RAQUEL WANZUITA

Repercussão da substituição da infusão venosa de fentanil por metadona enteral sobre o tempo de desmame da ventilação mecânica em pacientes graves internados em unidades de terapia intensiva de adultos

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

Programa de Anestesiologia
Orientador: Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo

São Paulo
2011

RAQUEL WANZUITA

Repercussão da substituição da infusão venosa de fentanil por metadona enteral sobre o tempo de desmame da ventilação mecânica em pacientes graves internados em unidades de terapia intensiva de adultos

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

Programa de Anestesiologia
Orientador: Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo

São Paulo
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Wanzuita, Raquel
Repercussão da substituição da infusão venosa de fentanil por metadona enteral sobre o tempo de desmame da ventilação mecânica em pacientes graves internados em unidades de terapia intensiva de adultos / Raquel Wanzuita.-- São Paulo, 2011.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Anestesiologia.
Orientador: Luiz Francisco Poli de Figueiredo.

Descritores: 1.Metadona 2.Fentanila 3.Analgésicos opióides 4.Desmame do respirador 5.Unidades de terapia intensiva

USP/FM/DBD-194/11

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ivete e Perácio Wanzuita, que sempre me apoiaram e me encorajaram, tornando possível a realização de vários sonhos.

À minha filha Luisa, que é sem dúvida o "sonho" mais importante da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Poli, por ter me recebido, apesar das dificuldades de realizar um estudo em outro centro. Agradeço pela dedicação na orientação desta tese, pela confiança e principalmente pela paciência e tolerância.

Ao Glauco, mais que um amigo, um irmão que me incentivou e apoiou desde o início deste projeto. Agradeço profundamente pela intensidade com que se dedicou à co-orientação desta tese.

Ao Felipe que iniciou este estudo ainda como projeto de iniciação científica durante a sua graduação em medicina na Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE).

Aos funcionários da Divisão de Anestesiologia pela presteza e profissionalismo com que sempre fui atendida.

À farmacêutica Silvia do Hospital Municipal São José, pela sua grande ajuda na operacionalização deste projeto.

Ao Milton e ao Anderson, grandes mestres e amigos que compartilharam seus conhecimentos.

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas.....vi

Lista de figuras.....viii

Lista de tabelas.....x

Resumo.....xi

Summary.....xii

1. INTRODUÇÃO.....13

2. OBJETIVOS.....24

3. MÉTODOS.....26

3.1. Características do estudo.....27

3.2. Critérios de inclusão.....28

3.3. Critérios de exclusão.....29

3.4. Intervenções.....29

3.5. Análise estatística.....32

3.5.1. Randomização.....32

3.5.2. Cálculo da amostra.....32

3.5.3. Método estatístico.....33

4. RESULTADOS.....35

5. DISCUSSÃO.....48

6. CONCLUSÃO.....60

7. ANEXOS.....62

8. REFERÊNCIAS.....97

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
CHU	Centro Hospitalar Unimed
cm H_2O	centímetro de água
DP	desvio padrão
ECMO	oxigenação por membrana extracorpórea
EUA	Estados Unidos da América
FiO_2	fração inspiratória de oxigênio
Fig.	figura
HDH	Hospital Dona Helena
HMSJ	Hospital Municipal São José
HRHDS	Hospital Hans Dieter Schmidt
kg	quilograma
µg	micrograma
mg	miligrama
min	minuto
ml	mililitro

mm Hg	milímetro de mercúrio
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
$PaCO_2$	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PaO_2	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAM	pressão arterial média
PEEP	pressão positiva ao final da expiração
pH	potencial hidrogeniônico
rpm	respirações por minuto
SaO_2	saturação da hemoglobina arterial pelo oxigênio
UTI	unidade de terapia intensiva
VM	ventilação mecânica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de fluxo do estudo.....36

Figura 2 - Curva de Kaplan–Meier do tempo de desmame da ventilação mecânica (análise de intenção para tratar) demonstra a probabilidade de sucesso de desmame da ventilação mecânica dentre os sobreviventes. Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,11. A diferença manteve-se significativa até o quinto dia (p < 0,02).....39

Figura 3 - Curva de Kaplan–Meier do tempo de desmame demonstra a probabilidade de sucesso de desmame da ventilação mecânica dentre os sobreviventes (p < 0.004).Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral). Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da duração do tempo de desmame em cada grupo.....40

Figura 4 - Curva de Kaplan–Meier do tempo total de ventilação mecânica (análise de intenção para tratar).Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,14. Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da duração do tempo total de ventilação mecânica em cada grupo.....41

Figura 5 – Curva de Kaplan–Meier do tempo total de ventilação mecânica dos sobreviventes. Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p < 0,07. Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da duração do tempo global de ventilação mecânica em cada grupo.....42

Figura 6 – Curva de Kaplan–Meier da permanência na UTI (análise de intenção para tratar). Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,15. Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da permanência na UTI em cada grupo.....43

Figura 7 – Curva de Kaplan–Meier da permanência dos sobreviventes na UTI. Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,15. Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da permanência na UTI em cada grupo.....44

Figura 8 – Curva de Kaplan–Meier da permanência hospitalar (análise de intenção para tratar). Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,62.....45

Figura 9 – Curva de Kaplan–Meier da permanência hospitalar dos sobreviventes. Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,71.....46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Clínicas e Demográficas.....37

RESUMO

Wanzuita, R. *Repercussão da substituição da infusão venosa de fentanil por metadona enteral sobre o tempo de desmame da ventilação mecânica em pacientes graves internados em unidades de terapia intensiva de adultos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.107p.

INTRODUÇÃO:Pacientes em ventilação mecânica (VM) são freqüentemente submetidos ao uso prolongado e/ou a doses elevadas de opióides, que durante a retirada podem causar abstinência dificultando o desmame da VM. Objetivo: testar a hipótese de que a introdução da metadona enteral na fase de desmame da sedação e analgesia em pacientes adultos graves sob VM diminui o tempo de desmame da VM. MÉTODOS: Estudo prospectivo, randomizado, controlado e duplo-cego, realizado entre abril de 2005 e outubro de 2009, em quatro Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) de adultos de Joinville, SC. Foram randomizados 75 pacientes que apresentavam critérios para desmame da VM e estavam em uso de fentanil por mais de cinco dias consecutivos ou infusão ≥ 5 μg/kg/h por 12 horas. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: Grupo Metadona (GM) e Grupo Controle (GC). Nas primeiras 24 horas após a inclusão os dois grupos receberam 80% da dose original do fentanil. Ao GM administrou-se metadona via enteral (10 mg cada 6 horas), e ao GC administrou-se placebo via enteral. Após as primeiras 24 horas acrescentou-se infusão intravenosa de solução salina (placebo) no GM, enquanto o GC recebeu infusão de solução intravenosa de fentanil. Em ambos os grupos, a solução venosa foi reduzida em 20% a cada 24 horas. Episódios de intolerância à retirada de opióide foram medicados com suplementação de opióide. Os grupos foram comparados entre si avaliando-se o tempo de desmame da VM, tempo de VM, permanência na UTI e permanência hospitalar. RESULTADOS: Dos 75 pacientes randomizados, sete foram excluídos e 68 foram analisados: 37 no GM e 31 no GC. Entre o início do desmame e a extubação, observou-se maior probabilidade de antecipação da extubação no GM, porém a diferença não foi significativa (Hazard Ratio: 1,52 (IC 95% 0,87 a 2,64; p = 0,11). Analisando-se o intervalo entre a randomização e o quinto dia do desmame da VM, a probabilidade de sucesso de desmame foi significativamente maior no GM (Hazard Ratio: 2,64 (IC 95%: 1,22 a 5,69; p < 0,02). Dentre os 54 pacientes que completaram o desmame da VM (29 do GM e 25 do GC), o tempo de desmame da VM foi significativamente menor no GM (Hazard Ratio: 2.06; IC 95% 1.17 a 3.63; p < 0.004). Não houve diferença entre os grupos com relação ao tempo de VM, permanência na UTI e permanência hospitalar. CONCLUSÃO: a introdução da metadona enteral na fase de desmame da sedação e analgesia de pacientes adultos graves sob VM resultou na diminuição do tempo de desmame da VM.

SUMMARY

Wanzuita, R. *Effect of substitution of intravenous infusion of fentanyl by enteral methadone on the time of weaning from mechanical ventilation in critically ill patients in intensive care units for adults* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011.107p.

INTRODUCTION: Patients on mechanical ventilation (MV) are often subjected to prolonged use and / or high doses of opioids, which when removed can cause withdrawal syndrome and to difficult weaning from MV. Objective: to test the hypothesis that the introduction of enteral methadone in weaning from sedation and analgesia in critically ill adult patients on MV decreases the time of weaning from MV. METHODS: Prospective, randomized, controlled, double-blind trial, conducted between April 2005 and October 2009 in ICUs of four hospitals in Joinville, SC. We randomized 75 patients who met the criteria for weaning from MV and were using fentanyl for more than 5 consecutive days or infusion ≥ 5 μg/ kg / h for 12 hours. Patients were randomized into two groups: Methadone group (MG) and Control Group (CG). At first 24 hours both groups received 80% of the original dose of fentanyl and received, additionally, enteral methadone (10mg qid) or enteral placebo. After the first 24 hours, MG: received enteral methadone (10mg qid) and intravenous placebo. CG received enteral placebo and intravenous fentanyl. In both groups, the blinded intravenous solutions were reduced by 20% of the original dose, every 24 hours. Episodes of intolerance opioid withdrawal were treated with supplemental opioid. The groups were compared by evaluating the time of weaning from MV, duration of MV, ICU and hospital stay.RESULTS: Of 75 randomized patients, 7 were excluded and 68 were analyzed: 37 at MG and 31 in CG. Between the beggining of weaning and extubation, there was a greater probability of anticipation of extubation in the MG, but the difference was not significant. (Hazard Ratio: 1,52 (IC 95% 0,87 a 2,64; p = 0,11). Analyzing the interval between randomization and the fifth day of weaning from MV, the probability of successful weaning was significantly higher in GM (Hazard Ratio: 2,64 (IC 95%: 1,22 a 5,69; p < 0,02). Within the 54 patients who completed the weaning from MV (29 on the MG and 25 on the CG), weaning time from MV was significantly less in the MG (Hazard Ratio: 2.06; IC 95% 1.17 a 3.63; p < 0.004). There was no difference between the two groups with respect the duration of MV, length of ICU stay and hospital stay. CONCLUSÃO: the introduction of enteral methadone in weaning from sedation and analgesia of critically ill adult patients on MV decreased the time of weaning from MV.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs), principalmente aqueles que necessitam de ventilação mecânica (VM), são submetidos a vários procedimentos que podem causar dor e ansiedade. [1, 2]

A dor provoca uma reação de estresse caracterizada por aumento da atividade das catecolaminas endógenas, aumento do consumo de oxigênio do miocárdio, hipercoagulabilidade, imunossupressão e catabolismo persistente.[3]

O uso de analgésicos e sedativos, além de proporcionar conforto, facilita a adaptação à ventilação mecânica, diminui o estresse, e reduz o consumo e a demanda metabólica de oxigênio.

