter o comprometimento do paciente com a longa e dolorosa reabilitação, mas os ganhos com funcionalidade e estética são recompensadores (3, 13, 14).

As consequências psicológicas da queimadura e das sequelas decorrentes podem ser devastadoras, motivo pelo qual deve ser fornecido suporte psicológico/psiquiátrico, reabilitação funcional e assistência social durante toda internação e por vezes após a alta final do paciente. O estado mental dos pacientes influencia diretamente na tolerância a dor, nos níveis de ansiedade, no comprometimento com o tratamento e reabilitação. A perda da autoimagem,

decorrente de lesões em face ou por amputações tem grande impacto na vida do paciente. Com a melhora de sobrevivência dos pacientes grandes queimados, apesar de lesões muito extensas, muita atenção deve ser dada aos efeitos psicológicos e sociais em longo prazo, com o objetivo de reintegrar o paciente na sua família, sociedade e retorno à vida produtiva (3).

É necessária avaliação da gravidade e da extensão da queimadura para estratificar o risco do paciente, definir tratamentos e a necessidade de encaminhamentos para os centros de referência em grandes queimados. A regra dos “9” é a mais utilizada e a mais conhecida para determinar a superfície corporal queimada, mas ela frequentemente superestima o total da área. O diagrama de Lund-Browder (Tabela 3) é a técnica que avalia com maior precisão a superfície corporal queimada, sendo a utilizada neste estudo (15).

1.5 Cetamina

A cetamina é utilizada na prática anestésica há décadas, introduzida como anestésico único, proporcionando analgesia intensa, amnésia, inconsciência e imobilidade. O desenvolvimento de novas drogas e os efeitos colaterais da cetamina como sonhos vívidos, pesadelos, alucinações, liberação de catecolaminas com hipertensão e taquicardia limitaram seu uso como anestésico único. Atualmente, a cetamina é muito utilizada como adjuvante da anestesia e analgesia, principalmente com o uso de subdoses na analgesia e anestesia multimodal. O uso de doses menores apresenta efeitos terapêuticos sem a ocorrência dos efeitos colaterais que limitaram inicialmente o uso da cetamina. Em pacientes grandes queimados a cetamina tem sido utilizada como parte da analgesia e anestesia multimodal, e como analgésico, na troca de curativos (18, 19).

A cetamina é um derivado da fenilciclidina apresentado como mistura racêmica com dois enantiômeros ópticos, o R- e o S+. Apresenta meia vida de distribuição e eliminação curtas (2-5 minutos na fase de eliminação alfa e 2-3 horas para a fase de eliminação beta), sendo extensamente metabolizada no fígado pelo sistema enzimático da citocromo P450 em norcetamina, um composto de 20 a 30% da potência da droga original, que contribui para o efeito analgésico prolongado da cetamina e que é excretado pelos rins (20).

A cetamina produz depressão do sistema nervoso central dose-dependente e produz estado dissociativo, com analgesia profunda e não necessariamente sono, mantendo o paciente

sem consciência do ambiente, mesmo com olhos abertos. O mecanismo sugerido é a inibição eletrofisiológica das vias tálamo-corticais e estimulação do sistema límbico (20).

Os efeitos respiratórios são a broncodilatação e pequena depressão respiratória com modesta hipercapnia, preservação parcial dos reflexos de via aérea superior, entretanto, ocorre aumento das secreções orais. A cetamina provoca estimulação do sistema simpático com aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial e deve ser usada com cautela em pacientes com doença cardiovascular. A maioria dos efeitos colaterais, bem como os tempos de recuperação, são dose-dependente (20).

A neurofarmacologia da cetamina é complexa, com múltiplos sítios de ação, incluindo os receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA), receptores de glutamato não-NMDA, receptores nicotínicos e muscarínicos e receptores opióides. O antagonismo dos receptores NMDA são os maiores responsáveis pelas ações da cetamina (20, 21).

Os receptores NMDA ativados pelo glutamato existem em grande quantidade no sistema nervoso central. O canal é permeável ao cálcio e em menor grau ao sódio e potássio. Ele requer a glicina como co-agonista obrigatório e é inibido pelo magnésio de maneira dose dependente. A ligação da cetamina com a porção fenilciclidina do receptor é não competitiva e impede a ativação pelo glutamato. Esses receptores são envolvidos nos fenômenos de *Wind-up*, hiperalgesia e dor crônica (20).

A ação nos receptores não-NMDA provavelmente é mediada pelo sistema glutamato/NO/cGMP. Ocorre aumento da produção do cGMP e do NO, que estão envolvidos nos efeitos analgésicos da cetamina. O agonismo nos receptores opióides acoplados a proteína G parece exercer pequenos efeitos na ação analgésica da cetamina. A ação nos receptores em ordem decrescente é $\mu > \kappa > \delta$, efeitos pequenos e parcialmente revertidos pela naloxona (20).

Tanto os receptores muscarínicos como os nicotínicos são afetados pela cetamina em concentrações clínicas. As ações mediadas por estes receptores na musculatura esquelética são pouco perceptíveis na prática clínica, pois também ocorre aumento do tônus muscular por mecanismos centrais. Os efeitos colaterais psíquicos podem ser parcialmente relacionados pela inibição da transmissão colinérgica. A cetamina inibe a recaptação neuronal e extra neuronal da noradrenalina, causando resposta simpática prolongada e transferência de catecolaminas para a circulação sistêmica. A recaptação de dopamina e serotonina são inibidas de maneira similar e podem contribuir para os efeitos analgésicos da cetamina. Ações em receptores

gabaérgicos também foram demonstradas, com aumento do influxo de cloro em algumas regiões cerebrais, efeito com pouca importância clínica (20).

Para a cetamina a separação dos isômeros proporcionou importante melhora na prática clínica, sendo que o isômero S+ tem quatro vezes mais afinidade pelo receptor da fenilciclídina que o isômero R-. Nem todos os efeitos têm influência dos isômeros. A recaptação de noradrenalina extra-neuronal é inibida somente pelo isômero S+ e a recaptação da serotonina é menos inibida pelo isômero S+ (20).

O isômero S+ apresenta maior potência hipnótica e analgésica e com isso possibilita dose comparativamente menor, recuperação mais rápida, e possivelmente menos efeitos psíquicos colaterais, mantendo a mesma resposta hemodinâmica. Esses efeitos ocorrem independentemente da via utilizada (uso endovenoso, intramuscular ou infusão contínua) (20).

Os efeitos colaterais clássicos da cetamina são amnésia, alteração da memória de curto-prazo, das funções cognitivas, diminuição da concentração, alucinações, pesadelos, náuseas, vômitos e são proporcionais à concentração plasmática da droga. Mais pacientes relataram aceitar novamente anestesia com cetamina quando usado o isômero S+, principalmente pela menor ocorrência de agitação, desorientação e ansiedade (20, 22).

Andrew T. Bowdle *et al*, realizaram o primeiro estudo que avaliou em detalhes os efeitos psíquicos da cetamina em adultos sem doenças psiquiátricas correlacionando com os níveis plasmáticos da droga. No estudo foi demonstrada forte relação linear entre níveis plasmáticos e intensidade das alterações psíquicas. As alterações psíquicas observadas foram semelhantes às alterações provocadas pelo ácido lisérgico (LSD-25) e pela N-N-dimetiltriptamina. A avaliação foi realizada com 13 variáveis medidas com uma escala visual analógica que variava entre “nem um pouco” e “extremamente”. Foram avaliadas as seguintes variáveis: variável – Corpo (meu corpo ou partes do meu corpo parecem mudar de forma ou posição), variável – Arredores (as coisas ao meu redor parecem mudar de tamanho, profundidade ou forma), variável – Tempo (a passagem de tempo está alterada), variável – Realidade (estou tendo sensações irreais), variável – Cores (a intensidade das cores mudou), variável – Sons (a intensidade dos sons mudou), variável – Alto (eu me sinto “alto”), variável – Pensamentos (estou com dificuldade de controlar meus pensamentos), variável – Vozes (estou escutando vozes ou sons que parecem não serem reais), variável – Significado (estou com a ideia de que eventos, objetos ou outras pessoas têm um significado especial para mim), variável – Suspeita (estou suspeitando ou acredito que os outros estão contra mim), variável – Sonolento (me sinto sonolento) e variável – Ansioso (me sinto ansioso). Foi demonstrada relação linear

entre as concentrações plasmáticas de cetamina e as alterações de todas as variáveis estudadas. As variáveis com as maiores alterações foram: alto, realidade, tempo, arredores, pensamentos e sons. As variáveis suspeita, tempo e corpo não tiveram relação estatisticamente significativa com os níveis plasmáticos de cetamina. Essa avaliação foi utilizada como base para este estudo (23).

Várias medicações têm sido utilizadas para diminuição dos efeitos psíquicos e hemodinâmicos da cetamina, sendo os mais citados os benzodiazepínicos, propofol, opióides e $\alpha 2$ agonistas. Os benzodiazepínicos são as drogas mais utilizadas para esta finalidade em todo o mundo, e dentre eles o midazolam é o que apresenta o melhor perfil farmacológico (início e recuperação rápidas) que é mais comparável com o da cetamina, com eficácia, segurança, pouca alteração do tempo de recuperação anestésico e das funções cognitivas, também aumentando a satisfação do paciente em relação ao procedimento. O flunitrazepam causa efeito mais prolongado e prolongamento da disfunção cognitiva, o lorazepam tem início de ação e recuperação aumentadas e com diazepam ocorre maior incidência de sonhos desagradáveis e também apresenta ação prolongada, podendo retardar o retorno das funções cognitivas (7).

Em um estudo conduzido por Grace, o diazepam foi utilizado testando várias doses para redução dos “fenômenos de emergência” da cetamina e concluiu-se que a dose mínima para alcançar o efeito desejado foi 0,1mg/kg , sendo a dose de 0,2mg/kg relacionada com maior taxa de depressão respiratória. Neste estudo os grupos que receberam diazepam tiveram menor aumento das pressões arteriais e da frequência cardíaca (8).

Outro estudo conduzido por Markku *et al*, comparou o uso de midazolam ou clonidina, por via intramuscular, como pré-anestésico antes da indução de anestesia geral com cetamina, fentanil e mivacúrio. As pressões arteriais e a frequência cardíaca foram semelhantes na intubação orotraqueal e na incisão da pele, se mantendo menor no Grupo Clonidina em todos os outros momentos. Foram analisadas as concentrações plasmáticas de catecolaminas e o Grupo Clonidina apresentou menores concentrações quando comparada ao midazolam e ao Placebo. Em relação à ocorrência de fenômenos de emergência não houve diferença entre os Grupos Clonidina e midazolam, apesar de que a baixa ocorrência pode comprometer a comparação (24).

1.6 Clonidina

A clonidina é um composto imidazólico agonista parcial dos receptores α_2 -adrenérgicos, exibindo seletividade de 200:1 para os receptores α_2 em relação aos receptores α_1 -adrenérgicos. A absorção oral da clonidina é rápida, entre 20 a 30 minutos, com biodisponibilidade de 70% a 80%, atingindo nível sérico máximo dentro de 60 a 90 minutos. Por ser droga muito lipossolúvel, atravessa a barreira hemato-encefálica, distribuindo-se amplamente no sistema nervoso central onde interage com receptores α_2 -adrenérgicos em nível espinhal e supra espinhal. Apresenta grande volume de distribuição (2 L/kg) e a meia-vida de eliminação varia de 9 a 12 horas. Metade da dose administrada pode ser recuperada de modo inalterado na urina, sendo necessária redução das doses na presença de insuficiência renal, e a outra metade é metabolizada no fígado em metabólitos inativos (25-27).

Os receptores α_2 -adrenérgicos são subdivididos em A, B e C, diferença atribuída à sua afinidade pelos ligantes. Os receptores α_2 -adrenérgicos são proteínas transmembrana acoplados ao sistema da proteína-G e sua ativação promove a diminuição do AMP cíclico, que causas as principais ações da droga. Eles podem ser pré ou pós-sinápticos (26).

A clonidina apresenta vários efeitos de particular interesse da anestesiologia, sendo os principais a analgesia, sedação, redução das catecolaminas circulantes, redução do consumo de outros agentes anestésicos, prolongamento da ação dos anestésicos locais, redução da pressão arterial e da frequência cardíaca. A sedação e a hipnose são doses dependentes e mediadas no sistema nervoso central pela diminuição da liberação de noradrenalina. A analgesia é decorrente de ações em múltiplos locais, principalmente as via descendentes noradrenérgicas, o Locus Cerúleos, núcleo dorsal da rafe, substância cinzenta periaqueductal e também diretamente nos nervos periféricos. Esses efeitos produzem a diminuição do consumo de outros agentes anestésicos, mas com dose teto (24, 26).