A utilização de analgésicos e sedativos para a manutenção de conforto e segurança para os pacientes graves é recomendação do American Colleege of Critical Care Medicine's e da Society of Critical Care Medicine's desde 1995. [4, 5]

Os agentes analgésicos mais recomendados são os opióides como fentanil, morfina e hidromorfina. Dentre os sedativos estão os benzodiazepínicos (midazolam, diazepam e lorazepam) e o propofol. [4, 5]

Em razão do conhecido efeito aditivo da associação de benzodiazepínicos a opióides, a co-sedação (combinação de ansiolíticos e analgésicos) é prática rotineira na maioria das UTIs. [6-10]

Nas UTIs brasileiras a associação de midazolam e fentanil em infusão endovenosa contínua é o esquema mais utilizado.[11]Esta associação permite

a administração de doses menores de cada droga, e reduz os efeitos indesejados a elas associados. [12]

Apesar dos benefícios citados, o uso de sedação em infusão contínua está associado ao prolongamento do tempo de ventilação mecânica, maior permanência na UTI e no hospital [13], além de maior incidência de tolerância, dependência e abstinência a estes fármacos. [14-16]

Várias estratégias têm sido empregadas para melhorar o manejo da sedação e analgesia em pacientes em ventilação mecânica, incluindo a utilização de protocolos guiados pela enfermagem [17], a interrupção diária da sedação [18], a utilização de medicações de meia-vida mais curta [19-23], a utilização de escalas de sedação e avaliação da dor objetivando níveis menores de sedação [24-26], a associação de estratégias já reconhecidas [27, 28] e até mesmo um protocolo de não-sedação. [29]

Em 1999, Brook et al[17] compararam a utilização de um protocolo gerenciado pela enfermagem (grupo intervenção) com a pratica convencional de sedação (grupo controle). Houve diminuição significativa do tempo de ventilação mecânica, permanência em UTI e permanência hospitalar no grupo intervenção.

Em 2000, Kress et al [18] conduziram um estudo randomizado e controlado com 128 pacientes em ventilação mecânica que receberam infusão contínua de medicações sedativas e analgésicas. Foi demonstrado que a interrupção diária da sedação reduz significativamente a duração da ventilação mecânica e a permanência na UTI, além de reduzir a realização de exames complementares para diagnóstico de alteração do estado mental.

Apesar destes benefícios e já decorridos mais de uma década, observa-se que a interrupção diária da sedação e o uso de protocolos são condutas ainda pouco utilizadas na prática clínica diária. [7, 9, 30-35]

As principais barreiras para a interrupção diária da sedação, detectadas no estudo de Tanios et al[33], foram receio de comprometimento da ventilação, pouca aceitação pela enfermagem e preocupação com a extubação.

Breen et al[19], realizaram em 2005, um estudo randomizado, multicêntrico, comparando a eficácia e segurança de um regime de sedação baseado na analgesia usando remifentanil com um convencional regime de sedação com midazolam adicionando fentanil ou morfina para analgesia. A sedação baseada na analgesia com remifentanil foi bem tolerada, reduziu a duração da ventilação mecânica e diminuiu o tempo para iniciar o processo de desmame ventilatório.

A associação de remifentanil com propofol, utilizada para pacientes com expectativa de curta duração da ventilação mecânica, proporcionou melhor controle da sedação e agitação e reduziu o tempo de desmame da ventilação mecânica comparada com um regime de sedação convencional (propofol, midazolam ou lorazepam com fentanil ou morfina).[23]

Riker et al (2009)[21], em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, compararam a dexmedetomidina com midazolam para sedação prolongada para pacientes em ventilação mecânica. Os pacientes tratados com dexmedetomidina passaram menos tempo em ventilação

mecânica, apresentaram menos episódios de delirium e desenvolveram menos taquicardia e hipertensão.

Em uma análise post hoc do estudo DOLOREA, Payen et al [25] demonstraram que a avaliação da dor em pacientes sob ventilação mecânica esta associada à redução na duração da ventilação mecânica e diminuição do tempo de permanência na UTI.

Abordagens como associação de duas estratégias com eficácia já reconhecida, também têm sido empregadas com o objetivo de reduzir a sedação e retirar mais precocemente o paciente da ventilação mecânica.

Girard et al[27] avaliaram um protocolo que associou a interrupção diária da sedação e as tentativas de respiração espontânea.Foram randomizados 336 pacientes, 168 foram alocados para interrupção diária da sedação mais tentativas de respiração espontânea e 168 para cuidados usuais incluindo as tentativas de respiração espontânea. A estratégia de acordar e respirar foi eficaz e associada a poucos eventos adversos. Os pacientes submetidos às duas estratégias permaneceram menos tempo em ventilação mecânica , menos tempo em coma, menos tempo na UTI e no hospital.

Recentemente Strom et al[29] realizaram um estudo prospectivo e randomizado com o objetivo de estabelecer se um protocolo de não sedação reduziria o tempo de ventilação mecânica quando comparado ao protocolo de sedação com interrupção diária. Os resultados sugerem que a estratégia de não sedação é promissora, no entanto há necessidade de estudos multicêntricos para comprovar sua eficácia e viabilidade.

As estratégias citadas implicam na redução do uso de opióides e benzodiazepínicos, fato que representa claro avanço e benefício aos pacientes graves ventilados mecanicamente.

No entanto, apesar destes avanços, a utilização de opióides e benzodiazepínicos continua sendo necessária em diversas situações, como na síndrome do desconforto respiratório agudo e em pacientes com hipertensão intracraniana ou instabilidade hemodinâmica. Nestas situações, não é rara a utilização de doses elevadas e por grandes períodos.

Uma das maiores preocupações relacionadas ao uso de opióides e benzodiazepínicos em infusão contínua prolongada ou em doses elevadas é o surgimento de tolerância e dependência, contribuindo para o desenvolvimento da síndrome de abstinência no momento da diminuição ou da retirada destas medicações.

Definimos tolerância como a diminuição do efeito clínico de uma droga após exposição prolongada, ou a necessidade de aumentar a dose para conseguir o mesmo efeito. Dependência é uma adaptação neuronal fisiológica e bioquímica que com a retirada da droga causa abstinência, ou a necessidade de continuar a utilização da droga para evitar a síndrome de abstinência. [36-38]

A síndrome de abstinência, por sua vez, é o conjunto de sinais e sintomas precipitados pela diminuição rápida das doses infundidas ou pela suspensão da droga. As manifestações clínicas mais comuns da síndrome de abstinência ao opióide são: taquicardia, hipertensão arterial, hipertermia,

agitação psicomotora, irritabilidade, tremores, sudorese, piloereção, midríase, náuseas, vômitos e diarréia. [39-41]

Há relatos da ocorrência de tolerância, dependência e síndrome de abstinência relacionada ao uso de opióides e benzodiazepínicos em pacientes internados em UTIs desde o início da década de 90. [14-16]

Arnold et al [14], conduziram um estudo retrospectivo que avaliou 37 neonatos que necessitaram de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) devido à insuficiência respiratória. Constatou-se maior requerimento na infusão de fentanil para atingir o nível de sedação desejado (11,6 ± 6,9 µ/kg/h no 1º dia para 52,5 ± 19,4 µ/kg/h no 8º dia). A síndrome de abstinência foi observada em 21 dos 37 neonatos (57%), sendo que a dose total de fentanil e a duração da ECMO foi significativamente maior nos neonatos que desenvolveram abstinência.

Katz et al (1994) [15] também documentaram a ocorrência de síndrome de abstinência em crianças que necessitaram ventilação mecânica e que receberam infusão contínua de fentanil por mais de 24h. A síndrome de abstinência foi observada em 13 (57%) das 23 crianças; a dose total de fentanil (2,96 ± 4,10 vs. 0,53 ± 0,37 mg/kg, $p < 0,005$) e o tempo de infusão de fentanil (13,1 ± 11,3 vs. 3,8 ±1,5 dias, $p < 0,001$) foram significativamente maiores nas crianças com síndrome de abstinência; a dose total de fentanil acima de 2,5 mg/kg ou o tempo de infusão acima de 9 dias foi 100% preditivo de abstinência.

Em 1998, Cammarano et al.[16] observaram que a síndrome de abstinência durante a retirada de opióides e benzodiazepínicos era muito

frequente (32,1%) também em adultos sob ventilação mecânica e com mais de sete dias de internação na UTI.

A síndrome de abstinência, quando desencadeadora de severa agitação psicomotora, está relacionada à maior freqüência de efeitos adversos como a auto-extubação, aumento do tempo de VM, maior tempo de internação na UTI, maior tempo de internação hospitalar e maiores custos. [42, 43]

Considerando os riscos assistenciais e os custos associados à síndrome de abstinência a opióides, é importante contar com estratégias que reduzam estes efeitos indesejados.

A retirada do opióide sem o ônus da síndrome de abstinência é um desafio que vem sendo enfrentado com estratégias distintas, como o desmame gradual e a substituição por outro opióide de ação prolongada e de uso enteral, ou a utilização de opióides antagonistas e o uso de agonistas adrenérgicos como a clonidina. [37, 44-49]

O uso de um opióide enteral como profilaxia da síndrome de abstinência a opióides foi descrita inicialmente em 1965 por Dole e Nyswander. Utilizou-se metadona oral para reabilitação de usuários de heroína, objetivando além da profilaxia da síndrome de abstinência, a facilitação da retirada da droga e a prevenção de recaída. [50]

A metadona é um opióide originalmente sintetizado por químicos alemães durante a segunda guerra mundial na tentativa de encontrar uma medicação que substituísse a morfina. [51]

Classificada como um agonista dos receptores μ-opióides, é também um antagonista dos receptores da N-Methyl-D-Aspartate (NMDA). Trata-se de uma mistura racêmica de dois enantiomeros: R-metadona e S-metadona; a forma R é mais potente, com maior afinidade para receptores opióides, o que explica praticamente todo seu efeito analgésico, enquanto a S-metadona é antagonista NMDA.[52]

A metadona é metabolizada no fígado (através do sistema CYP450) e intestinos, sendo excretada quase que exclusivamente nas fezes, uma vantagem para pacientes com insuficiência renal.[52]

É uma droga de excelente biodisponibilidade oral, podendo ser triturada ou dissolvida para administração pelo trato gastrointestinal. Devido a sua alta solubilidade em lipídios, tem eliminação prolongada e meia-vida longa e variável (12 a 150 horas). Porém, sua ação analgésica é significativamente mais curta (4 a 8 horas). [52]

Apesar do trabalho de Dole e seus colaboradores ter demonstrado que a metadona seria uma alternativa eficaz para o tratamento de viciados em heroína, o setor criminal de justiça dos EUA não apoiou imediatamente a sua utilização. Apenas em 1971 alarmados com o alto índice de viciados em heroína entre os combatentes da Guerra do Vietnam, foi regulamentado o programa com uso de metadona oral, implementando o trabalho iniciado em Chicago por Jerome Jaffe e em Washington por Ropert DuPont. [53, 54]

Desde então a metadona tem sido utilizada como uma alternativa no manejo da abstinência aos opióides.[55]

Estudos realizados em UTIs pediátricas demonstraram a eficácia e segurança no uso da metadona para prevenir ou tratar a síndrome de abstinência relacionada com o uso de opióides. [56-60]

Em 1990, Tobias et al [56] reportaram pela primeira vez um protocolo de utilização de metadona oral para prevenção e tratamento de sintomas de abstinência após administração prolongada de fentanil em pacientes de uma UTI pediátrica. A metadona foi utilizada com sucesso no controle dos sintomas nos três pacientes relatados.

Robertson et al (2000)[58] acompanharam prospectivamente um grupo de pacientes internados em UTI pediátrica e os compararam com controles históricos. Os achados demonstraram que a introdução da metadona para prevenção de sintomas de abstinência após o uso prolongado de opióides é eficaz na população pediátrica.

Corroborando estes achados, em 2001, Meyer e Berens[60] realizaram um estudo que comprovou a eficácia de um protocolo de uso da metadona durante 10 dias para evitar sintomas de abstinência em pacientes de UTI pediátrica que necessitaram de infusão prolongada de fentanil.

Ainda em 2001, Lugo et al [59] demonstraram em um estudo observacional retrospectivo realizado em UTI pediátrica, que a administração de metadona enteral iniciada dois dias antes da retirada do fentanil endovenoso, reduziu de forma significativa a incidência de síndrome de abstinência bem como a permanência na UTI.

Não encontramos estudos que indiquem os mesmos benefícios do uso da metadona em UTIs de adultos, então, consideramos a hipótese de que a introdução da metadona enteral na fase de desmame da sedação e analgesia em pacientes adultos graves sob ventilação mecânica diminui o tempo de desmame da ventilação mecânica.

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

Verificar se a introdução da metadona enteral na fase de desmame da sedação e analgesia em pacientes adultos graves sob ventilação mecânica diminui o tempo de desmame da ventilação mecânica.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Características do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, controlado, randomizado e duplo-cego, realizado entre abril de 2005 e outubro de 2009 em quatro Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) de adultos de quatro instituições na cidade de Joinville, SC: Hospital Municipal São José (HMSJ), UTI com oito leitos em hospital público de ensino com 195 leitos; Centro Hospitalar Unimed (CHU), UTI fechada com 10 leitos em hospital particular com 164 leitos; Hospital Dona Helena (HDH), UTI fechada com sete leitos em hospital particular com 120 leitos e Hospital Regional Hans Dieter Schmidt (HRHDS), UTI com 10 leitos em hospital público de ensino com 180 leitos.

Os sujeitos estudados foram pacientes internados em unidades de terapia intensiva que necessitaram de ventilação mecânica e uso contínuo de fentanil. A média de idade da população estudada foi de 44,3 anos ± 17,96 anos, sendo composta de 53 homens e 15 mulheres. O Apache II médio foi de 19 ± 7,6 e o peso corporal de 83,08 ± 17,67 kg.

Os pacientes foram acompanhados desde o momento em que preencheram os critérios de inclusão até o óbito ou alta hospitalar.

Os pacientes participaram do estudo após consentimento livre e esclarecido, devidamente documentado, conforme as normativas

previstas na resolução 196, de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde. O protocolo do estudo e o consentimento foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Municipal São José de Joinville, SC (CEP referenciado pelas demais instituições participantes), e registrado em 15 de outubro de 2004 sob o número 008/2004. Também foi avaliado e aprovado 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).

3.2. Critérios de inclusão:

Fizeram parte do estudo, pacientes que atendessem às seguintes condições:

a) Ventilação mecânica por no mínimo cinco dias.

b) Uso de analgesia com fentanil por pelo menos cinco dias, em doses variáveis, ou pelo menos 12 horas com dose ≥ a 5µg/kg/hora de fentanil.[15, 59]

c) Com critérios de desmame ventilatório: reversão do processo que causou a insuficiência respiratória; adequada oxigenação (PaO2/FiO2 > 200; pressão expiratória final [PEEP] ≤ 5;FiO2 ≤ 0,4 e pH ≥ 7,25); estabilidade hemodinâmica (sem ou mínimos fármacos vasoativos); estabilidade neurológica (capacidade de iniciar esforço ventilatório).[61]

3.3. Critérios de exclusão:

Pacientes que apresentassem quaisquer dos critérios abaixo foram excluídos do estudo:

a) Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

b) Com idade menor que 18 anos.

c) Em fase terminal de doença.

d) Com trauma raquimedular cervical.

e) Com doenças neuromusculares.

3.4. Intervenções

Os seguintes tratamentos foram comparados:

a) Substituição do fentanil endovenoso por metadona enteral (Grupo Metadona).

b) Diminuição gradual do fentanil endovenoso (Grupo Controle).

Ao Grupo Metadona foi administrado o seguinte esquema:

a) Uma cápsula via enteral (metadona de 10mg) de 6/6 horas;

b) Redução de 20% da taxa de infusão de fentanil;

c) Após 24 horas o frasco da infusão de fentanil foi substituído por frasco com a solução do estudo (placebo). A taxa de infusão foi reduzida em 20%;

d) Realizada redução de 20% da taxa de infusão da solução a cada 24 horas.

Ao Grupo Controle foi administrado o seguinte esquema:

a) Uma cápsula via enteral (placebo) de 6/6 horas;

b) Redução de 20% da taxa de infusão de fentanil;

c) Após 24 horas o frasco da infusão de fentanil foi substituído por frasco com a solução do estudo (fentanil). A taxa de infusão foi reduzida em 20%;

d) Realizada redução de 20% da taxa de infusão da solução a cada 24 horas.

Eventuais episódios de intolerância à retirada de opióide caracterizados por agitação, ansiedade, tremores, mioclonia, vômitos, diarréia, piloereção, sudorese, pupilas dilatadas, hipertensão e taquicardia, foram medicados com suplementação de opióide conforme o esquema a seguir:

a) Bolus de 1 a 2 μg/kg de fentanil;

b) Aumento de 50% da dose da cápsula (metadona/placebo);

c) Aumento da taxa de infusão da solução (fentanil /placebo) para dose anterior;

Para a realização do estudo as soluções e cápsulas foram manipuladas, identificadas e liberadas pela farmacêutica, sendo ela a única pessoa a conhecer as drogas administradas. As cápsulas continham amido ou metadona 10 mg ou metadona 5 mg, não sendo possível diferenciá-las. As soluções continham soro fisiológico 100 ml ou soro fisiológico 50 ml + fentanil 50 ml não sendo possível diferenciá-las.

As principais variáveis avaliadas foram: tempo de desmame ventilatório (foi definido sucesso de desmame como 48 horas sem necessidade de restituição da ventilação mecânica)[62], tempo de ventilação mecânica (VM), tempo de permanência na UTI e tempo de permanência hospitalar, comparando-as entre os grupos.

Dados clínicos e demográficos foram coletados para todos os pacientes: idade, sexo, peso, causa de internação, comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, obesidade, etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas) e informações necessárias para calcular APACHE II (Acute Physiology end Chronic Health Evaluation)[63]

Foram registrados ainda: necessidade de doses suplementares de fentanil para tratamento da intolerância à retirada de opióide, doses acumuladas de fentanil e dormonid utilizadas antes do início do desmame, assim como a utilização de outros sedativos.

3.5. Análise estatística

3.5.1. Randomização

A randomização entre os 2 grupos (Grupo Metadona e Grupo Controle) foi realizada por sistema simples de sorteio: setenta e cinco papéis constando a palavra **sim** e a mesma quantidade com a palavra **não** foram colocados em um pacote; houve pré-sorteio de 75 papéis e registro da seqüência em formulário específico, restrito ao uso da farmacêutica de um dos hospitais onde foi centralizada a randomização, sendo ela a única conhecedora das medicações administradas.

3.5.2. Cálculo da amostra

O tamanho da amostra foi definido em 70 pacientes, calculado utilizando-se os dados obtidos no estudo piloto (23 pacientes), considerando-se teste de tempo até evento, com probabilidade cumulativa de extubação com sucesso no quinto dia de 20% no grupo controle, e de 50% no grupo tratado com metadona, poder de 80% e nível de significância de 5%.

3.5.3. Método Estatístico

Para o tratamento estatístico dos dados, utilizamos os programas *NCSS: Statistical Software 2007 & PASS 11: Power Analysis e Sample Size* e *GraphPad Prism 4*.

Variáveis contínuas estão apresentadas em seus valores médios ± desvio padrão (DP), e comparadas utilizando-se o teste t de Student.

As variáveis categóricas foram expressas em seus valores absolutos e relativos e comparadas com o teste Qui-quadrado.

O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Os dados foram analisados com a abordagem de intenção-para-tratar.

Para testar os efeitos dos dois esquemas terapêuticos sobre o tempo de desmame ventilatório, duração da ventilação mecânica e permanência na UTI, foram utilizadas análises de tempo-até-evento.

A Mediana foi estimada com análise Kaplan-Meyer e o teste de regressão de Cox (Cox proportional hazards model) foi utilizado na comparação entre os grupos. Os pacientes que morreram foram censurados no momento do óbito.

O tempo de desmame ventilatório também foi avaliado levando-se em conta apenas os pacientes que completaram o desmame da ventilação mecânica (sobreviventes).

Por questões inerentes à metodologia do estudo, a interrupção da infusão do fentanil nos pacientes do grupo controle só ocorreu no quinto dia, por esta razão também se avaliou o tempo de desmame no intervalo entre a randomização e o quinto dia.

Para análise dos dias livres de ventilação mecânica em 28 dias após o início do protocolo foi utilizado Mediana, intervalo interquartil e o teste Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) na comparação entre os grupos.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Entre os meses de abril de 2005 e outubro de 2009, foram randomizados 75 pacientes nas quatro UTIs (HMSJ: 60, CHU: 8, HRHDS: 4, HDH: 3). Sendo 43 para o Grupo Metadona e 32 para o Grupo Controle. Destes, sete pacientes foram excluídos porque não iniciaram o protocolo e 68 pacientes foram incluídos na análise: 37 no Grupo Metadona e 31 no Grupo Controle (Fig.1). Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar ou óbito. Todos os pacientes foram analisados pelo princípio intenção para tratar.

Os pacientes dos dois grupos apresentaram características clínicas e demográficas semelhantes (Tabela 1).