As ações cardiovasculares da clonidina podem ser periféricas ou centrais. No SNC ocorre diminuição da atividade simpática no centro vasomotor, com diminuição das catecolaminas circulantes e aumento da atividade parassimpática. Na periferia ocorre diminuição da exocitose das vesículas sinápticas de noradrenalina, causando diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial. No endotélio das paredes vasculares ocorre ativação direta dos receptores α_1 -adrenérgicos resultando em vasoconstrição, efeito pequeno visto a seletividade da droga, e que rapidamente é balanceado pela ação central da clonidina, mas pode justificar aumentos transitórios da pressão arterial após administração endovenosa rápida de clonidina (24, 27).

Em relação ao sistema respiratório, a clonidina provoca leve depressão da ventilação, similar a produzida durante o sono fisiológico e não tem efeito sinérgico com a depressão respiratória causada pelos opióides (26).

1.7 Cetamina em queimados

A cetamina é utilizada em queimados há décadas como analgésico único ou como parte de técnicas multimodais e também como anestésico durante procedimentos como trocas de curativos, debridamentos, escarotomias, enxertos e tratamento de retrações cicatriciais. As vantagens da cetamina são a analgesia profunda e prolongada, a manutenção da respiração espontânea, a não manipulação da via aérea, a diminuição do uso de opióides e a facilidade de titulação das doses. Apesar dos efeitos colaterais, a cetamina segue como um dos principais medicamentos usados em pacientes grandes queimados (6).

Cantinho *et al* publicaram um estudo prospectivo brasileiro em 2.852 procedimentos de balneoterapia para grandes queimados avaliando as técnicas anestésicas utilizadas, a cetamina foi o anestésico mais utilizado, como medicamento único ou em combinação com midazolam e/ou fentanil. A cetamina foi utilizada em 2.497 procedimentos, totalizando 87,55% de todos os procedimentos (12).

Em estudo de Zor *et al* em humanos, usando cetamina, tramadol, midazolam e dexmedetomidina intramuscular, somente para troca de curativos, o grupo que usou dexmedetomidina apresentou maior satisfação com o procedimento, provavelmente devido ao seu efeito analgésico, e maior colaboração durante a troca do curativo. O midazolam e a dexmedetomidina foram efetivos em reduzir os efeitos colaterais da cetamina (5).

Uma série de estudos experimentais em ratos mostrou algumas vantagens no uso de cetamina após queimaduras seguidas ou não de sepse. Gurfinkel *et al.* demonstraram que a cetamina utilizada uma hora após a queimadura diminuiu os níveis de interleucina 6, mas não alterou a mortalidade. No modelo de queimadura seguida de sepse a cetamina utilizada logo após indução da sepse reduziu os níveis de interleucina 6 e aumentou a sobrevivência dos ratos. Esse estudo concluiu que a cetamina melhorou a sobrevivência em ratos com queimaduras seguida de sepse provavelmente interferindo com a cascata inflamatória demonstrada pela alteração da interleucina 6 (28). No estudo experimental de Meyer e Silva em ratos com queimaduras graves

a cetamina diminuiu a mortalidade em comparação com o grupo anestesiado com midazolam e fentanil (29).

A utilização de cetamina com benzodiazepínicos é a combinação clássica para anestesia, com o midazolam como principal droga para redução dos efeitos colaterais da cetamina. Foi demonstrado que os α 2-agonistas podem diminuir os efeitos colaterais, principalmente os psíquicos e hemodinâmicos, de maneira semelhante aos benzodiazepínicos. Não está claro na literatura se a associação de benzodiazepínicos e α 2-agonistas têm efeito somatório ou sinérgico na redução dos efeitos colaterais da cetamina, possibilidade que será avaliada como objetivo secundário neste estudo (24).

Um dos efeitos da clonidina é a diminuição da exocitose das vesículas pré-sinápticas de noradrenalina, explicação para vários de seus efeitos hemodinâmicos, de sedação e analgesia. A cetamina, por sua vez, inibe a recaptação da noradrenalina após sua liberação na fenda sináptica, provocando seus efeitos no sistema autonômico simpático. A combinação desses efeitos das duas drogas resulta em uma teórica atenuação dos efeitos hemodinâmicos da cetamina, sem alterar os efeitos benéficos da clonidina, com possível melhor analgesia e sedação e também menor taquicardia e hipertensão, efeitos que serão avaliados neste estudo.

2. Objetivo

Os objetivos do estudo foram avaliar a repercussão da associação de clonidina com S+cetamina e midazolam sobre a pressão arterial, frequência cardíaca, efeitos psíquicos e qualidade da analgesia.

3. Casuística e método

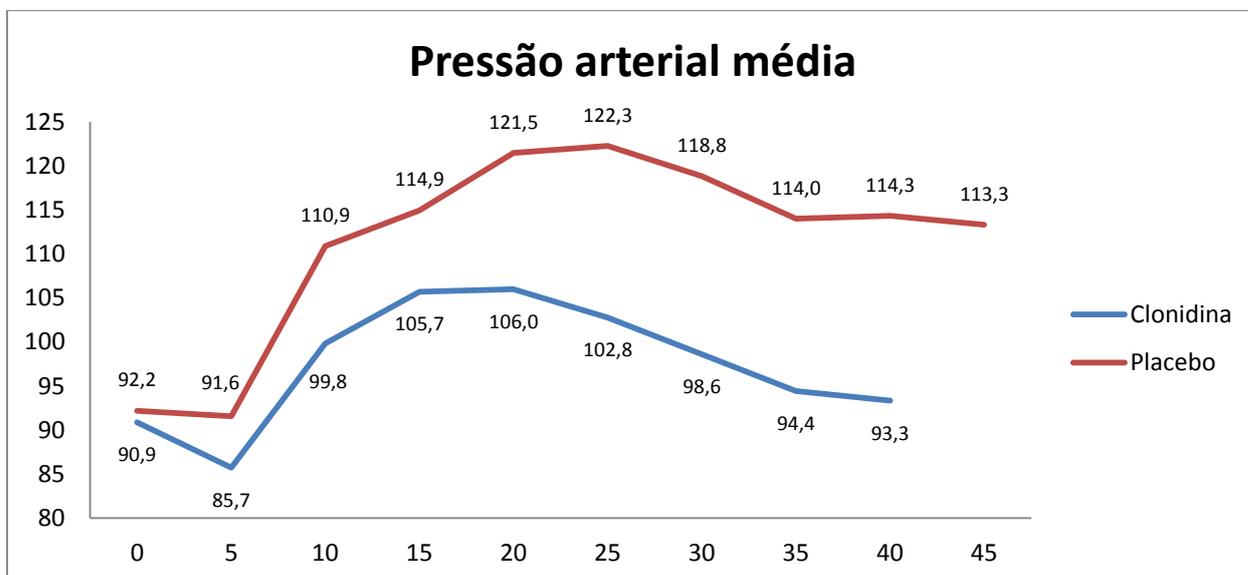
3.1 Estudo Preliminar e piloto

Um estudo observacional preliminar foi realizado para a definição de qual dose inicial de S+ cetamina seria utilizada para a anestesia nos procedimentos de curativos e/ou debridamentos cirúrgicos em pacientes grandes queimados.

Devido à grande variabilidade das doses e combinações utilizadas em nosso serviço fizemos análise com as doses mais utilizadas na literatura. Comparou-se as doses de 1 mg/kg versus 2 mg/kg. As doses de 1 mg/kg foram suficientes para manipulação dos curativos necessitando de várias doses complementares no momento dos debridamentos e limpeza das feridas. Com doses de 2 mg/kg, feitas no início do procedimento, também tínhamos necessidade de complementação de doses no momento dos debridamentos e limpeza das feridas, pois já estava ocorrendo a diminuição das concentrações da cetamina. A partir destas observações foram definidas as doses de 1mg/kg no início do procedimento, momento em que são retirados os curativos e após 5 minutos outra dose de 1mg/kg, quando realmente começa o procedimento cirúrgico. Com estas doses houve menor necessidade de doses complementares durante o procedimento, melhor qualidade de analgesia pós-operatória e menor complementação de analgesia com morfina na SRPA em comparação com doses de S+ cetamina de 1mg/kg.

Posteriormente, se realizou um estudo piloto planejado para que fosse realizada a análise quando houvesse 6 pacientes em cada grupo. O estudo piloto foi randomizado, duplo-encoberto e placebo controlado. A análise dos dados permitiu observar menor uso de doses complementares de S+ cetamina (1,5 doses complementares na média no Grupo Placebo e 0,33 doses complementares na média no Grupo Clonidina). Utilizamos a avaliação da pressão arterial média para refletir as pressões sistólicas e diastólicas ($PAM=(PAD+PAD+PAS)/3$) e porque o paciente é monitorizado somente com pressão arterial não invasiva. A variação da pressão arterial média inicial em relação aos valores após 30 minutos foi menor no Grupo Clonidina em relação ao Grupo Placebo. Esses dados foram utilizados para o cálculo do tamanho da amostra.

Gráfico 1 – Pressões arteriais médias (PAM) em relação ao tempo no estudo piloto, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 08/2008 – 12/2008



Esses fatos levaram a considerar a hipótese de que o uso da clonidina associada a S + cetamina e ao midazolam para a realização de curativos e/ou debridamentos cirúrgicos, em pacientes grandes queimados, poderia resultar em menor repercussão hemodinâmica durante a hipnoanalgesia para realização de curativos cirúrgicos e melhor analgesia pós-operatória.

3.2 Tipo de estudo

Estudo prospectivo, randomizado, duplo encoberto, placebo controlado.

3.3 Local

Centro Cirúrgico Geral e Centro Cirúrgico Ambulatorial do Hospital Municipal São José, Joinville/SC.

3.4 Sujeitos

Pacientes internados no Centro de Tratamento de Queimados e que necessitaram de curativos ou debridamentos cirúrgicos sob anestesia.

Todos os pacientes ou responsáveis receberam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização do procedimento (Anexo 1) e após a randomização. O Termo foi elaborado seguindo as normas previstas na Resolução 196, de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

O protocolo do estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Municipal São José, Joinville-SC e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPESQ-HCFMUSP) – Protocolo de Pesquisa n° 136/10.

3.5 Critérios de inclusão:

Foram incluídos pacientes que apresentaram as seguintes condições:

- Idade entre 18 e 60 anos;
- Classificados como “Grandes Queimados” pelas diretrizes da AMB-CFM (Tabela 1) (30);
- Incluídos nos Grupos II e III no escore de gravidade do Índice de Garcés (Tabela 2) (16);
- Necessidade de realização de curativos ou debridamentos cirúrgicos sob anestesia;
- Não terem sido incluídos anteriormente no estudo;
- Estado físico ASA II ou III pela American Society of Anesthesiologists (Anexo E).

Para evitar que pacientes com pequenas mas graves queimaduras ou pacientes com lesões muito extensas fossem incluídos, foi utilizada o Índice de Garcés (Tabela 2) para manter no estudo somente pacientes com graduações de queimaduras semelhantes, tanto em superfície corporal queimada como em profundidade da lesão (16). Essa avaliação é usada rotineiramente em nossa instituição, e para manter a conformidade de nosso estudo com nosso centro de tratamento de queimados, mantivemos essa estratificação.

Tabela 1 – Definições de grande queimado – Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina (AMB-CFM)

-
- **Considera-se como queimado de grande gravidade o paciente com:**
 - Queimaduras de segundo grau com área corporal atingida maior de 20%;
 - Queimaduras de terceiro grau com mais de 10% da área corporal atingida;
 - Queimaduras de períneo;
 - Queimaduras por corrente elétrica;
 - Queimaduras de mão, pé, face, pescoço ou axila que tenha terceiro grau.

Observação: Será igualmente considerado grande queimado o paciente com queimadura de qualquer extensão que tenha associada uma ou mais das seguintes situações: lesão inalatória, politrauma, trauma craniano, choque de qualquer origem, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, diabetes, distúrbios da coagulação/hemostasia, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, quadros infecciosos graves decorrentes ou não da queimadura, síndrome compartimental, doenças consuptivas ou qualquer outra afecção que possa ser fator de complicação à queimadura.