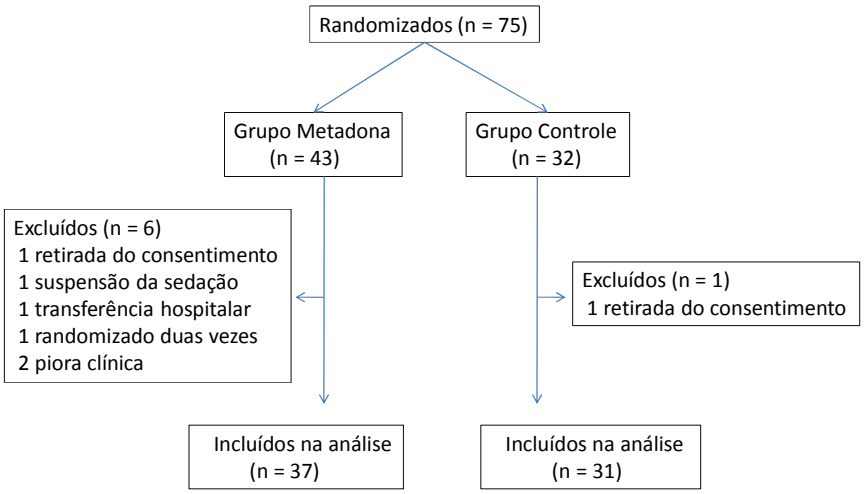


Figura 1 - Diagrama de fluxo do estudo

Tabela 1 – Características Clínicas e Demográficas

Características	Grupo Metadona (n =37)	Grupo Controle (n=31)	P valor
Sexo masculino, n (%)	27 (72)	26 (83)	0,28
Idade	43 ± 18	45 ± 17	0,60
Peso	82 ± 16	84 ± 19	0,58
APACHE II	19 ± 8	18 ± 6	0,59
Causa de internação, n (%)			
Trauma	17 (45)	14 (45)	0,94
Respiratória	6 (16)	3 (9)	0,42
Sepse	5 (13)	7 (22)	0,32
Cirurgia abdominal	5 (13)	2 (6)	0,33
Neurológica	3 (8)	3 (9)	0,82
Intoxicação exógena	0	2 (6)	0,11
Cardiológica	1 (2)	0	0,35
Fentanil	2,15 ± 1,06	2,35 ± 1,21	0,48
dose inicial (µg/Kg/h)			
dose acumulada(µg)	40608 ± 24882	41284 ± 20545	0,90
Dormonid	1052 ± 820	1014 ± 672	0,83
dose acumulada(mg)			
Dias com Fentanil antes de iniciar o desmame	10,1 ± 6	10,4 ± 4	0,80
Dias de VM antes de iniciar o desmame	10,6 ± 6	10,3 ± 4	0,87
ΔT Hosp X UTI	3 ± 8	4 ± 12	0,88

Dados apresentados: n (%) ou Média + Desvio Padrão

ΔT Hosp X UTI = Tempo de internação no Hospital até internação na UTI

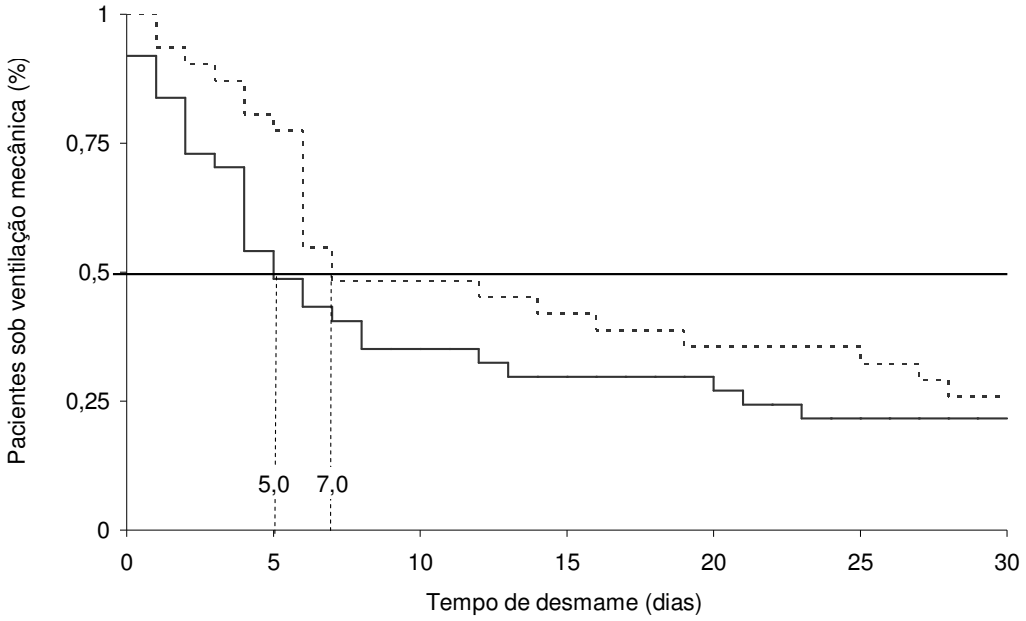
Entre o início do desmame e a extubação, observou-se maior probabilidade de antecipação da extubação no Grupo Metadona, porém a diferença não foi significativa (Hazard Ratio: 1,52 (IC 95% 0,87 a 2,64; p = 0,11).

Analisando-se o intervalo entre a randomização e o quinto dia do desmame, a probabilidade de sucesso de desmame foi significativamente maior no Grupo Metadona (Hazard Ratio: 2,64 (IC 95%: 1,22 a 5,69; p < 0,02). A mediana do tempo de desmame no Grupo Metadona foi de 5 dias (IC 95%: 2,42 - 7,58) e no Grupo Controle este intervalo foi de 7 dias (IC 95%: 2,87 – 11,13) - Fig.2.

Dos 68 pacientes incluídos na análise (Grupo Metadona: 37 *vs* Grupo Controle: 31), 14 apresentaram complicações clínicas após a randomização e faleceram antes de completar o desmame ventilatório.

Dentre os 54 sobreviventes (Grupo Metadona: 29 *vs* Grupo Controle: 25), o tempo de desmame da VM foi significativamente menor no Grupo Metadona (Hazard Ratio: 2,06; IC 95% 1,17 a 3,63; p < 0,004). A mediana do tempo de desmame no Grupo Metadona foi de 4 dias (IC 95%: 1,99 - 6,01) e no Grupo Controle este intervalo foi de 7 dias (IC 95%: 2,5 – 11,5) – Fig.3.

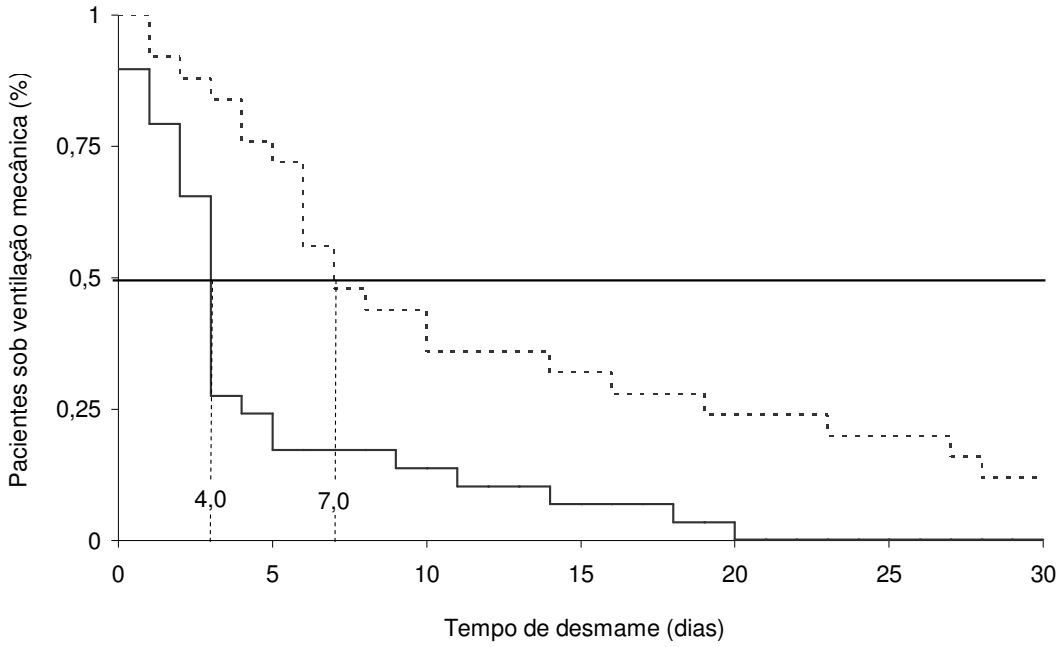
Analisando os dias livres de VM após 28 dias do início do protocolo, observamos uma tendência favorecendo o Grupo Metadona com mediana de 20 dias (7 a 24) vs 16 dias(0 a 22) no Grupo Controle (p = 0,13).



Número de pacientes em desmame da ventilação mecância

	Basal	Dia 5	Dia 10	Dia 15	Dia 20	Dia 25	Dia 30
Metadona	37	18	13	11	10	8	8
Controle	31	24	15	13	11	10	8

Figura 2 – Curva de Kaplan–Meier do tempo de desmame da ventilação mecânica (análise de intenção para tratar) demonstra a probabilidade de sucesso de desmame da ventilação mecânica dentre os sobreviventes. Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – $p = 0,11$. A diferença manteve-se significativa até o quinto dia ($p < 0,02$). Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da duração do tempo de desmame em cada grupo.



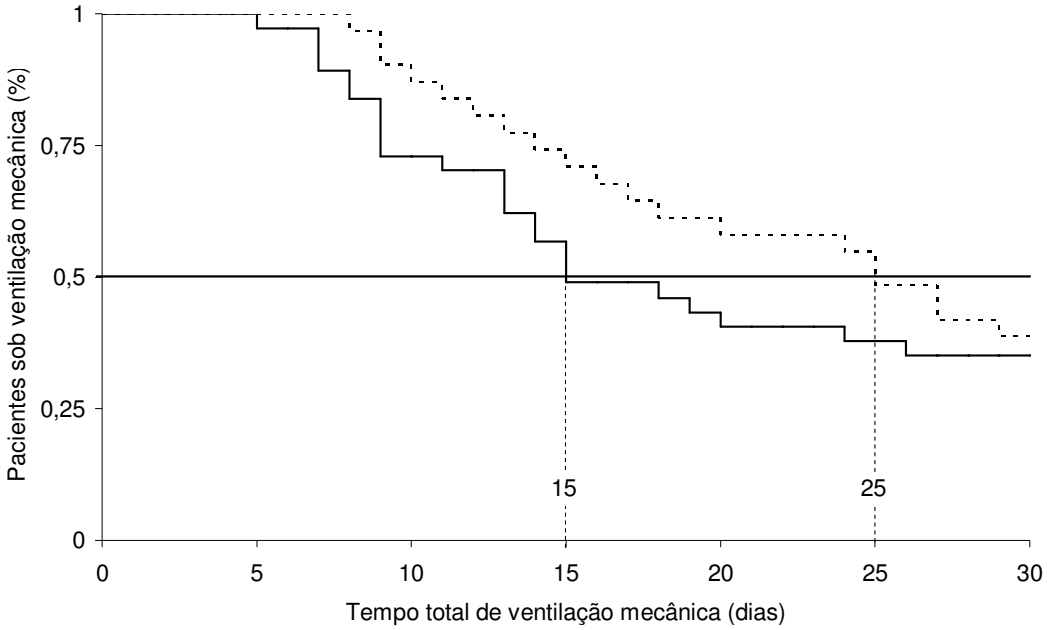
Número de pacientes em desmame da ventilação mecância

	Basal	Dia 5	Dia 10	Dia 15	Dia 20	Dia 25	Dia 30
Metadona	29	10	5	3	2	0	0
Controle	25	18	9	8	6	5	3

Figura 3 – Curva de Kaplan–Meier do tempo de desmame demonstra a probabilidade de sucesso de desmame da ventilação mecânica dentre os sobreviventes ($p < 0,004$). Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral). Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da duração do tempo de desmame em cada grupo.