Tabela 2- Determinação da gravidade da queimadura - Índice de Garcés

	Pontuação:	
Idade +	G I = até 40 pontos	G I (até 40): curativos diários em ambulatório;
(SCQ ¹ de 1. grau) +	G II = 41-70 pontos	G II (41- 70): internação em unidade específica;
(SCQ ¹ de 2. Grau X2) +	G III = 71-100 pontos	G III (71-100): internação em unidade específica, considerar UTI ² ;
(SCQ ¹ de 3. grau X3)	G IV=101-150 pontos	G IV (101 a 150): internação em UTI ² .
	Óbito > 150	

¹ SQC – Superfície corporal queimada

² UTI – Unidade de terapia intensiva

3.6 Critérios de exclusão:

Foram excluídos pacientes que apresentassem uma ou mais das seguintes condições:

- Queimaduras com menos de 72 horas de evolução;
- Instabilidade hemodinâmica, necessidade de drogas vasoativas, insuficiência coronariana, hipertensão severa, insuficiência cardíaca, infarto de miocárdio prévio, bloqueio átrio-ventricular de 2º ou 3º grau;
- Uso de medicações contínuas para Hipertensão arterial sistêmica;
- Ventilação mecânica;
- Distúrbio hidroeletrólítico, tireotoxicose, insuficiência renal, insuficiência hepática;
- Traumatismo cerebral, hemorragia intracerebral, aneurismas, hipertensão intracraniana;
- Aumento da pressão intra-ocular;
- Doença neurológica ou psiquiátrica que impossibilite comunicação e/ou entendimento das questões do protocolo, esquizofrenia, doença psiquiátrica com história de alucinações ou delírios, tentativa de suicídio, epilepsia;
- Analfabetismo, uso de analgesia peridural, gestação, amamentação,
- Peso < 50 kg ou Índice de Massa Corpórea IMC > 30 kg/m²;
- História de alergia a anti-inflamatórios não-esteróides;
- Impossibilidade de utilizar a monitorização básica do estudo (citada abaixo).

3.7 Realização do procedimento

Os pacientes foram monitorizados com Datex-Ohmeda Cardiocap/5 calibrado conforme recomendações do fabricante:

- 1- Traçado eletrocardiográfico contínuo,
- 2- Oximetria de pulso,
- 3 - Pressão arterial não invasiva automática a cada cinco minutos.

Não foi usada medicação pré-anestésica.

Foi respeitado o jejum mínimo de oito horas.

Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião e pelo mesmo anestesiológico.

A superfície corporal queimada foi determinada utilizando a classificação de Lund-Browder (Tabela 3) (15, 31).

Tabela 3- Determinação da superfície corporal queimada - Lund-Browder

	%		%
Cabeça	7	Antebraço D ¹	3
Pescoço	2	Antebraço E ²	3
Tórax anterior	13	Mão D ¹	2,5
Tórax posterior	13	Mão E ²	2,5
Nádega D ¹	2,5	Coxa D ¹	9,5
Nádega E ²	2,5	Coxa E ²	9,5
Genitália	1	Perna D ¹	7
Braço D ¹	4	Perna E ²	7
Braço E ²	4	Pé D ¹	3,5
		Pé E ²	3,5

¹ D – direita

² E – esquerda

Todos os pacientes receberam três L/minuto de oxigênio por cateter nasal, cetoprofeno 1 mg/kg intravenoso (IV), dipirona 30 mg/kg IV e 10 ml/kg de soro fisiológico IV antes do início da cirurgia. Reposição volêmica adicional apenas para reposição de sangramento e realizada com soro fisiológico.

A randomização foi realizada por uma pessoa que não participou do ato anestésico-cirúrgico, nem das avaliações posteriores, e que também foi a responsável

por preparar as seringas contendo placebo ou clonidina (que foram designadas como “solução do protocolo”).

O responsável pela anestesia recebeu três seringas de 20 ml com 15 ml de conteúdo, identificadas como “solução do protocolo”, contendo soro fisiológico ou 150 mcg de clonidina diluídos em soro fisiológico (10 mcg/ml). A diluição da clonidina em soro fisiológico não altera a coloração do soro ou produz resíduos visíveis, mantendo as soluções dos dois grupos com a mesma aparência.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos: Grupo “C” (Clonidina) e Grupo “P” (Placebo).

No Grupo C os pacientes receberam midazolam 0,07 mg/kg IV + 0,2 ml/kg da solução do protocolo IV (clonidina 2 mcg/kg). Após 5 minutos foi realizada infusão de 1 mg/kg IV de cetamina S+. Passados mais 5 minutos foi infundido mais 1 mg/kg IV de cetamina S+. As doses iniciais de S+ cetamina foram diluídas com soro fisiológico até o total de 20 ml e injetadas manualmente com velocidade de 1 ml por segundo.

Foram realizadas doses complementares de + 0,05 ml/kg IV da solução do protocolo (0,5 mcg/kg de clonidina) + 0,5 mg/kg IV de cetamina S+ (sem diluição) conforme necessário (considerada anestesia insuficiente movimentos de retirada ao estímulo doloroso ou evidências de dor durante o procedimento).

A administração inicial dos fármacos foi dividida em duas doses considerando que o procedimento cirúrgico inclui a remoção do curativo anterior antes do debridamento cirúrgico propriamente dito. Para a remoção dos curativos a dose de 1mg/kg de S + cetamina é suficiente, mas não para incisões cirúrgicas (conforme observado em estudo preliminar). A divisão das doses diminui as alterações hemodinâmicas em relação a doses únicas e também a clonidina intravenosa atinge concentração plasmática adequada em 10 minutos, momento em que é infundida a segunda dose de S + cetamina.

No Grupo P os pacientes receberam midazolam 0,07 mg/kg IV + 0,2 ml/kg da solução do protocolo IV (soro fisiológico). Após 5 minutos foi realizada infusão de 1 mg/kg IV de cetamina S+ e passados mais 5 minutos foi infundido mais 1 mg/kg IV

de cetamina S+. As doses iniciais de S+ cetamina foram diluídas com soro fisiológico até o total de 20 ml e injetada manualmente com velocidade de 1ml por segundo.

Foram administradas doses complementares de 0,05 ml/kg IV da solução do protocolo (soro fisiológico) + 0,5 mg/kg IV de cetamina S+ (sem diluição) conforme necessário (considerada anestesia insuficiente movimentos de retirada ao estímulo doloroso ou evidências de dor durante o procedimento).

Foram realizadas no máximo quatro doses complementares (citada acima) por hora, com intervalos mínimos de cinco minutos.

A técnica foi considerada ineficaz quando não houve anestesia cirúrgica após quatro doses complementares em uma hora e foi usada anestesia geral balanceada, conforme preferência do responsável pela anestesia.

Em todo o paciente que, durante o procedimento, apresentasse pressão arterial sistólica (PAS) > 200 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) > 120 mmHg foi interrompido o uso de S+ cetamina, excluído do protocolo e usada anestesia geral balanceada, conforme preferência do responsável pela anestesia.

Foi utilizada escala numerada EVA (escala visual analógica) de 0 a 10 (0 = sem dor, 10 = pior dor imaginável) para avaliação da qualidade da analgesia pós-operatória.

Na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA) foi utilizada morfina 40mcg/kg IV para analgesia de resgate se EVA > 4, a cada 20 minutos até EVA ≤ 4.

Os pacientes tiveram alta da SRPA após duas horas, sendo passível de alta da SRPA o paciente que estivesse com dor (EVA ≤ 4), sangramento e vômitos controlados e escore de Aldrette-Kroulik ≥ 8 (Anexo D).

Os pacientes foram encaminhados para a unidade de internação do Centro de Tratamento de Queimados (CTQ), mantendo-se a prescrição para analgesia basal que estava sendo utilizada antes do procedimento cirúrgico. Os opióides prescritos para analgesia de resgate foram suspensos e para isto foi acrescentada prescrição de morfina 40 mcg/kg IV de 1/1hs se EVA > 4, para controle da dor pós-operatória. Cetamina ou clonidina não foram utilizadas nas primeiras 24 horas após o procedimento.

3.8 Registros das avaliações

As avaliações foram realizadas na sala de cirurgia, SRPA e CTQ.

Na sala de cirurgia foram avaliados:

1. A dose total de cetamina S+;
2. O número de doses complementares de S+ cetamina;
3. O número de pacientes em que se considerou que a técnica anestésica foi inadequada;
4. As medidas de frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de oxigênio a cada cinco minutos. A avaliação da estabilidade hemodinâmica foi realizada pela comparação das medidas frequência cardíaca e pressão arterial.

Na SRPA todas as avaliações foram realizadas por avaliador independente, alheio ao ato anestésico-cirúrgico. Foram analisados:

1. A ocorrência de delírios, que será dividida em três possibilidades: sim; não e inconclusivo (8);
2. A recuperação da consciência em 30 minutos após a chegada à SRPA. Foi considerado como consciente o paciente que conseguir informar seu nome completo e sua data de nascimento;
3. A recuperação da consciência em duas horas após a chegada à SRPA.
4. Os sonhos foram avaliados após o paciente recuperar a consciência, sendo que deveriam responder se houve sonhos e classificá-los como agradáveis ou desagradáveis (8);

A avaliação dos efeitos psíquicos foi realizada 30 minutos e duas horas após a chegada do paciente na SRPA. As variáveis foram divididas em 13 afirmativas que os pacientes responderam utilizando uma EVA com 10 cm, numerada de 0 a 10. Na ponta referente ao zero estará escrito “nem um pouco” e na ponta referente aos 10 estará escrito “extremamente” (23):

1. Meu corpo ou partes do meu corpo parecem mudar de forma ou posição. Variável – CORPO
2. As coisas ao meu redor parecem mudar de tamanho, profundidade ou forma. Variável – ARREDORES

2. Consumo de morfina nas primeiras 24hs (número de doses de resgate);
3. Sonhos após a primeira noite Os pacientes responderam se houve sonhos e os classificaram como agradáveis ou desagradáveis.

3.9 Cálculo da amostra

Para definição do número de pacientes envolvidos no estudo foram utilizados os dados do estudo piloto, levando em consideração a variação da pressão arterial média entre a inicial e em 30 minutos. Observamos que no Grupo Placebo obtivemos um acréscimo de pressão de 27 mmHg com desvio-padrão de 7 mmHg.

Para obtermos uma diferença significativa entre os deltas de variação de pressão de 20%, entre o placebo e a droga, com desvio-padrão de 7, aplicando testes com 80% de poder e 5% de significância, necessitamos de no mínimo 21 casos por grupo. Assim, para o estudo seriam necessários no mínimo 42 pacientes. Considerando possíveis perdas, foram randomizados 24 por grupo, totalizando 48 pacientes.

3.10 Randomização

A randomização dos dois grupos foi realizada utilizando dados de seis lados, sendo que para qualquer resultado “par” o paciente foi incluído no Grupo **C** e qualquer resultado “ímpar” o paciente foi incluído no Grupo **P**.

O sorteio era realizado por um anestesiológico que não participaria do procedimento ou das avaliações posteriores. As seringas contendo placebo ou clonidina foram preparadas pela mesma pessoa que realizou o sorteio e foram designadas como “solução do protocolo”. O responsável pela anestesia recebeu a solução do protocolo em três seringas de 20 ml com 15 ml de conteúdo (identificadas como “solução do protocolo”), contendo soro fisiológico ou 150 mcg de clonidina diluídos em 15 ml soro fisiológico (10 mcg/ml).

3.11 Método estatístico

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste t de Student, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada utilizando-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para a comparação de dois momentos foi utilizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada.

Para a análise da suposição da normalidade dos dados foi aplicado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov.

Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (quando ocorreram frequências esperadas menores de 5).

Para a avaliação hemodinâmica em relação ao tempo foi usado o teste ANOVA com medidas repetidas. Para averiguar o comportamento dos grupos em relação as condições estudadas fez-se uso da técnica Análise de Variância com medidas repetidas, a qual consiste no ajuste de um modelo linear multivariado a partir do qual as seguintes hipóteses foram testadas:

H01: os perfis médios de resposta correspondentes aos dois grupos são paralelos, ou seja, não existe interação entre o fator grupo e o fator condição de avaliação.

H02: os perfis médios de resposta são coincidentes, ou seja, não existe efeito do fator grupo.

H03: os perfis médios de resposta são paralelos ao eixo das abscissas, ou seja, não há efeito do fator condição de avaliação.

As hipóteses H02 e H03 só foram testadas quando não se rejeitou H01. Caso contrário, os grupos foram testados em relação a H03 isoladamente.

A estatística de Wilks, com a aproximação para a estatística F, foi utilizada no teste das hipóteses acima.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

O software utilizado para a análise estatística foi o SPSS 17.0.

4. Resultados

Entre os meses de março de 2009 e junho de 2012 foram randomizados 48 pacientes internados no Centro de Tratamento de Queimados do Hospital Municipal São José (CTQ-HMSJ), em Joinville/SC, sendo 24 no Grupo Clonidina e 24 no Grupo Placebo. Foram excluídos 2 pacientes no Grupo Placebo. Um paciente não apresentou anestesia cirúrgica adequada após receber 4 doses complementares em menos de 1 hora, conforme previsto na metodologia do estudo. Um paciente apresentou pressão sistólica maior que 200 mmHg durante o procedimento (Figura 1). Ambos pacientes, após a exclusão do protocolo, receberam anestesia geral balanceada conforme preferência do anestesista responsável. Todos os pacientes foram acompanhados por 24 horas após o término do procedimento.

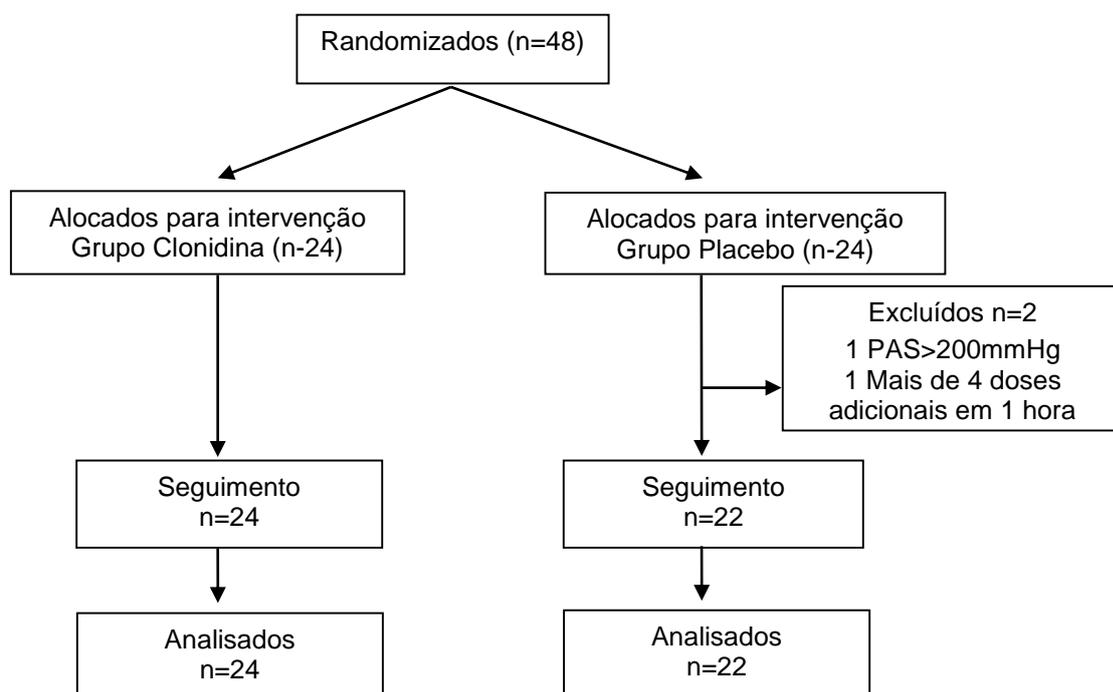


Figura 2 - Diagrama de fluxo do estudo

Os pacientes dos dois grupos apresentaram características clínicas, demográficas e de internação semelhantes (Tabela 4).

Tabela 4- Características Clínicas, Demográficas e de Internação dos pacientes internados no CTQ-HMSJ que foram incluídos no estudo, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Características	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22	p valor
Masculino	16	12	0,40
Feminino	8	10	
Idade (anos)	34±11,86	31±13,5	0,45
Peso (kg)	68±10,09	63±9,42	0,12
Altura (cm)	168±8,59	169±9,77	0,90
ASA ¹ II	19	18	1
ASA ¹ III	5	4	
Garcés II	11	15	0,12
Garcés III	13	7	
Duração (min)	39,58±9,07	35,9±10,07	0,13
Dose total (mg)	168,08±37,83	165,06±45,16	0,72

NOTA: Dados apresentados: n ou média + desvio padrão

¹ ASA- Classificação do estado físico pela American Society of Anesthesiology

Todos os pacientes de ambos os grupos estavam conscientes após 30 minutos e conseqüentemente após duas horas, estando aptos a responder corretamente as questões do estudo. Nenhum paciente apresentou vômitos durante o procedimento ou na SRPA, em nenhum dos grupos. Essas variáveis não foram analisadas.

Nenhum paciente apresentou depressão respiratória (saturação periférica de oxigênio menor que 92%), nem necessidade da assistência respiratória. Complicações respiratórias como laringoespasma ou broncoespasma não ocorreram durante o período em que o paciente esteve na sala de cirurgia ou na SRPA.

A análise da Tabela 5 permite verificar que os grupos foram semelhantes em relação ao número de procedimentos cirúrgicos realizados anteriormente à randomização deste estudo.

Tabela 5– Número de procedimentos cirúrgicos anteriores, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Número de procedimentos	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22
0	9	11
1	7	6
2	4	3
3	1	1
4	3	1

NOTA: $p=0,89$ - Fisher's Exact Test $Pr \leq P$

Pela avaliação dos dados da Tabela 6, o número de doses complementares de S+ Cetamina e clonidina durante a anestesia foram semelhantes nos dois grupos.

Tabela 6- Número de doses complementares de S+cetamina e clonidina, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Número de doses complementares	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22
0	11	8
1	5	7
2	5	2
3	1	5
4	2	0

NOTA: $p=0,16$ - Fisher's Exact Test $Pr \leq P$

Os efeitos psíquicos foram avaliados através de treze variáveis, após 30 minutos do final do procedimento cirúrgico com o paciente na SRPA, dados apresentados na Tabela 7, sendo que foram demonstrados valores menores de EVA no Grupo Clonidina, com diferença significativa nas variáveis Corpo, Arredores, Pensamento, Sonolento e Ansioso.

Tabela 7– Variáveis de efeitos psíquicos após 30 minutos na SRPA, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Variável (EVA)	Grupo Clonidina	Grupo Placebo	P
	n=24	n=22	Valor
Corpo	0,63±1,38	3,27±2,62	0,001
Arredores	0,71±1,55	3,0±2,71	0,002
Tempo	0,58±1,82	1,36±2,30	0,12
Realidade	0,29±1,23	0,91±1,60	0,09
Cores	1,21±2,28	1,55±2,52	0,74
Sons	1,25±2,45	1,50±2,41	0,50
Alto	1,21±2,40	2,95±3,75	0,08
Pensamentos	0,92±2,02	2,77±3,19	0,02
Vozes	0,75±2,11	0,82±2,11	0,64
Significado	0,71±2,44	0,36±1,71	0,60
Suspeita	0,21±0,72	0,09±0,43	0,59
Sonolento	2,25±2,66	4,50±3,00	0,02
Ansioso	1,88±2,74	4,77±3,65	0,005

A avaliação dos efeitos psíquicos após duas horas do final do procedimento cirúrgico com o paciente na SRPA apresentou diferença significativa somente na variável Ansioso, dados apresentados na Tabela 8.

Tabela 8– Variáveis de efeitos psíquicos após 2 horas na SRPA, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Variável (EVA)	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22	P Valor
Corpo	0,04±0,20	0,64±1,79	0,11
Arredores	0,0±0,0	0,55±1,77	0,06
Tempo	0,08±0,41	0,09±0,43	0,95
Realidade	0±0	0±0	1,0
Cores	0±0	0±0	1,0
Sons	0±0	0,14±0,64	0,29
Alto	0,17±0,82	1,0±1,98	0,06
Pensamentos	0,13±0,45	0,09±0,43	0,62
Vozes	0±0	0±0	1,0
Significado	0±0	0±0	1,0
Suspeita	0±0	0±0	1,0
Sonolento	0,92±1,28	1,86±2,08	0,11
Ansioso	0,42±1,28	1,91±2,27	0,01

NOTA: Nas variáveis Realidade, Cores, Vozes, Significado e Suspeita todos os pacientes responderam com valor zero.

A diminuição dos efeitos psíquicos pelos escores de EVA em 30 minutos em relação à segunda avaliação, após duas horas, apresentou redução estatisticamente significativa no Grupo Placebo em 10 das 13 variáveis, conforme apresentado na Tabela 9.

Tabela 9– Comparação das variáveis de efeitos psíquicos do Grupo Placebo, entre 30 minutos e 2 horas na SRPA, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Variável (EVA)	Avaliação de 30 minutos	Avaliação de 2 horas	P Valor
Corpo	3,27±2,62	0,64±1,79	0,001
Arredores	3,0±2,71	0,55±1,77	0,002
Tempo	1,36±2,30	0,09±0,43	0,01
Realidade	0,91±1,60	0±0	0,02
Cores	1,55±2,52	0±0	0,01
Sons	1,50±2,41	0,14±0,64	0,01
Alto	2,95±3,75	1,0±1,98	0,008
Pensamentos	2,77±3,19	0,09±0,43	0,003
Vozes	0,82±2,11	0±0	0,06
Significado	0,36±1,71	0±0	0,18
Suspeita	0,09±0,43	0±0	0,18
Sonolento	4,50±3,00	1,86±2,08	0,001
Ansioso	4,77±3,65	1,91±2,27	0,001

A diminuição dos efeitos psíquicos pelos escores de EVA em 30 minutos em relação à segunda avaliação, após duas horas, apresentou redução estatisticamente significativa no Grupo Clonidina em 8 das 13 variáveis, conforme apresentado na Tabela 10.

Tabela 10– Comparação das variáveis de efeitos psíquicos do Grupo Clonidina, entre 30 minutos e 2 horas na SRPA, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Variável (EVA)	Avaliação de 30 minutos	Avaliação de 2 horas	P Valor
Corpo	0,63±1,38	0,04±0,20	0,03
Arredores	0,71±1,55	0,0±0,0	0,04
Tempo	0,58±1,82	0,08±0,41	0,19
Realidade	0,29±1,23	0±0	0,18
Cores	1,21±2,28	0±0	0,01
Sons	1,25±2,45	0±0	0,02
Alto	1,21±2,40	0,17±0,82	0,02
Pensamentos	0,92±2,02	0,13±0,45	0,04
Vozes	0,75±2,11	0±0	0,10
Significado	0,71±2,44	0±0	0,31
Suspeita	0,21±0,72	0±0	0,31
Sonolento	2,25±2,66	0,92±1,28	0,003
Ansioso	1,88±2,74	0,42±1,28	0,01

Para a avaliação hemodinâmica dos pacientes fizemos uma análise subtraindo a última medida da inicial (chamado Delta) e relacionamos esse Delta com o tempo do procedimento. Neste cálculo temos uma relação da variação do parâmetro pela variação do tempo (Razão) e apresentamos os dados na Tabela 11.

Tabela 11– Comparação dos Deltas e Razões hemodinâmicas, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Variável	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22	P Valor
Delta PAS ¹	5,83±11,58	24,31±20,13	<0,001
Razão PAS ¹	0,16±0,30	0,76±0,62	<0,001
Delta PAD ²	7,58±11,82	23,54±12,99	<0,001
Razão PAD ²	0,21±0,32	0,71±0,46	<0,001
Delta PAM ³	7,0±10,75	23,80±12,65	<0,001
Razão PAM ³	0,19±0,29	0,73±0,44	<0,001
Delta FC ⁴	2,0±11,52	7,72±12,20	0,03
Razão FC ⁴	0,07±0,32	0,22±0,34	0,04

NOTA: Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

¹ PAS – Pressão arterial sistólica

² PAD - Pressão arterial diastólica

³ PAM - Pressão arterial média ((PAS+PAD+PAD)/3)

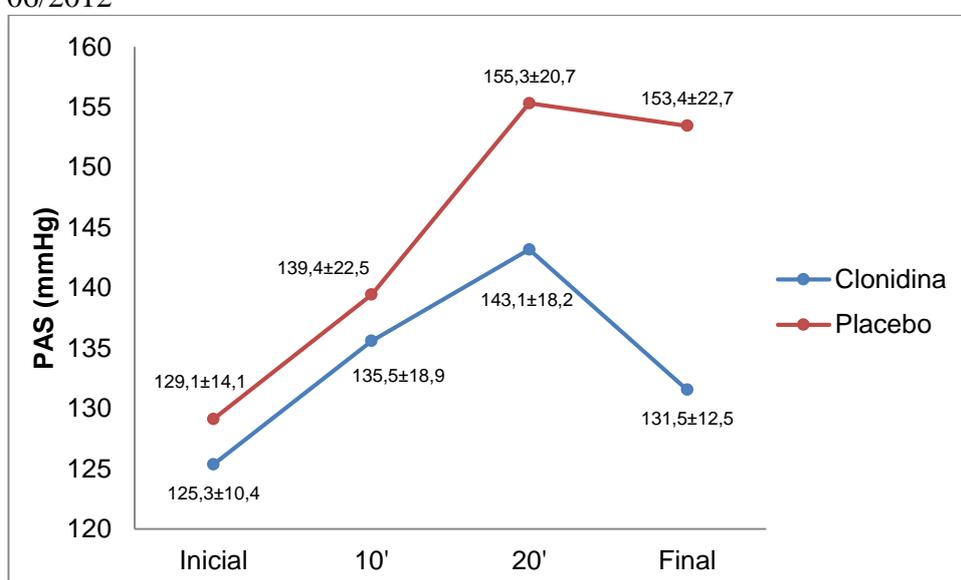
⁴ FC – Frequência cardíaca

Através da análise de variância com medidas repetidas (ANOVA) observamos que os grupos apresentaram diferenças significativas em relação ao comportamento da PAS ao longo das avaliações ($p=0,028$).