Não houve diferença significativa da duração total da VM entre os grupos (Hazard Ratio 1,54 (IC 95% 0,85 a 2,81; $p = 0,14$). A mediana do

tempo de VM no Grupo Metadona foi de 15 dias (IC 95%: 11,03 - 18,97) e no Grupo Controle este intervalo foi de 25 dias (IC 95%: 20,25 – 19,75) - Fig.4.

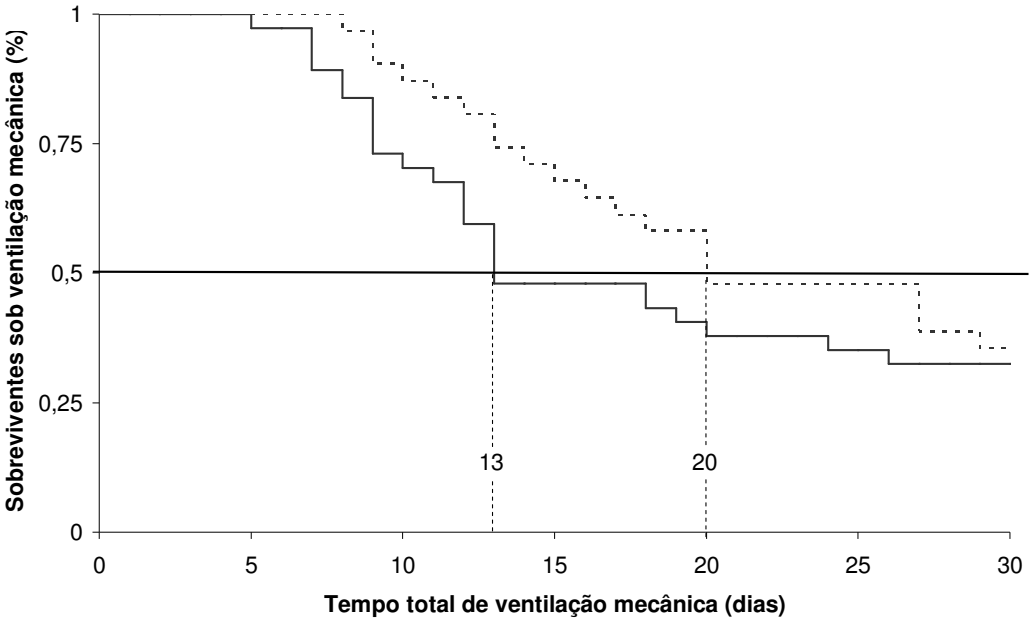


Número de pacientes que permaneceram sob ventilação mecânica

	Basal	Dia 5	Dia 10	Dia 15	Dia 20	Dia 25	Dia 30
Metadona	37	36	27	19	15	14	13
Controle	31	31	27	22	18	15	12

Figura 4 – Curva de Kaplan–Meier do tempo total de ventilação mecânica (análise de intenção para tratar).Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,14. Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da duração do tempo total de ventilação mecânica em cada grupo.

Quando analisados apenas os sobreviventes, observa-se uma tendência à diminuição do tempo de VM no Grupo Metadona - Hazard Ratio 1,69 (IC 95% 0,92 a 3,08; p = 0,07), que apresentou média de permanência em VM de 13 dias (IC 95%: 9,16 – 16,84), contrastando com os 20 dias (IC 95%: 14,87 – 25,13) do Grupo Controle (Fig. 5).



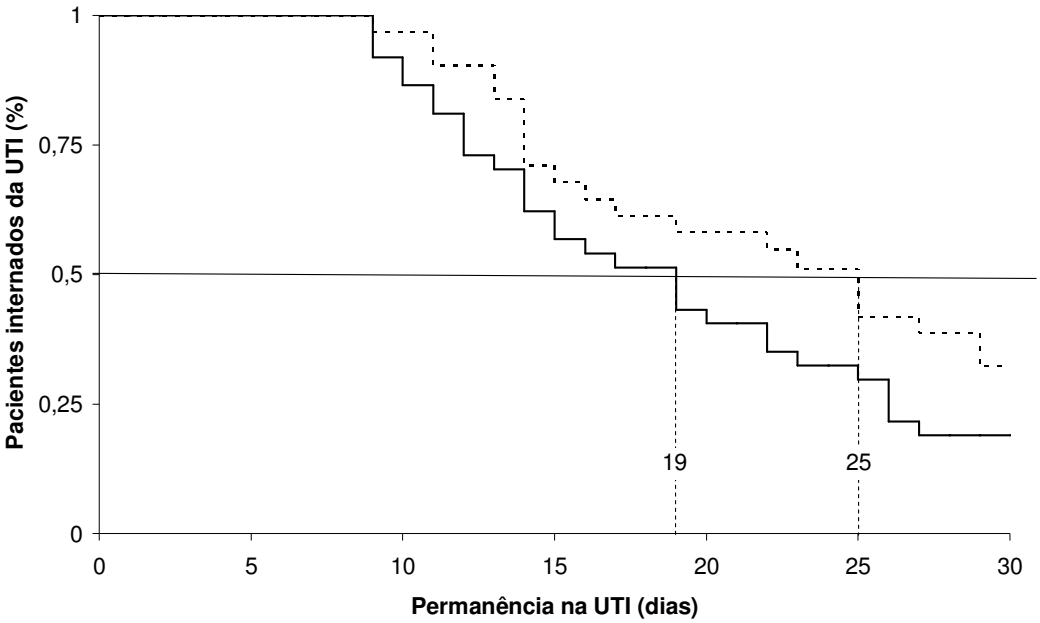
Número de pacientes que permaneceram sob ventilação mecânica

	Basal	Dia 5	Dia 10	Dia 15	Dia 20	Dia 25	Dia 30
Metadona	29	28	19	14	11	10	9
Controle	25	25	21	17	17	12	9

Figura 5 – Curva de Kaplan–Meier do tempo total de ventilação mecânica dos sobreviventes. Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p < 0,07. Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da duração do tempo total de ventilação mecânica em cada grupo.

O tempo de permanência na UTI também não diferiu entre os grupos: Hazard Ratio 1,47 (IC 95% 0,81-2,66, p = 0,19), sendo 19 dias (IC

95% 14,23 – 23,77) no Grupo Metadona e 25 dias (IC 95% 20,37 – 29,63) no Grupo Controle (Fig.6).

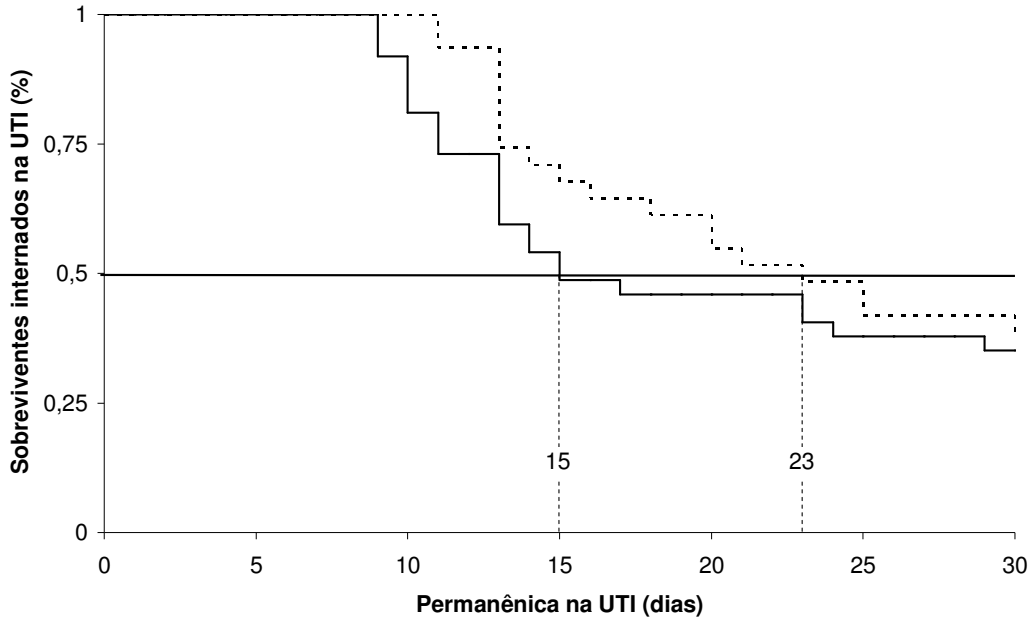


Número de pacientes internados na UTI

	basal	Dia 5	Dia 10	Dia 15	Dia 20	Dia 25	Dia 30
Metadona	37	37	32	21	15	12	10
Controle	31	31	30	21	18	13	10

Figura 6 – Curva de Kaplan–Meier da permanência na UTI (análise de intenção para tratar). Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,15. Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da permanência na UTI em cada grupo.

O mesmo ocorreu entre os sobreviventes – Hazard Ratio 1,61 (IC 95% 0,84-2,48, p = 0,15). A mediana da permanência em UTI do Grupo Metadona foi de 15 dias (IC 95% 10,02 – 19,98), e 23 dias (IC 95% 18,06 – 27,94) no Grupo Controle (Fig.7).



Número de pacientes internados na UTI

	basal	Dia 5	Dia 10	Dia 15	Dia 20	Dia 25	Dia 30
Metadona	29	29	24	14	13	11	10
Controle	25	25	25	17	14	10	10

Figura 7 – Curva de Kaplan–Meier da permanência dos sobreviventes na UTI. Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,15. Os números sobre as linhas tracejadas perpendiculares indicam a mediana da permanência na UTI em cada grupo.

Os grupos também não diferiram entre si em relação à permanência hospitalar: Hazard Ratio 1,14 (IC 95% 0,65-2,00, p = 0,62) com mediana

de 44 dias (IC 95% 33,67 – 54,33) no Grupo Metadona e 47 dias (IC 95% 33,67 – 54,33) no Grupo Controle (Fig.8).