O Grupo Clonidina apresentou valores significativamente menores ao longo das avaliações ($p < 0,001$). O momento inicial difere dos demais momentos (10 minutos, $p=0,020$, 20 minutos, $p < 0,001$ e final, $p=0,023$), apresentando valor significativamente menor. O momento 10 minutos não difere dos demais momentos (20 minutos, $p=0,127$ e final, $p=0,453$). O momento 20 minutos difere do momento final ($p=0,001$), apresentando valor significativamente maior.

O Grupo Placebo apresentou valores significativamente maiores ao longo das avaliações ($p < 0,001$). O momento inicial não difere do momento 10 minutos ($p=0,066$) e difere dos momentos 20 minutos ($p < 0,001$) e final ($p < 0,001$), apresentando valor significativamente menor. O momento 10 minutos difere dos momentos 20 minutos ($p < 0,001$) e final ($p=0,025$), apresentando valor significativamente menor. O momento 20 minutos não difere do momento final ($p=0,626$).

Gráfico 2 – Comparação das pressões arteriais sistólicas (PAS) em relação ao tempo, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012



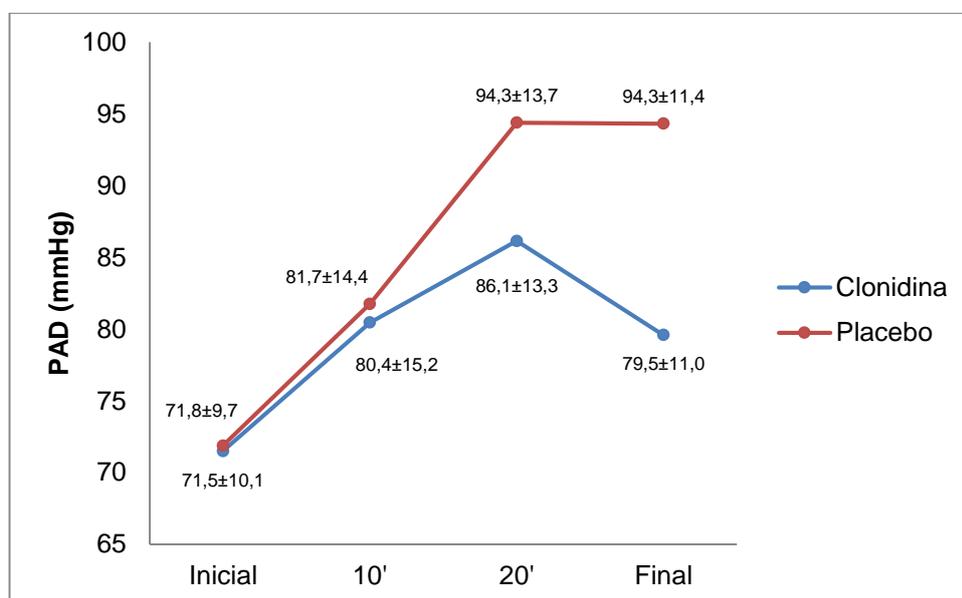
NOTA: Valores expressos em médias \pm desvio-padrão - $p=0,028$

Através da análise de variância com medidas repetidas (ANOVA) observamos que os grupos apresentaram diferenças significativas em relação ao comportamento da PAD ao longo das avaliações ($p=0,009$).

O Grupo Clonidina apresentou valores significativamente menores ao longo das avaliações ($p < 0,001$). O momento inicial foi menor que os demais momentos (10 minutos, $p=0,001$, 20 minutos, $p < 0,001$ e final, $p=0,005$), apresentando valores estatisticamente significativos. O momento 10 minutos não difere dos demais momentos (20 minutos, $p=0,120$ e final, $p=0,803$). O momento 20 minutos difere do momento final ($p=0,004$), apresentando valor significativamente maior.

O Grupo Placebo apresentou valores significativamente maiores ao longo das avaliações ($p < 0,001$). O momento inicial difere dos demais momentos (10 minutos, $p=0,019$, 20 minutos, $p < 0,001$ e final, $p < 0,001$), apresentando valor significativamente menor. O momento 10 minutos difere dos momentos 20 minutos ($p=0,008$) e final ($p=0,013$), apresentando valor significativamente menor. O momento 20 minutos não difere do momento final ($p=0,980$).

Gráfico 3– Comparação das pressões arteriais diastólicas (PAD) em relação ao tempo, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012



NOTA: Valores expressos em médias \pm desvio-padrão - $p=0,009$

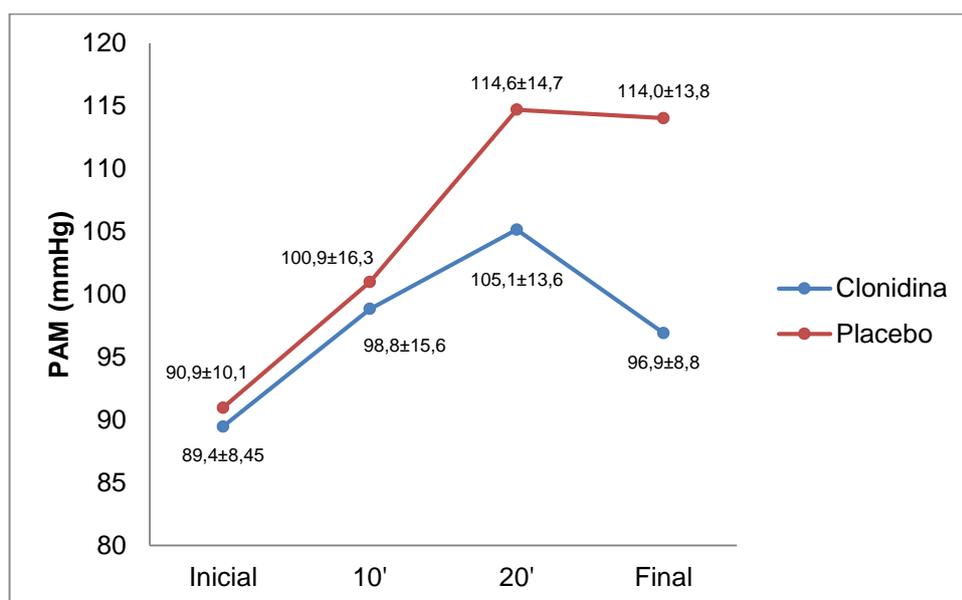
Através da análise de variância com medidas repetidas (ANOVA) observamos que os grupos apresentaram diferenças significativas em relação ao comportamento da PAM ao longo das avaliações ($p=0,002$).

O Grupo Clonidina apresentou valores significativamente menores ao longo das avaliações ($p < 0,001$). O momento inicial foi menor que os demais momentos (10 minutos, $p=0,003$, 20 minutos, $p < 0,001$ e final, $p=0,005$), apresentando valores estatisticamente significativos. O momento 10 minutos não difere dos demais

momentos (20 minutos, $p=0,109$ e final, $p=0,625$). O momento 20 minutos difere do momento final ($p<0,001$), apresentando valor significativamente maior.

O Grupo Placebo apresentou valores significativamente maiores ao longo das avaliações ($p<0,001$). O momento inicial difere dos demais momentos (10 minutos, $p=0,024$, 20 minutos, $p<0,001$ e final, $p<0,001$), apresentando valor significativamente menor. O momento 10 minutos difere dos momentos 20 minutos ($p=0,002$) e final ($p=0,011$), apresentando valor significativamente menor. O momento 20 minutos não difere do momento final ($p=0,762$)

Gráfico 4– Comparação das pressões arteriais médias (PAM) em relação ao tempo, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

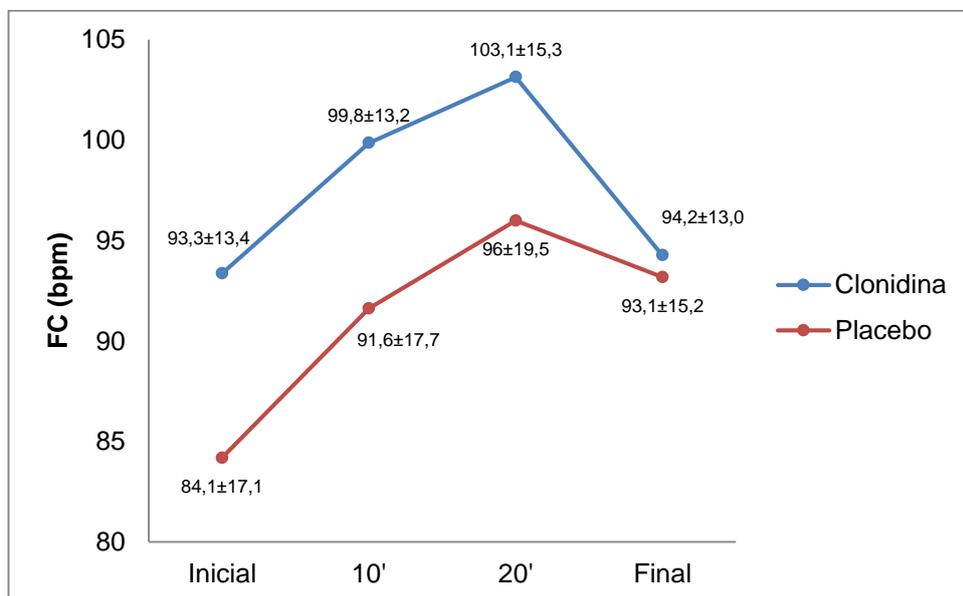


NOTA: Valores expressos em médias \pm desvio-padrão - $p=0,002$

Através da análise de variância com medidas repetidas (ANOVA) observamos que os grupos não apresentaram diferenças significativas em relação ao comportamento da FC ao longo das avaliações ($p=0,066$).

Os grupos não apresentaram diferenças significativas das médias ao longo das avaliações ($p=0,170$).

Gráfico 5 – Comparação das frequências cardíacas em relação ao tempo, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012



NOTA: Valores expressos em médias \pm desvio-padrão, $p=0,066$

Em relação ao delírio pós-operatório, os grupos foram semelhantes, conforme dados da Tabela 12.

Tabela 12– Ocorrência de delírio após procedimento cirúrgico na SRPA, dos pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Delírio	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22
Sim	7	5
Não	16	15
Inconclusivo	1	2

NOTA: $p=0,80$ - Fisher's Exact Test $Pr \leq P$

As Tabelas 13 e 14 apresentam os dados relacionados com o uso de morfina para analgesia pós-operatória na SRPA e nas primeiras 24 horas após a alta da SRPA. A analgesia pós-operatória avaliada pelo número de doses de morfina, mostra que os grupos são semelhantes no consumo de morfina, na SRPA. No consumo de morfina após 24 horas também não houve diferença significativa.

Tabela 13- Número de doses de morfina na SRPA, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Número de doses de morfina	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22
0	20	15
1	3	4
2	1	2
3	0	1

NOTA: $p=0,59$ - Fisher's Exact Test $Pr \leq P$

Tabela 14- Número de doses de morfina nas 24 horas após alta da SRPA, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Número de doses de morfina	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22
0	18	12
1	4	4
2	2	6

NOTA: $p=0,19$ - Fisher's Exact Test $Pr \leq P$

Em relação ao tempo de solicitação da primeira dose de morfina para analgesia de resgate na SRPA, não houve diferença entre os grupos. Nos escores de EVA para avaliação da analgesia na SRPA e após 24 horas, também não houve diferença, conforme Tabela 15.

Tabela 15- Características relacionadas a analgesia dos pacientes internados no CTQ-HMSJ que foram incluídos no estudo, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Características	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22	P valor
Tempo para 1º analgésico (min)	10,41±27,89	9,54±14,63	0,38
EVA ¹ após 2 horas	1,45±2,04	1,45±1,56	0,73
EVA ¹ após 24 horas	0,95±1,78	1,18±1,53	0,37

¹ Escala Visual e Analógica

Se analisarmos somente os pacientes que necessitaram de morfina para analgesia na SRPA, o tempo para a solicitação da primeira dose para analgesia de resgate foi maior no Grupo Clonidina, conforme apresentado na Tabela 16.

Tabela 16- Características relacionadas a analgesia somente dos pacientes que necessitaram de morfina de resgate, internados no CTQ-HMSJ que foram incluídos no estudo, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

Características	Grupo Clonidina n=4	Grupo Placebo n=7	P valor
Tempo para. 1º analgésico (min)	62,50±40,31	30,0±5,77	0,04

NOTA: Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Quando avaliados os sonhos durante o procedimento, apresentados na Tabela 17, não houve diferença significativa na ocorrência de sonhos ou na classificação em agradáveis e desagradáveis. Na avaliação após a primeira noite, também não houve diferença na ocorrência de sonhos ou na sua classificação, dados apresentados na Tabela 18.

Tabela 17– Relato de sonhos como agradáveis ou desagradáveis durante o procedimento cirúrgico, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22
Não relatou sonhos	14	15
Sonhos agradáveis	6	5
Sonhos desagradáveis	3	3

NOTA: $p=1,0$ - Fisher's Exact Test $Pr \leq P$

Tabela 18– Relato de sonhos como agradáveis ou desagradáveis na primeira noite de pós-operatório, pacientes internados no CTQ-HMSJ, em Joinville/SC, 03/2009 – 06/2012

	Grupo Clonidina n=24	Grupo Placebo n=22
Não relatou sonhos	21	18
Sonhos agradáveis	2	2
Sonhos desagradáveis	1	2

NOTA: $p=0,84$ - Fisher's Exact Test $Pr \leq P$

5. Discussão

Este estudo demonstrou que o uso de clonidina reduz os efeitos psíquicos e o aumento das pressões arteriais causados pela S+ cetamina em pacientes grandes queimados submetidos a curativos e debridamentos cirúrgicos.

Na avaliação das variáveis psíquicas em 30 minutos houve redução dos escores no Grupo Clonidina. Ocorreu diminuição estatisticamente significativa nas variáveis Corpo, Arredores, Pensamento, Sonolento e Ansioso. A diminuição dos efeitos psíquicos com o uso de benzodiazepínicos é bem documentado pela literatura, apesar das avaliações e quantificações dos efeitos psíquicos serem pouco precisas e muitas vezes avaliadas de maneira subjetiva. É comum a utilização do termo “fenômeno psíquicos de emergência” para todas as alterações causadas após o uso da cetamina, com pouco detalhamento e definições concretas sobre os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes (23). Em estudo de Taittonen *et al*, comparando o midazolam e a clonidina como pré-anestésico, ambas medicações apresentaram resultados semelhantes na redução dos efeitos psíquicos avaliados (24).

As outras variáveis da avaliação psíquica não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Em estudo de Bowdle que avaliou a relação entre concentração plasmática de cetamina e variáveis psíquicas, por escala visual analógica, as que tiveram maior alteração foram: “Alto”, “Arredores”, “Tempo”, “Realidade”, “Pensamentos”, “Cores”, “Corpo” e “Sonolento”. Essas medidas foram realizadas no momento com a maior dose de cetamina. (23).

O uso de benzodiazepínicos provoca redução dos efeitos psíquicos causados pela cetamina, mas esta associação apresenta efeito teto (a partir de determinadas doses, o aumento das quantidades de benzodiazepínicos apenas aumenta outros efeitos colaterais, sem provocar diminuição extra dos efeitos psíquicos). Não está claro na literatura se o uso combinado de clonidina e midazolam podem diminuir os efeitos psíquicos causados pela cetamina além do efeito teto obtido com os benzodiazepínicos. A utilização de drogas com princípios farmacológicos diferentes pode levar a um efeito aditivo na redução dos “fenômenos psíquicos de emergência”. A associação dos efeitos

da ativação dos canais de cloro gabaérgicos (benzodiazepínicos) e dos receptores simpáticos alfa2 (clonidina), pode explicar a ação sinérgica das duas medicações (24). Avaliação detalhada dos efeitos psíquicos foi realizada no sentido de analisar esta possibilidade como desfecho secundário.

Em nosso estudo houve maior redução em cinco das 13 variáveis analisadas na avaliação de 30 minutos no Grupo Clonidina quando comparado ao Grupo Placebo. Esses dados mostraram importante efeito da clonidina na redução dos efeitos psíquicos da S+ cetamina, confirmando a capacidade dos alfa2-agonistas causarem maior redução dos “fenômenos de emergência” do que os benzodiazepínicos sozinhos.

Na avaliação das variáveis psíquicas duas horas após o procedimento, apenas a variável Ansioso apresentou diferença estatisticamente significativa, com redução no Grupo Clonidina. A Clonidina tem efeito ansiolítico prolongado mediado no sistema nervoso central, sendo por vezes utilizada como medicação pré-anestésica. Essa ação da droga pode justificar a diminuição da ansiedade do paciente após duas horas, pois neste momento ainda é esperado efeito farmacológico da Clonidina, devido a sua meia-vida longa. Após duas horas, não são esperadas alterações psíquicas da S+ cetamina, pois sua meia-vida é curta e essas alterações são linearmente relacionadas às concentrações plasmáticas da droga (23, 24).

As alterações psíquicas após duas horas foram de pequena intensidade e os únicos itens em que a média da EVA foi superior a um foram Ansioso e Sonolento, mas somente no Grupo Placebo, pois no Grupo Clonidina nenhuma variável apresentou média de EVA acima de um. Neste momento, as variáveis Realidade, Cores, Vozes, Significado e Suspeita receberam graduação zero por todos os pacientes do estudo. Nossos resultados demonstram que após duas horas as alterações psíquicas da S+ cetamina são mínimas e o paciente pode retornar ao seu setor de internação sem comprometimento somatosensorial.

A técnica proposta é adequada para o rápido retorno do paciente ao seu setor de internação para possibilitar o seguimento dos cuidados com a queimadura e retorno da alimentação, liberando o paciente da SRPA após pouco tempo de recuperação. Os pacientes grandes queimados necessitam de vários procedimentos cirúrgicos e a rapidez da recuperação é muito importante.

Quando comparamos os valores das variáveis em 30 minutos com os após duas horas, percebemos importante diminuição dos escores em relação ao tempo, mostrando a provável relação dos efeitos psíquicos com as concentrações plasmáticas da S+ cetamina. É esperado que após 30 minutos ainda existisse efeito residual da S+ cetamina, mas após duas horas as concentrações plasmáticas são pequenas e conseqüentemente poucos efeitos psíquicos e com baixa intensidade deveriam ser percebidos (23).

No Grupo Placebo todas as variáveis apresentaram redução dos escores de EVA e somente as variáveis Vozes, Significado e Suspeita não apresentaram diferença estatisticamente significativa na comparação dos momentos 30 minutos com duas horas.

No Grupo Clonidina todas as variáveis apresentaram redução dos escores de EVA e as variáveis Tempo, Realidade, Vozes, Significado e Suspeita não apresentaram diferença estatisticamente significativa na comparação dos momentos 30 minutos com duas horas.

Considerando que as doses totais de S+ cetamina e a quantidade de doses adicionais foram semelhantes em ambos os grupos, as alterações observadas na avaliação dos efeitos psíquicos utilizando escala visual e analógica devem-se à utilização da Clonidina.

A redução dos efeitos psíquicos com a utilização de S+ cetamina é um importante resultado, pois a ocorrência dos “fenômenos de emergência” é complicação que limita o uso da S+ cetamina e nosso estudo mostra uma combinação de medicações que oferece várias vantagens ao paciente, sem aumentar as complicações.

Em nosso estudo realizamos análise detalhada das alterações psíquicas causadas pela S+ cetamina em doses anestésicas. Nossos dados sugerem que o paciente experimenta alteração da percepção sensorial, podendo manter a consciência de que sua percepção está alterada em intensidades variáveis. Quando o paciente está em fase de recuperação da anestesia, o retorno da consciência parece ser mais precoce do que das alterações somatosensoriais. Parece existir um período em que o paciente está consciente, mas ainda com a percepção alterada, podendo descrever em detalhes as alterações somatosensoriais.

Baseados nesses achados, podemos questionar se as alterações comumente citadas como alucinações causadas pelo uso da S+ cetamina não seriam alterações de percepção sensorial, pois o paciente está consciente que suas percepções não são reais. Vários estudos avaliam de maneira imprecisa ou subjetiva a ocorrência de alucinações após o uso da S+ cetamina, gerando resultados questionáveis. Esse questionamento é uma grande contribuição do nosso estudo para o estudo dos efeitos psíquicos da S+ cetamina.

Para a análise dos parâmetros de hemodinâmica utilizamos as comparações das pressões arteriais não invasivas dos componentes sistólico, diastólico, médio, as frequências cardíacas, suas variações entre os momentos iniciais e finais e da relação destas variações em função do tempo.

Como os procedimentos tiveram durações variadas, foram realizadas avaliações dos parâmetros em relação à medida final e ao tempo de duração do procedimento de cada paciente.

Para possibilitar a análise hemodinâmica durante o procedimento definimos o Delta do parâmetro, que foi calculado subtraindo a última medida do valor inicial. O Delta foi menor no Grupo Clonidina que no Grupo Placebo nas avaliações das pressões arteriais médias, sistólicas, diastólicas e frequência cardíaca.

Quando relacionamos o Delta dos parâmetros com o tempo de duração do procedimento, calculamos a Razão do parâmetro. No Grupo Clonidina a Razão foi menor que no Grupo Placebo para as pressões médias, sistólicas, diastólicas e da frequência cardíaca.

Os resultados mostram redução das variáveis hemodinâmicas no Grupo Clonidina. Nas avaliações das pressões arteriais em todos seus componentes em relação ao tempo houve diferença estatisticamente significativa, sendo menor no Grupo Clonidina. A frequência cardíaca foi semelhante em todos os momentos em ambos os grupos.

A S+ cetamina provoca aumento nas pressões arteriais e na frequência cardíaca, pelo estímulo à liberação de catecolaminas, alterações atenuadas pelo uso concomitante de benzodiazepínicos. Esse aumento é dose dependente e relacionado com a concentração plasmática. A Clonidina é um alfa2-agonista que causa diminuição

da liberação de catecolaminas e conseqüente diminuição das pressões arteriais e da frequência cardíaca. Com o uso de Clonidina em uma anestesia induzida por S+ cetamina é esperado que ocorra menos hipertensão e menos taquicardia, mas esse efeito não está adequadamente avaliado na literatura (20, 25). Os efeitos da associação de clonidina com S+ cetamina também não estão bem estabelecidos em pacientes grandes queimados, população alvo do estudo.

A S+ cetamina provoca estimulação cardiovascular por ação nos centros medulares simpáticos e por bloqueio da recaptção de catecolaminas. A diminuição do estímulo simpático pela clonidina decorre de um antagonismo funcional na liberação induzida pela S+ cetamina. Além disso, a ação pré-sináptica nos receptores simpáticos alfa2 inibe a liberação de catecolaminas (24).

Em estudo de Taittonen *et al*, o uso da Clonidina diminuiu as concentrações de catecolaminas, mas não aboliu totalmente a liberação das mesmas. A estimulação simpática também não foi completamente bloqueada pelo uso da Clonidina, mas diminuiu as pressões arteriais, a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio (24).

O uso de dexmedetomidina como pré-medicação para atenuação dos efeitos simpáticos da anestesia com cetamina foi avaliada por Zor *et al*, que demonstraram redução das variáveis hemodinâmicas. A dexmedetomidina é um alfa2 agonista de curta duração e mais seletivo que a Clonidina (34). O uso da dexmedetomidina apresenta vantagens e desvantagens em relação à clonidina. Sua meia-vida curta e sua maior potência possibilitam que doses maiores sejam usadas e que se altere a quantidade da droga proporcionalmente ao estímulo cirúrgico. Provavelmente poderíamos usar doses menores de S+ cetamina e aumentar a participação do alfa2-agonista com o uso da dexmedetomidina. Por outro lado a sua curta duração não auxilia no pós-operatório. Os efeitos prologados da clonidina fornecem analgesia, sedação e redução de catecolaminas por horas após o procedimento cirúrgico, o que é uma vantagem nesse grupo de pacientes.

Em nosso estudo o Grupo Clonidina apresentou valores menores de pressões arteriais em relação ao Grupo Placebo, sendo mais intensa a redução no final do procedimento. No início da cirurgia os picos plasmáticos da S+ cetamina já foram alcançados, causando a maior estimulação simpática. A Clonidina pode demorar a

atingir seus maiores níveis plasmáticos e até os 20 minutos pode não ter exercido seu efeito clínico máximo de redução da liberação de catecolaminas, explicando os resultados observados. Como não houve diferença significativa entre os grupos em relação a dose total de S+ cetamina, nem no número de doses adicionais, esses efeitos hemodinâmicos observados são decorrentes do uso da Clonidina.