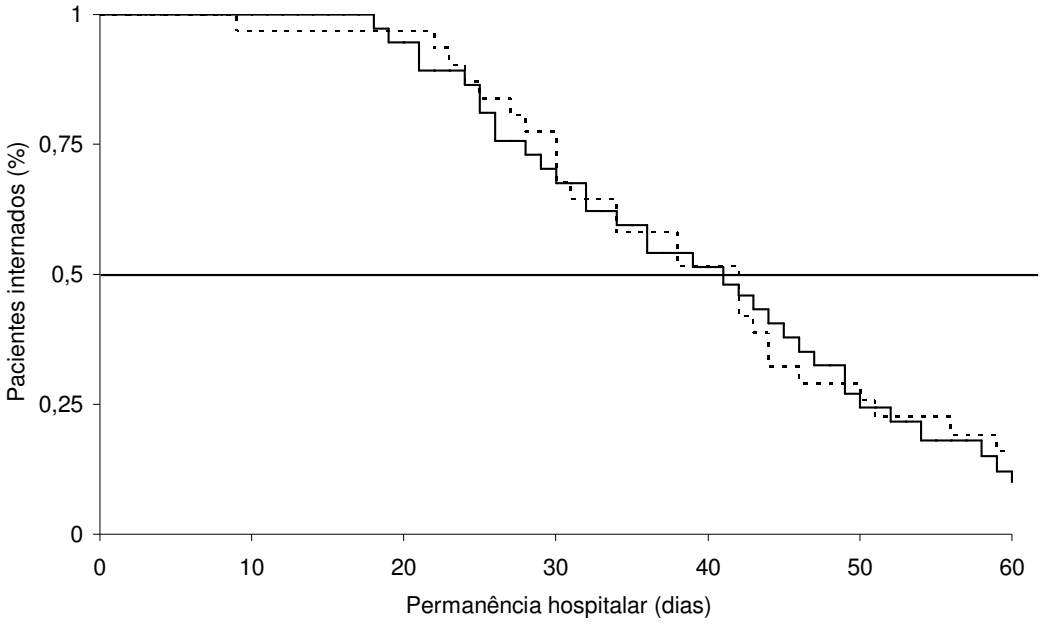


Figura 8 – Curva de Kaplan–Meier da permanência hospitalar (análise de intenção para tratar). Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,62.

A análise dos sobreviventes também não demonstrou diferença: Hazard Ratio 1,1 (IC 95% 0.63-1.93, p = 0,71) e mediana do Grupo Metadona: 42 dias (IC 95% 31,10 – 52,90) versus 43 dias (IC 95% 31,17 – 54,83) no Grupo Controle (Fig.9).

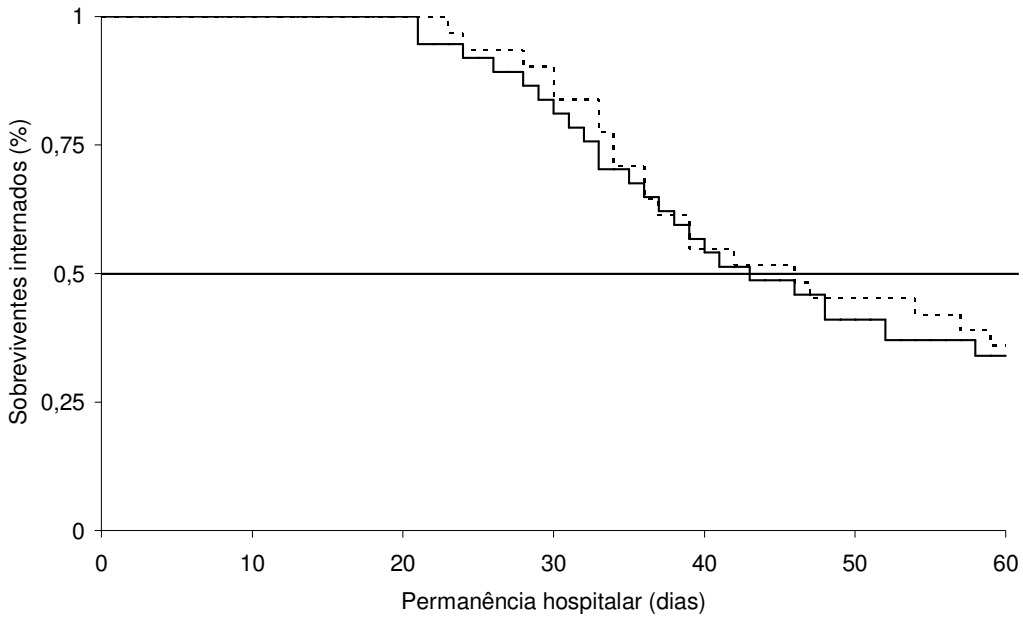


Figura 9 – Curva de Kaplan–Meier da permanência hospitalar dos sobreviventes. Linha contínua: Grupo metadona (metadona enteral); Linha tracejada: Grupo controle (fentanil parenteral) – p = 0,71.

A dose acumulada de fentanil recebida antes do início do desmame foi semelhante nos dois grupos (Grupo Metadona: 40608 ± 24882 *vs* 41284 ± 20545 µg, p = 0,90).

No Grupo Metadona, 10 pacientes apresentaram sinais de intolerância à retirada do opióide em comparação a 12 pacientes do Grupo Controle (p = 0,30).

Pacientes dos dois grupos utilizaram outras drogas para sedoanalgesia e tratamento de delirium durante a internação na UTI, sendo 29 do Grupo Metadona e 27 do Grupo Controle (p = 0,34).

Os grupos também foram semelhantes quando comparados em relação à presença de comorbidades (p = 0,75), ao desenvolvimento de complicações durante a internação na UTI (p = 0,85) e ao número de pacientes submetidos à traqueostomia (p = 0,67).

A mortalidade hospitalar foi semelhante entre os grupos (Grupo Metadona: 12/37 *vs* Grupo Controle: 12/31, p = 0,58). Dos 24 óbitos, 09 ocorreram após a alta da UTI.

Entre os 15 pacientes que faleceram durante a internação na UTI, 14 não completaram o desmame da ventilação mecânica (Grupo Metadona: 8/37 *vs* Grupo Controle: 6/31, p = 0,81).

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Este estudo comparou os efeitos da redução gradual do fentanil endovenoso com a substituição do fentanil por metadona enteral durante a fase de desmame da sedação e analgesia de pacientes em ventilação mecânica.

Os resultados demonstraram que a substituição de fentanil endovenoso pela metadona enteral abrevia o tempo de desmame ventilatório em pacientes adultos graves submetidos a hipno-analgesia prolongada.

A análise global do tempo de desmame da ventilação mecânica não demonstrou diferença entre os grupos analisados pelo estudo. Entretanto a chance de sucesso de desmame até o quinto dia foi significativamente maior no Grupo Metadona ($p < 0,02$) – Fig.2.

A adoção deste intervalo de cinco dias foi baseada no estudo piloto que precedeu a pesquisa e subsidiou o cálculo amostral. Neste cálculo, o quinto dia após inclusão no protocolo foi identificado como o limiar de sucesso de efetivação do desmame.

Durante este período de cinco dias o Grupo Controle permaneceu recebendo fentanil, situação que pode ter contribuído para o prolongamento do desmame ventilatório neste grupo quando comparado ao Grupo Metadona.

Rozendaal et al [23], observaram fenômeno semelhante ao comparar um regime de sedação baseado na analgesia (remifentanil e propofol) a um regime de sedação convencional (propofol, midazolam ou lorazepam associado a fentanil ou morfina). Embora os pacientes que receberam analgesia com remifentanil, tenham tido quase duas vezes mais chances de serem extubados dentro dos três primeiros dias de tratamento, não houve diferença entre os dois grupos na duração da ventilação mecânica no período de 10 dias do tratamento. A exemplo destes achados, no presente estudo também se observou um efeito tempo-dependente associado à utilização da metadona.

O benefício da estratégia de substituição do fentanil pela metadona sobre o tempo de desmame, observado em nosso estudo, está provavelmente associado à diminuição do período necessário para a retirada da infusão do fentanil endovenoso.

Entendemos ser de grande relevância o fato da retirada completa da infusão de fentanil ter ocorrido em 24 horas no Grupo Metadona, enquanto que no Grupo Controle a retirada do fentanil foi gradativa e implicou na permanência da infusão deste fármaco por pelo menos cinco dias. Assim é possível considerar que a potente ação deste opióide pode ter implicado em manutenção da depressão ventilatória e dificultado a desconexão definitiva e mais precoce da prótese ventilatória no Grupo Controle.

O fentanil é um opióide aproximadamente 80 vezes mais potente que a morfina. É altamente lipossolúvel com rápido início de ação,

redistribui-se nos tecidos periféricos rapidamente o que resulta em uma meia-vida curta (0,5 a 1 hora) após uma única dose. No entanto, esta alta lipossolubilidade pode prolongar a duração do seu efeito após doses repetidas ou infusão contínua.[64, 65]

Há receptores opióides tanto no sistema nervoso central, como nos tecidos periféricos. Estes receptores são normalmente estimulados por peptídeos endógenos (endorfinas, encefalinas e dinorfinas) produzidos em resposta a estímulos dolorosos.[52]

Os principais receptores opióides são denominados com as letras gregas: Mu (μ), kappa (κ) e delta (δ). Os diferentes efeitos dos opióides podem ser relacionados com o grau de afinidade com os diferentes receptores. Fentanil é um potente opióide agonista que atua nos μ-receptores, responsáveis pela analgesia, depressão respiratória, euforia, sedação, prurido, vômitos, retenção urinária, diminuição da motilidade gastrointestinal, e dependência física.[52]

O metabolismo hepático do fentanil resulta em metabólitos inativos que são excretados por via renal, sendo uma boa opção em pacientes com insuficiência renal. A administração em infusão contínua pode resultar em alterações na sua farmacocinética, com acúmulo de droga na periferia tecidos que, em seguida, entra novamente no plasma após descontinuação da droga, causando um efeito clínico prolongado.[64, 65]

O uso do fentanil em pacientes graves é bastante difundido nas UTIs devido à sua potente ação analgésica e por não induzir liberação de histamina implicando em baixo potencial de indução de instabilidade hemodinâmica. Apesar destas vantagens seu uso por tempo prolongado pode proporcionar grandes desvantagens, como depressão ventilatória, tolerância, dependência e a síndrome de abstinência. Portanto, a retirada mais precoce do fentanil pode favorecer o desmame ventilatório por interromper o efeito de depressão da ventilação e proporcionar a redução do tempo de desmame da ventilação mecânica.

Ao focarmos a análise dos resultados nos 54 pacientes que completaram o desmame da ventilação mecânica, observamos que o grupo que recebeu metadona enteral como substituto do fentanil foi claramente beneficiado com a diminuição do tempo de desmame ventilatório (Hazard Ratio: 2,06; IC 95% 1,17 a 3,63; $p < 0,004$). A mediana do tempo de desmame foi de 4 dias no Grupo Metadona *versus* 7 dias no Grupo Controle (Fig.3).

Embora não tenham avaliado o tempo de desmame da ventilação mecânica, Robertson at al observaram que a adoção de um protocolo de retirada gradual de opióide implica em redução significativa no tempo necessário para efetivação da retirada do opióide (9 *vs* 20 dias; $p < 0,001$) sem aumentar a freqüência de sinais associados a abstinência.[58]

Em outro estudo, Meyer et al[60] demonstraram que os sintomas de abstinência após exposição prolongada ao fentanil podem ser evitados com a utilização de um protocolo de desmame com metadona enteral.