Em relação à recuperação de consciência em 30 minutos após o final do procedimento cirúrgico, todos os pacientes do estudo estavam conscientes e responderam adequadamente a questões do estudo. Dentre as medicações utilizadas para a anestesia, a S+ cetamina e o midazolam apresentam meias-vidas rápidas, sendo esperado que após 30 minutos do final do procedimento os pacientes estejam conscientes. A clonidina possui meia-vida mais prolongada, mas nas doses utilizadas em nosso estudo, não deve atrasar o retorno da consciência. Essa avaliação demonstra a eficácia da técnica em relação à rápida recuperação do paciente, um objetivo importante no grande queimado.

Como foi observado, não houve diferença na recuperação da consciência entre os grupos. Considerando que o midazolam foi utilizado somente no início do procedimento, a recuperação da consciência depende principalmente das doses de S+ cetamina, e a utilização de clonidina não diminuiu a dose total de S+ cetamina utilizada para a anestesia, não interferindo nesse aspecto. As alterações de consciência e as alterações psíquicas mantêm relação linear com as concentrações plasmáticas da S+ cetamina, conforme demonstrado por Bowdle (23).

Em relação a náuseas e vômitos, não houve nenhuma ocorrência em nosso estudo, apesar de a S+ cetamina ser considerada medicação que provoca esse efeito. Em nosso estudo não foram utilizados opióides durante a anestesia, sendo que o risco de vômitos é maior quando a cetamina é associada aos opióides, conforme demonstrado em revisão sistemática de McGuinness (32). A utilização da clonidina não está relacionada com alteração na ocorrência de náuseas ou vômitos. A ausência desses eventos pode ser devido a uma característica do tipo de paciente estudado ou à ausência de opióides no transoperatório.

Nenhum paciente apresentou saturação periférica de oxigênio menor que 92% ou necessidade da assistência respiratória durante todo o procedimento, nem na SRPA.

A S+ cetamina pode provocar apneia, principalmente quando doses altas são utilizadas ou com injeções rápidas. Dividimos a S+ cetamina em duas doses separadas por cinco minutos e com o cuidado de usar infusões lentas, para minimizar as alterações respiratórias. Os efeitos respiratórios esperados da S+ cetamina são a broncodilatação, mínima depressão da ventilação e modesta hipercapnia (20). A não utilização de opióides para a anestesia também contribuiu para a ausência de depressão respiratória. A utilização de midazolam pode provocar depressão respiratória, mas nas doses utilizadas essa ocorrência não é frequente.

A clonidina não tem como efeito esperado a alteração do padrão respiratório, causando pequena diminuição do volume minuto e aumento do dióxido de carbono expirado. Também não possui efeito sinérgico para depressão respiratória com os outros anestésicos nem altera de maneira significativa o estímulo respiratório pela hipóxia ou pela hipercarbia (25).

A utilização de uma técnica anestésica que não necessite de manipulação da via aérea é uma vantagem para os pacientes queimados, pois eles apresentam várias alterações fisiopatológicas respiratórias que dificultam seu manejo e que podem durar vários dias ou até semanas. No momento da avaliação da via aérea é importante observar se existem cicatrizes, retrações, edema ou outras alterações que podem dificultar a manipulação destes pacientes (1). Em nosso estudo nenhum paciente necessitou de assistência respiratória, mostrando que a técnica proposta apresenta-se segura e eficaz do ponto de vista respiratório.

Complicações respiratórias como salivação excessiva, laringoespasma ou broncoespasmo não ocorreram durante o período em que o paciente esteve na sala de cirurgia ou na SRPA. Em relação à anestesia geral com manuseio da via aérea a técnica proposta por nosso estudo apresenta menor morbidade respiratória, que é uma preocupação constante na população estudada.

Não houve diferença na ocorrência de sonhos durante o procedimento cirúrgico nem após a primeira noite, também não houve diferença entre a classificação dos sonhos como agradáveis ou desagradáveis. Em nossa casuística a utilização de clonidina não alterou a quantidade nem a qualificação dos sonhos relatados pelos

pacientes. Em relação ao delírio, também não houve diferença significativa entre os dois grupos.

A utilização de benzodiazepínicos associados a S+ cetamina reduz a ocorrência de sonhos e de delírios, quando comparados ao placebo. Essa relação não é aumentada com doses maiores dessas medicações, demonstrando um efeito teto na redução dos sonhos. A utilização de doses maiores de diazepam não causou maior redução nos delírios ou sonhos e ainda pode comprometer a ventilação dos pacientes, conforme demonstrado por Grace *et al* (8). Em nossa amostra tivemos poucos casos de sonhos e delírios, dificultando a análise estatística. A utilização da clonidina não causou maior redução na ocorrência de sonhos quando comparada ao placebo, mas nosso estudo não tem poder estatístico para avaliar esta relação.

Em relação à analgesia pós-operatória, não demonstramos diferença entre os grupos, seja no consumo de morfina na SRPA, na EVA da alta da SRPA, no consumo de morfina nas primeiras 24 horas nem na EVA após 24 horas do procedimento. Quando avaliamos somente os pacientes que solicitaram analgesia de resgate na SRPA, quatro no Grupo Clonidina e sete no Grupo Placebo, observamos que o tempo de solicitação do primeiro analgésico foi em média 32 minutos maior no Grupo Clonidina. Como os grupos não diferiram no total de doses de S+ cetamina, essa diferença no tempo de solicitação de analgésicos de resgate provavelmente se deve ao uso da clonidina.

A clonidina é um alfa₂ agonista que promove analgesia principalmente por ação central. A droga é utilizada normalmente como adjuvante da analgesia ou da anestesia e não como analgésico único. Seria esperada melhor analgesia no Grupo Clonidina, mas provavelmente não tivemos uma amostra suficiente para demonstrar esse desfecho secundário (25, 33).

Nosso estudo tem alguns pontos fortes. Foi um estudo prospectivo, randomizado, duplo encoberto que avaliou pacientes grandes queimados, população pouco avaliada em estudos controlados. Apesar de haver considerável literatura sobre os mecanismos fisiopatológicos da queimadura e do trauma inicial, comparativamente poucos estudos são feitos em pacientes internados para todo o processo de cura, redução de sequelas e reabilitação. Esse período pode se estender por meses ou até

anos. Nosso estudo foi conduzido em pacientes clínicos para procedimentos comumente realizados e para os quais ainda não existe consenso sobre qual a melhor técnica anestésica. Apresentamos uma técnica segura e eficaz para essas cirurgias e que diminui as variações hemodinâmicas durante o procedimento sem aumentar complicações respiratórias.

Outro ponto importante de nosso estudo foi a avaliação detalhada dos efeitos psíquicos da S+ cetamina após o uso de doses de indução de anestesia geral. Essa avaliação havia sido realizada em voluntários saudáveis e com doses menores que a utilizada para indução de anestesia, não refletindo o uso em pacientes cirúrgicos. As alterações psíquicas da S+ cetamina são frequentemente avaliadas de maneira subjetiva e com poucos detalhes, sendo englobadas como “fenômenos de emergência”. A ocorrência de alucinações também pode ser questionada ou provavelmente sua incidência seja menor que a citada na literatura.

Apresentamos uma combinação de medicações que diminuem os efeitos colaterais psíquicos e hemodinâmicos e que ainda pode melhorar a analgesia, sem aumentar as complicações da técnica anestésica.

Uma das limitações do nosso estudo é ter usado medidas das pressões artérias de forma não invasiva. Os pacientes grandes queimados não são monitorizados rotineiramente com linhas intra-arteriais, que por ser um procedimento invasivo e com riscos implícitos a sua execução, não foram realizados.

Outra limitação é que a avaliação da medida de catecolaminas plasmáticas poderia ter sido realizada para mensurar o efeito de redução da estimulação simpática, porém, nosso estudo foi focado na análise clínica do paciente.

Uma contribuição importante do estudo foi propor uma técnica segura, rápida, eficaz e com redução de complicações. Apesar de haverem várias técnicas anestésicas propostas para a troca de curativos e debridamentos em grandes queimados, não existe consenso sobre qual a melhor e com mais vantagens. O uso de benzodiazepínicos associados a S+ cetamina é comumente usada no mundo inteiro, apesar dos efeitos colaterais da S+ cetamina, sendo que os efeitos psíquicos e hemodinâmicos são os que mais limitam o uso dessa combinação de anestésicos. Nosso estudo apresentou uma técnica detalhada para realização desses procedimentos.

Outra grande contribuição do nosso estudo é a comprovação de que a Clonidina reduz os efeitos colaterais da S+ cetamina além da redução máxima obtida com o uso de benzodiazepínicos. Várias outras medicações foram testadas para reduzir os efeitos colaterais da S+ cetamina de maneira similar aos benzodiazepínicos. A clonidina pode substituir os benzodiazepínicos com efeitos similares de redução de efeitos hemodinâmicos e psíquicos da S+ cetamina, mas não havia sido demonstrada que a utilização conjunta poderia proporcionar redução adicional, conforme foi evidenciado em nosso estudo.

A partir dos resultados obtidos em nosso estudo temos algumas perspectivas. Alterações de doses podem ser pesquisadas, principalmente com seu aumento ou o início precoce da clonidina. Os efeitos hemodinâmicos foram mais pronunciados no final do procedimento, por isso talvez o uso da clonidina com maior antecedência apresente melhores resultados. Não sabemos também se o uso de doses maiores de clonidina resultará em menores efeitos colaterais, outras pesquisas que podem ser realizadas a partir de nosso estudo.

A utilização de dexmedetomidina ao invés da clonidina também é uma possibilidade, pois sua curta duração de ação possibilita uso proporcional ao estímulo cirúrgico e talvez a redução das doses de S+ cetamina. Como a dexmedetomidina tem poucos efeitos residuais no pós-operatório imediato, podemos ter melhores resultados com a clonidina neste período, pois auxilia na analgesia, ansiólise e diminuição de catecolaminas circulantes.

6. Conclusões

O uso de Clonidina em anestesia com S+ cetamina e Midazolam para curativos e debridamentos cirúrgicos em pacientes grandes queimados reduz as pressões arteriais e os efeitos psíquicos pós-operatórios. Não houve diferença em relação a frequência cardíaca e na qualidade da analgesia.

A técnica descrita em nosso estudo mostrou-se segura e eficaz para curativos e debridamentos cirúrgicos em pacientes grandes queimados.

Referências

1. MacLennan N, Heimbach DM, Cullen BF. Anesthesia for major thermal injury. *Anesthesiology*. 1998;89(3):749-70.
2. Marko P, Layon AJ, Caruso L, Mazingo DW, Gabrielli A. Burn injuries. Current opinion in anaesthesiology. 2003;16(2):183-91.
3. Al-Mousawi AM, Mecott-Rivera GA, Jeschke MG, Herndon DN. Burn teams and burn centers: the importance of a comprehensive team approach to burn care. *Clinics in plastic surgery*. 2009;36(4):547-54.
4. Mlcak RP, Suman OE, Herndon DN. Respiratory management of inhalation injury. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2007;33(1):2-13.
5. Zor F, Ozturk S, Bilgin F, Isik S, Cosar A. Pain relief during dressing changes of major adult burns: ideal analgesic combination with ketamine. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2010;36(4):501-5.
6. Richardson P, Mustard L. The management of pain in the burns unit. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2009;35(7):921-36.
7. Somashekara SC, Govindadas D, Devashankaraiah G, Mahato R, Deepalaxmi S, Srinivas V, et al. Midazolam premedication in attenuating Ketamine psychic sequelae *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2010;001(004):209-13.
8. Grace RF. The effect of variable-dose diazepam on dreaming and emergence phenomena in 400 cases of ketamine-fentanyl anaesthesia. *Anaesthesia*. 2003;58(9):904-10.
9. Caldwell FT, Jr., Wallace BH, Cone JB, Manuel L. Control of the hypermetabolic response to burn injury using environmental factors. *Annals of surgery*. 1992;215(5):485-90; discussion 90-1.
10. Milner EA, Cioffi WG, Mason AD, McManus WF, Pruitt BA, Jr. A longitudinal study of resting energy expenditure in thermally injured patients. *The Journal of trauma*. 1994;37(2):167-70.
11. Maldini B. Ketamine anesthesia in children with acute burns and scalds. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1996;40(9):1108-11.
12. Cantinho FAdF, Santos FG, Silva ACPd. Conduta anestésica em balneoterapia de pacientes queimados: avaliação prospectiva de 2852 procedimentos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2004;54:229-38.
13. Celis MM, Suman OE, Huang TT, Yen P, Herndon DN. Effect of a supervised exercise and physiotherapy program on surgical interventions in children with thermal injury. *The Journal of burn care & rehabilitation*. 2003;24(1):57-61; discussion 56.
14. Suman OE, Spies RJ, Celis MM, Mlcak RP, Herndon DN. Effects of a 12-wk resistance exercise program on skeletal muscle strength in children with burn injuries. *J Appl Physiol*. 2001;91(3):1168-75.
15. Sheridan RL. Burns. *Critical care medicine*. 2002;30(11 Suppl):S500-14.
16. Albornoz G CR, Villegas C J, Bravo Y I, Peña M V. El GES promueve la equidad en el tratamiento del gran quemado de la tercera edad. *Revista médica de Chile*. 2011;139:1465-70.
17. Miller SF, Jeng JC, Bessey PQ, Caruso DM, Kagan RJ, Latenser BA, et al. American Burn Association - National Burn Repository 2009 Report. American Burn Association Report. 2009;Dataset Version 5.0.
18. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? *British journal of anaesthesia*. 2011;107(2):123-6.
19. Granry JC, Dube L, Turroques H, Conreux F. Ketamine: new uses for an old drug. *Current opinion in anaesthesiology*. 2000;13(3):299-302.
20. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesthesia and analgesia*. 1998;87(5):1186-93.

21. Kress HG. [Actions of ketamine not related to NMDA and opiate receptors]. *Der Anaesthesist*. 1994;43 Suppl 2:S15-24. NMDA- und Opiatrezeptor-unabhängige Wirkungen von Ketamin.
22. Doenicke A, Kugler J, Mayer M, Angster R, Hoffmann P. [Ketamine racemate or S-(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings]. *Der Anaesthesist*. 1992;41(10):610-8. Ketamin-Razemat oder S-(+)-Ketamin und Midazolam. Die Einflüsse auf Vigilanz, Leistung und subjektives Befinden.
23. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology*. 1998;88(1):82-8.
24. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH. The effect of clonidine or midazolam premedication on perioperative responses during ketamine anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1998;87(1):161-7.
25. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999;54(2):146-65.
26. Alves TCA BJ, Vianna PTG. Alfa2-agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2000;50:396-404.
27. Simonetti MPB VE, Ferreira FMC. Clonidina: de descongestionante nasal a analgésico potente. Considerações históricas e farmacológicas. *Rev Bras Anesthesiol*. 1997;47:37-47.
28. Gurfinkel R, Czeiger D, Douvdevani A, Shapira Y, Artru AA, Sufaro Y, et al. Ketamine improves survival in burn injury followed by sepsis in rats. *Anesthesia and analgesia*. 2006;103(2):396-402, table of contents.
29. Neder Meyer T, Lazaro Da Silva A. Ketamine reduces mortality of severely burnt rats, when compared to midazolam plus fentanyl. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2004;30(5):425-30.
30. Piccolo NS CM, Amaral CR, Leonardi DF, Novaes FN, Prestes MA, Serra MCF, Cunha SCR, Piccolo MTS. Queimaduras. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. In: Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira Conselho Federal de Medicina. 2002:Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/>.
31. Wachtel TL, Berry CC, Wachtel EE, Frank HA. The inter-rater reliability of estimating the size of burns from various burn area chart drawings. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2000;26(2):156-70.
32. McGuinness SK, Wasiak J, Cleland H, Symons J, Hogan L, Hucker T, et al. A systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries. *Pain Med*. 2011;12(10):1551-8.
33. Smith H, Elliott J. Alpha(2) receptors and agonists in pain management. *Current opinion in anaesthesiology*. 2001;14(5):513-8.
34. Levanen J, Makela ML, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology*. 1995;82(5):1117-25.

Anexos

Anexo A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal

1. Nome do paciente:.....
 Documento de identidade nº: Sexo: M F
 Data nascimento:/...../.....
 Endereço Nº Apto:
 Bairro..... Cidade.....
 CEP:.....telefone: DDD (.....)
- 2.Responsável legal
 Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 Documento de identidade:.....sexo: M F
 Data nascimento:/...../.....
 Endereço: Nº Apto:
 Bairro:Cidade:
 CEP:..... Telefone: DDD(.....)
-

II - Dados sobre a pesquisa científica

1. Título do protocolo de pesquisa: “Avaliação hemodinâmica e de efeitos colaterais do uso da clonidina associada à S+ cetamina e midazolam durante a realização de curativos ou debridamentos cirúrgicos em pacientes grandes queimados. Um estudo randomizado, duplo cego e placebo-controlado”.

Pesquisador: Giorgio Pretto

Cargo/função: anesthesiologista Inscrição conselho regional nº CREMESC: 10940

2. Avaliação do risco da pesquisa:

Sem risco () risco mínimo (**X**) risco médio() risco baixo() risco maior()
 (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3.Duração da pesquisa: Previsto duração de 1 ano para coleta de dados e 1 ano para análise de dados e redação.

III - Registro das explicações do pesquisador ao paciente ou seu representante legal sobre a pesquisa consignando:

- 1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:** A utilização de cetamina e midazolam para anestesia para curativos em queimados é usada há muitos anos em centros de referência. A clonidina apresenta efeitos farmacológicos que podem diminuir os efeitos colaterais da cetamina e melhorar a analgesia. O objetivo do estudo é testar a hipótese de que a clonidina associada a S + cetamina e midazolam para a anestesia durante curativos ou debridamentos cirúrgicos em pacientes grandes queimados implicará em menos hipertensão e taquicardia e menor incidência de efeitos psíquicos (delírios, sonhos e alucinações).
- 2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:** A anestesia para procedimentos em paciente queimados usada rotineiramente em nosso serviço é a combinação de cetamina S+ e midazolam. O procedimento experimental será adicionar a clonidina, pois teoricamente apresenta efeitos benéficos em associação com as medicações citadas.
- 3. Desconfortos e riscos esperados:** Os riscos estão relacionados com os efeitos colaterais da clonidina: hipotensão, hipotensão postural, bradicardia, hipertensão rebote, boca seca, náusea, confusão mental, vertigem, sonolência, fadiga e febre, prisão de ventre, náuseas e vômitos, dor de cabeça, falta de sensação nas mãos e pés, dores no pavilhão auditivo, reações alérgicas na forma de exantemas, urticárias, pruridos. Raramente ocorrem efeitos colaterais como desordens do sono, depressão e desordens de focagem visual. Os pacientes só serão incluídos na pesquisa se não apresentarem contra-indicações à técnica proposta.
- 4. Benefícios que poderão ser obtidos:** A associação da clonidina provavelmente irá diminuir os efeitos colaterais da cetamina, como hipertensão, taquicardia, delírios, sonhos e alucinações, bem como melhorar a analgesia e reduzir a necessidade de outros anestésicos ou analgésicos.
- 5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:** O procedimento alternativo seria a realização de anestesia geral balanceada, com utilização de hipnóticos, opióides, relaxantes musculares, intubação traqueal e manipulação de via aérea.

IV - Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do sujeito da pesquisa consignando:

- 1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas:** Os dados obtidos através da pesquisa serão totalmente acessíveis para o paciente que pode solicitar, a

qualquer momento, informações sobre o protocolo e os métodos utilizados, inclusive após publicação dos resultados.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência: Caso aceite participar desta pesquisa, está garantido que poderá desistir a qualquer momento, inclusive sem nenhum motivo, sendo necessário apenas informar sua decisão de desistência da melhor maneira possível. A retirada do consentimento de participação na pesquisa não irá modificar o tratamento dispensado pela equipe na assistência ao paciente.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade: Os dados obtidos através da pesquisa serão acessíveis somente para os pesquisadores e para o paciente. Os dados publicados não contém nenhuma informação pessoal, e assim garantem sigilo e privacidade do paciente.

4. Disponibilidade de assistência no Hospital Municipal São José, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa: É garantido ao paciente assistência e orientação caso aconteçam intercorrências decorrentes da participação na pesquisa.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa: Caso seja comprovada prejuízos à saúde do paciente devido a participação na pesquisa, é garantido o direito a indenização segundo os procedimentos normalmente utilizados para a mesma.

V. Informações de nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa, para contato em caso de intercorrências clínicas e reações adversas.

Responsável pela pesquisa: Giorgio Pretto – Médico Anestesiologista

Hospital Municipal São José – Rua Getúlio Vargas 238 – Joinville –SC - 47 3441-6666

Serviço de Anestesiologia de Joinville (SAJ): Rua Dr. Roberto Koch 72 - Joinville – SC - 47 3433 1666

VI. Observações complementares:

As medicações utilizadas neste estudo são usadas há décadas na prática diária da anestesia, com grande número de estudos comprovando sua eficácia e segurança. Foi esclarecido ainda que por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro o(a) sr. (a) não terá direito a nenhuma remuneração. A participação na pesquisa não incorrerá

em riscos ou prejuízos, exceto os efeitos colaterais das medicações em estudo. Por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro o paciente não terá direito a nenhuma remuneração pela participação no estudo.

VII - Consentimento pós-esclarecido

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Joinville, de de 20 .

Assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo B

Aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Municipal São José, Joinville-SC.



Joinville, 08 de dezembro de 2008.

Ref. CEP N° 06044

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA

Prezado Dr. Giorgio Pretto

O protocolo de estudo clínico intitulado **AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E DE EFEITOS COLATERAIS DO USO DA CLONIDINA ASSOCIADA À S+ CETAMINA E MIDAZOLAM DURANTE A REALIZAÇÃO DE CURATIVOS OU DESBRIDAMENTOS CIRÚRGICOS EM PACIENTES GRANDES QUEIMADOS. UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO E PLACEBO-CONTROLADO**, que foi apreciado e aprovado em 12 de fevereiro de 2007 sob a responsabilidade do Dr. Glauco F. Acquati, o qual solicitou em 23 de setembro de 2007 a transferência da responsabilidade deste estudo para a V. S^a, Dr Giorgio Pretto. O estudo continua sendo conduzido no Centro Cirúrgico do Hospital Municipal São José foi novamente avaliado e incluídas as alterações solicitadas pelo novo pesquisador principal, e considerado **APROVADO** por este Comitê de Ética em Pesquisa.

Para tal aprovação foram seguidas as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e 251/97, relacionadas às pesquisas envolvendo seres humanos. No presente projeto foram devidamente enfatizados itens que correspondem aos objetivos do estudo e seu racional; antecedentes científicos justificáveis, adequação ao material e método; análise criteriosa dos riscos e benefícios; referência bibliográfica pertinente; responsabilidade do pesquisador na condução do Estudo, bem como a possibilidade de interrupção do estudo nos casos em que se verifiquem riscos aos voluntários.

Também foi analisado e considerado aprovado o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, versão original de janeiro de 2008, uma vez que seguem os padrões normativos.

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 251/97, a Comissão de Ética em Pesquisa deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento desta Comissão. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo. Solicitamos que este CEP seja informado.

D^{ra}. Suely Keiko Kohora
Membro da C.E.P.
HMSJ

[Assinatura]
Dra. Luciane Mônica Deboni
Presidente do CEP

Anexo C

Aprovação da CAPPESQ-FMUSP com a troca de orientador.



O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **21.03.2012**, **APROVOU A MUDANÇA DE PESQUISADOR RESPONSÁVEL** referente ao Protocolo de Pesquisa nº **136/10** intitulado: "Avaliação hemodinâmica dos efeitos psíquicos e da qualidade de analgesia relacionados ao uso da clonidina associada à S+cetamina e midazolam durante a realização de curativos ou desbridamentos cirúrgicos em pacientes de grandes queimados: um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado" de: Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo para "Prof. Dr. Eliezer Silva", apresentado pelo Departamento de Cirurgia", tendo como pesquisador executante: Giorgio Pretto.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa.

CEP-FMUSP, 21 de março de 2012.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador Interino
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo D

Índice de avaliação de recuperação pós-anestésica segundo Aldrette-Kroulik.

Tipo	Pontos	Crítérios
Atividade	2	Movimenta sob comando as 4 extremidades
	1	Movimenta sob comando apenas 2 extremidades
	0	Não movimenta extremidades
Respiração	2	Respiração regular, profunda e tosse
	1	Respiração irregular, dispneia
	0	Apnéia
Circulação	2	Pressão arterial até 20% da pré-operatória
	1	Pressão arterial entre 20 e 50% da pré-operatória
	0	Pressão arterial abaixo de 50% da pré-operatória
Consciência	2	Totalmente acordado
	1	Acorda ao comando
	0	Inconsciente
Coloração	2	Rosado
	1	Pálido, extremidades cianóticas
	0	Cianótico
Total		

Anexo E

Classificação de estado físico de pacientes cirúrgicos de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA).

Estado físico	Descrição
I	Paciente saudável
II	Paciente com doença sistêmica leve
III	Paciente com doença sistêmica grave
IV	Paciente com doença sistêmica grave que é constante ameaça a vida
V	Paciente moribundo que não se espera que sobreviva sem a cirurgia
VI	Paciente em morte cerebral que irá doar órgãos.