Da mesma forma, Lugo et al[59] evidenciaram que a administração de metadona enteral iniciada 1 a 2 dias antes da retirada do fentanil endovenoso em crianças internadas em UTI pediátrica, facilitou a descontinuação rápida do fentanil e reduziu de forma significativa a incidência de síndrome de abstinência na UTI.

No presente estudo, a retirada do opióide endovenoso se deu em 24 horas no Grupo Metadona sem que esta abreviação implicasse em maior ocorrência de sinais de intolerância à retirada ao fentanil. No Grupo Metadona, 10 pacientes apresentaram sinais perceptíveis de abstinência em comparação a 12 pacientes no Grupo Controle ($p = 0,30$).

A importância das estratégias de substituição de opióides está na supressão da abstinência que conforme demonstrado no estudo de Katz et al[15] relaciona-se à quantidade total recebida e ao tempo de duração da infusão. Doses acumuladas de 1,5 mg/kg ou a infusão contínua durante 5 dias foi associada a mais de 50% de chance de desenvolvimento de abstinência, aumentando para 100% com doses de 2,5 mg/kg ou duração da infusão de 9 ou mais dias.[15]

Em 1990, Arnold et al[14] em um estudo retrospectivo já haviam demonstrado resultados semelhantes, 21 (57%) de 37 neonatos que receberam infusão de fentanil enquanto submetidos a oxigenação por

membrana extracorpórea, desenvolveram sinais de abstinência também relacionados com a dose total de fentanil recebida e a duração da infusão.

Cammarano et al[16] analisaram retrospectivamente 28 pacientes adultos submetidos a ventilação mecânica e que permaneceram por mais de 7 dias na UTI, os pacientes que apresentaram síndrome de abstinência receberam doses significativamente mais elevadas de fentanil e permaneceram mais tempo em VM.

A retirada súbita do fentanil pode associar-se a manifestações de abstinência que implicam na administração de doses suplementares de opióides parenterais além de sedativos e antipsicóticos. Tal procedimento pode resultar em depressão ventilatória ou comprometimento do reflexo de tosse que comprometem a segurança da extubação implicando em maior tempo de ventilação mecânica.

Várias estratégias têm sido utilizadas na tentativa de descontinuar os opióides sem desencadear a síndrome de abstinência, entre elas, o desmame lento e gradual da infusão da droga. Esta foi a alternativa utilizada no Grupo Controle, estratégia que pode ter contribuído para o prolongamento do tempo de desmame ventilatório neste grupo. Ao mesmo tempo, a substituição pela metadona (no Grupo Metadona) também não aumentou a ocorrência de sinais de abstinência assim como demonstrado por Robertson et al[58], Lugo et al[59] e Meyer et al[60], além de proporcionar a antecipação da desconexão definitiva da ventilação mecânica.

A preocupação com o desmame ventilatório precoce é justificada pelas complicações associadas à duração da ventilação mecânica, prolongamento do tempo de UTI e permanência hospitalar. [66, 67]

Neste contexto a substituição de fentanil pela metadona é uma perspectiva de abreviação do desmame ventilatório.

A metadona é um agonista dos receptores μ-opióides, exercendo também atividade nos receptores kappa (κ) e delta (δ) além de ser um antagonista do receptor NMDA. Ao exercer ação inibitória nos receptores NMDA, a metadona diminui o desenvolvimento de neurotoxicidade e de tolerância dos receptores aos opióides.Devido a sua alta lipossolubilidade, é redistribuída para os tecidos e tem uma fase de eliminação muito longa, com uma meia-vida variável de 12 a 150 horas.Pode ser utilizada com segurança em pacientes com insuficiência renal e possui uma excelente biodisponibilidade enteral.[52]

Em adultos a metadona é utilizada em programas de tratamento e reabilitação de dependentes de opióides e para analgesia de pacientes com dor crônica e oncológica.

Em 1990, Tobias et al[56] reportaram pela primeira vez um protocolo usando metadona para prevenir ou tratar sintomas de abstinência após administração prolongada de fentanil em pacientes de uma UTI pediátrica. Desde então, outros estudos vêm demonstrando a eficácia e segurança do uso da metadona como prevenção e/ou tratamento da síndrome de abstinência relacionada ao uso de opióides em UTIs pediátricas. [57-60]

Em UTIs de adultos não encontramos protocolos que utilizem a metadona. O protocolo e a dosagem utilizados neste estudo foram baseados nos estudos pediátricos[58-60] e naqueles desenvolvidos para tratamento de dependentes de heroína. [50, 53-55]

Como não observamos diferença significativa entre os dois grupos com relação à ocorrência de sinais de intolerância à retirada ao fentanil, pode-se considerar que a utilização de uma dose maior de metadona fosse necessária para evitar os sinais de abstinência apresentados pelos pacientes do Grupo Metadona. Doses de 100 mg ou maiores foram mais eficazes do que doses baixas para suprimir a utilização de heroína em voluntários dependentes de opióides.[68]

A substituição de "opióide por opióide" é bem documentada e vantajosa em muitos casos. Por outro lado é importante ponderar sobre a existência de outras alternativas que facilitem a retirada do fentanil em infusão contínua na UTI.

O uso de agonistas adrenérgicos, como a clonidina, como substitutos de opióides também é eficaz no tratamento e prevenção dos sintomas de abstinência, porém, efeitos colaterais como bradicardia e hipotensão podem limitar o seu uso. [47, 49]

A clonidina é um agonista dos receptores α_2-adrenérgicos com efeito analgésico e sedativo. Foi o primeiro α_2-agonista usado para aliviar os sintomas da síndrome de abstinência ao opióide e, assim como a

metadona, tem sido estudada e utilizada em regimes de desintoxicação da heroína. [47, 49]

Em revisão sistemática publicada em 2009 pela *Cochrane Library*, não foi observada diferença significativa na eficácia do tratamento da abstinência entre a clonidina e a metadona. No entanto, a clonidina foi associada a mais efeitos colaterais que a metadona.[47]

A dexmedetomidina também é um agonista dos receptores α_2-adrenérgicos, porém com afinidade 6 a 8 vezes maior que a clonidina. Proporciona sedação via receptores existentes no *locus coeruleus*, analgesia através de receptores da medula espinhal e atenuação da resposta ao estresse sem depressão respiratória significativa.[49] Devido à sua maior afinidade pelos α_2-receptores possui a vantagem de causar menos bradicardia e hipotensão que a clonidina, no entanto é uma medicação de custo financeiro muito elevado.

Outras estratégias como a utilização de opióide de curtíssima duração (remifentanil) e propofol tem resultado em diminuição no tempo de ventilação mecânica e permanência na UTI. Porém, são alternativas de alto custo financeiro e utilizadas para pacientes com perspectiva de curta permanência em ventilação mecânica. [19, 23]

A contraposição dos diferentes regimes de substituição dos opióides aqui descritos com os resultados do nosso estudo instiga a imaginação em relação à possibilidade de delinearmos estudos futuros que permitam comparar os diferentes regimes.

Apesar da redução no tempo de desmame observada no Grupo Metadona, a utilização de metadona enteral não reduziu o tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e tempo de permanência hospitalar como se observa em outras estratégias de abreviação do tempo de ventilação mecânica por meio de protocolos alternativos de sedação e analgesia. [17, 18, 27, 29]

Vários fatores podem ter contribuído para este resultado, nossa amostra foi calculada com o objetivo de avaliar tempo de desmame da ventilação mecânica. É provável que um estudo com maior amostragem e com outro delineamento possa avaliar a repercussão desta estratégia na duração da ventilação mecânica, permanência na UTI e permanência hospitalar.

Nosso estudo teve algumas limitações. O tempo prolongado de inclusão de pacientes pode ter gerado algum viés. Durante este período houve a incorporação de novas estratégias de hipno-analgesia bem como de tratamento da abstinência (interrupção diária de sedação e utilização de fármacos alternativos como clonidina, dexmedetomidina, propofol, ketamina e antipsicóticos). Além disso, a utilização destas estratégias ocorreu de forma heterogênea e irregular, embora tenha sido semelhante nos dois grupos.

Deve-se considerar ainda a dificuldade em reconhecer e diferenciar sintomas de abstinência das manifestações de dor. Por isso todas as manifestações adrenérgicas foram tratadas com bolus de fentanil e, a

critério do intensivista, em algumas situações foi acrescentado bolus de midazolam.

O estudo foi realizado em UTIs que não utilizam escalas de avaliação de delirium. Além da infusão de fentanil, também foram administrados benzodiazepínicos em infusão contínua, alguns episódios de agitação avaliados como sinal de abstinência podem não ter sido desencadeados pela retirada do opióide.

O manejo das manifestações de agitação em pacientes graves sob ventilação mecânica ainda é um desafio para o intensivista. A agitação é caracterizada por excesso de atividade motora e pode ser causada por vários fatores, como doença, dor, ansiedade e delirium. Pacientes agitados necessitam da mesma avaliação sistemática aplicada para solução de problemas como hipotensão e hipóxia.[69]

Medidas como a implementação de protocolos, utilização de escalas de sedação e delirium, assim como a preocupação com avaliação da dor e com analgesia adequada, são alternativas eficazes que têm contribuído para melhorar e facilitar o manejo de pacientes graves sob ventilação mecânica. A utilização da metadona na fase de desmame da sedação é mais uma alternativa que pode ser acrescentada no manejo destes pacientes.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Os achados deste estudo demonstraram que a introdução da metadona enteral na fase de desmame da sedação e analgesia em pacientes adultos graves sob ventilação mecânica resultou na diminuição do tempo de desmame da ventilação mecânica.

7. ANEXOS

ANEXO A – Ficha Critérios de Inclusão e Critérios de Desmame ventilatório

Protocolo de Pesquisa

Desmame de Fentanil com Metadona

Paciente: Peso: Idade: Entrada no Protocolo:	Etiqueta

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

( ) Adulto com mais de 18 anos;

( ) Ventilação mecânica por pelo menos 5 dias

( ) Uso de analgesia envolvendo fentanil por pelo menos 5 dias, em doses variáveis; ou

( ) pelo menos 12 horas com doses ≥ a 5 µg/kg/hora de fentanil

Com critérios de desmame da ventilação mecânica

( ) Concordância com a pesquisa, subscrevendo o termo de consentimento

( ) Não apresentar condições médicas que os excluam do protocolo: fase terminal de doença, trauma raquimedular, doenças neuromusculares ou a critério do médico-assistente e/ou intensivista.

Fase de pré-randomização: Indicação de desmame da VM

CRITÉRIOS PARA DESMAME DE VENTILAÇÃO MECÂNICA:

( ) Reversão do processo que provocou a IRpA;

( ) Estabilidade hemodinâmica;

( ) Sem ou mínimos fármacos vasoativos;

( ) Estabilidade neurológica;

( ) Sem ou mínimos fármacos sedativos (depressores da ventilação);

( ) Sem programação cirúrgica;

( ) Sem distúrbio eletrolítico grave;

( ) pH > 7,3 e pH < 7,5;

( ) PaO2 > 60 com FiO2 ≤ 0,4 e PEEP ≤ 5 cmH2O;

( ) PaO2/FiO2 > 200.

( ) Comunicar a Farmacêutica Silvia pelo telefone: 3441-

( ) Consentimento Familiar

( ) Paciente randomizado

( ) Incluso na Pesquisa em: .....

( ) Retirado da Pesquisa em: .....

ANEXO B – Ficha Protocolo de Desmame de Fentanil

PROTOCOLO DE DESMAME DE FENTANIL

DOSE DO FENTANIL NO INÍCIO DO PROTOCOLO: ..... ML/H (20% =.....)

PESO:

Dia Hora

	0 hora	· Iniciar administração de 10mg de Metadona/Placebo de 6/6h	
		· Diminuição de 20% da dose vigente de Fentanil. (..... ml/h)	
	6ª h	· Administração de 10mg de Metadona/Placebo	
	12ª h	· Administração de 10mg de Metadona/ Placebo	
	18ª h	· Administração de 10mg de Metadona/ Placebo	
	24ª h	· Retirar o frasco de Fentanil.	
		· Iniciar infusão "cega" de Fentanil/Placebo com diminuição de 20% da dose inicial de fentanil (..... ml/h)	
		· Administração de 10mg de Metadona/Placebo	
	48ª hora	· Administração de 10mg de Metadona/Placebo cada 6h · Diminuição de 20% (da dose inicial) da infusão Fentanil/Placebo (.....ml/h)	
	72ª hora	· Administração de 10mg de Metadona/ Placebo cada 6h · Diminuição de 20% (da dose inicial) da infusão Fentanil/Placebo (.....ml/h)	
	96ª hora	· Administração de 10mg de Metadona/ Placebo cada 6h · Diminuição de 20% (da dose inicial) da infusão Fentanil/Placebo (..... ml/h) · Retirada total da infusão	
		· Encerramento do Desmame	

ANEXO C – Ficha Protocolo de Abstinência

PROTOCOLO DE ABSTINÊNCIA

	Dia	Hora
Bolus de 1 a 2 µg/kg de Fentanil: dose em bolus: Intervalo mínimo 30 minutos Repetir no máximo 4 doses em 24h		
Aumento de 50% da dose da cápsula (metadona ou placebo) 1x em 24h		
Aumento da dose da infusão (fentanil ou placebo) para dose anterior 1x em 24h		

Persistindo sinais de abstinência comunicar intensivista.

Sugestões de condutas, quando não houver contra-indicações:

1.Clonidina 0,150 mg SNE de 6/6h

2. Lorax 2mg SNE de 8/8h

Sinais de Abstinência:

( ) Agitação ( ) Hipertensão ( ) Taquicardia ( ) Sudorese ( ) Piloereção

( ) Tremores ( ) Mídriase ( ) Outros:

_____

Em caso de Abstinência favor avisar : Raquel Wanzuita (9974-0142) e utilizar Folha 2

Folha 2

Reiniciar com protocolo abaixo:

Dia Hora

	0 hora	· Aumento da dose da infusão Fentanil/Placebo para dose anterior (..... ml/h)	
		· Aumento de 50% da dose da cápsula Metadona/Placebo	
		· Administração de 15mg de Metadona/Placebo de 6/6h	
	24ª hora	· Manter administração 15mg de Metadona/Placebo de 6/6h · Diminuição de 20% (da dose inicial) da infusão Fentanil/Placebo (..... ml/h)	
	48ª hora	· Manter administração de 15mg Metadona/Placebo de 6/6h · Diminuição de 20% (da dose inicial) da infusão Fentanil/Placebo (..... ml/h)	
	72ª hora	· Manter administração de 15mg Metadona/Placebo de 6/6h · Diminuição de 20% (da dose inicial) da infusão Fentanil/Placebo (..... ml/h)	
	96ª hora	· Manter administração de 15mg Metadona/Placebo de 6/6h Diminuição de 20% (da dose inicial) da infusão Fentanil/Placebo (.....ml/h)	
		· Encerramento do desmame	

Caso apresente novamente Sinais de Abstinência:

( ) Agitação ( ) Hipertensão ( ) Taquicardia

( ) Sudorese ( ) Piloereção ( ) Tremores ( ) Mídriase ( ) Outros:

_____

PROTOCOLO DE MANUSEIO DA ABSTINÊNCIA

. Dia Hora

Bolus de 1 a 2 µg/kg de Fentanil: dose em bolus: Intervalo mínimo 30 minutos Repetir no máximo 4 doses em 24h		
Aumento de 50% da dose da cápsula 1x em 24h		
Aumento da dose da infusão para dose anterior 1x em 24h		

Reiniciar com protocolo abaixo:

	0 hora	· Aumento da dose da infusão Fentanil/Placebo para dose anterior (..... ml/h)	
		· (Aumento de 50% da dose da cápsula Metadona/Placebo)	
		· Administração de 20mg de Metadona/Placebo de 6/6h	
	24ª hora	· Manter administração 20mg de Metadona/Placebo de 6/6h · Diminuição de 20% da dose inicial da infusão Fentanil/Placebo (..... ml/h)	
	48ª hora	· Manter administração de 20mg Metadona/Placebo de 6/6h · Diminuição de 20% da dose inicial da infusão Fentanil/Placebo (..... ml/h)	
	72ª hora	· Manter administração de 20mg Metadona/Placebo de 6/6h · Diminuição de 20% da dose inicial da infusão Fentanil/Placebo (..... ml/h)	
	96ª hora	· Manter administração de 20mg Metadona/Placebo de 6/6h Diminuição de 20% da dose inicial da infusão Fentanil/Placebo (..... ml/h)	
		· Encerramento do desmame	

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	SEXO	NASCIMENTO	IDADE	HOSPITAL
A.A.	M	13/08/1937	67	HMSJ
W.H.	M	03/07/1958	47	HMSJ
C.F.	M	02/12/1957	48	HMSJ
R. G.	F	06/12/1943	62	HMSJ
D. H. M.	M	02/06/1980	25	HMSJ
J. J. B.T.	M	04/10/1958	47	HMSJ
A. L.	M	22/05/1960	45	HMSJ
M.S.C.	F	11/04/1923	82	HMSJ
J. J.S.	M	19/06/1955	50	HMSJ
R.M.T.	M	06/10/1986	19	HMSJ
A.F.	M	05/05/1981	24	HMSJ
J.O.M.	M	29/07/1946	59	HMSJ
E. B.	M	15/10/1952	53	HMSJ
O. P. F.	M	26/11/1945	60	HMSJ
V. F. M.	M	17/06/1974	31	HMSJ
R.W.	M	29/12/1986	19	HMSJ
T. C.U.	F	17/02/1976	30	HMSJ
V. E.	M	16/04/1946	59	HMSJ
J.S.C.	F	23/02/1947	59	HMSJ
A. G.	M	10/02/1945	61	HMSJ
I.J.G.	F	02/04/1947	59	HMSJ
A. A.A. J.	M	30/04/1986	20	HMSJ
D.G.	M	22/06/1971	35	HMSJ
J. D. M.	M	06/10/1957	49	CHU
A. B.	M	25/04/1942	65	HMSJ
J. L. L.	M	28/07/1951	55	HMSJ
U.R. R.	M	21/12/1945	61	HMSJ
A.M. P.O.	M	18/01/1978	29	HMSJ
W. F.	F	02/06/1944	62	CHU
E. B.S.	M	12/06/1983	23	HMSJ
J. F.	M	21/07/1984	19	HMSJ
A.N.G.	F	10/08/1954	52	HMSJ
E. S.	M	21/10/1957	49	HMSJ
S. K.	M	16/06/1981	25	HMSJ
V. S.	M	20/01/1959	48	HMSJ
H.A. A.	F	19/09/1926	80	CHU
T. B.	F	01/12/1937	69	HMSJ
U.B.	M	16/05/1934	73	HMSJ
I.B.	M	08/01/1977	30	CHU
G. C.	M	11/09/1986	20	HMSJ
A. J.	M	05/05/1965	42	HMSJ
A.S.	M	29/06/1935	72	HMSJ
J. C.S.	F	01/09/1988	19	HMSJ
M. J.O.	M	19/10/2007	24	HDH
L. F.A.	M	26/04/1937	70	HMSJ

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	SEXO	NASCIMENTO	IDADE	HOSPITAL
O.D. O.	M	27/05/1966	41	HMSJ
E. V.	F	20/11/1974	32	HMSJ
R. M.O.	M	29/07/1983	24	HDH
V.S.	M	13/03/1964	43	HMSJ
I. F.	M	03/05/1964	43	HMSJ
V. S. M.	M	16/05/1952	55	HMSJ
J. V. B.	M	27/06/1966	41	HMSJ
N.L.	M	25/12/1949	58	CHU
J. F.	M	08/08/1983	24	HMSJ
V.H. R.	M	16/04/1931	77	HMSJ
A. V. K.G.	F	22/07/1985	22	HMSJ
P.L.	F	06/03/1989	19	HMSJ
F. G.	M	11/12/1981	27	HMSJ
C. M. A.	M	17/08/1961	47	HMSJ
N. E. G.	M	03/10/1954	54	HMSJ
S.S. A.	M	15/10/1977	31	HMSJ
J. C.B.	M	14/07/1964	44	HMSJ
M. A. V.	M	24/05/1959	50	HRHDS
V. D.I P.	M	04/02/1956	53	HRHDS
I. S.S.	F	17/09/1947	61	HRHDS
T.V. D.	F	28/09/1985	23	HRHDS
J. L. K.	M	08/05/1988	24	HMSJ
D.S.	M	27/09/1986	23	HMSJ
Não iniciaram o protocolo				
D.L.B.	M			CHU
A. N. S.	M	07/09/1958	49	HDH
L.S.F.	M			HMSJ
E. S.	M	08/09/63	46	CHU
E. B.	M	13/09/1941	64	HMSJ
C. R.	F	16/06/1976	30	HMSJ
I. B.	M	08/01/77	30	CHU

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	INTERNAÇÃO	CAUSA
A.A.	18/04/2005	FRATURA DE FÊMUR
W.H.	25/05/2005	LEPTOSPIROSE
C.F.	15/05/2005	CRISE CONVULSIVA
R. G.	29/05/2005	ÚLCERA PERFURADA
D. H. M.	17/06/2005	Queimadura/choque elétrico/queda de altura
J. J. B.T.	30/06/2005	PNEUMONIA/SEPSE
A. L.	01/07/2005	POLITRAUMA
M.S.C.	24/06/2005	GRANDE QUEIMADO
J. J.S.	18/07/2005	PNM COMUNITÁRIA GRAVE
R.M.T.	14/07/2005	TCE
A.F.	17/07/2005	TCE
J.O.M.	28/09/2005	ITU
E. B.	02/11/2005	CA DE ESOFAGO
O. P. F.	09/01/2006	HEMATOMA RETROPERITONEAL
V. F. M.	20/01/2006	FAB
R.W.	05/02/2006	POLITRAUMA ,TCE,TRM
T. C.U.	11/02/2006	CHOQUE HIPOVOLÊMICO, GRAVIDEZ TUBÁRIA ROTA
V. E.	26/02/2006	CONFUSÃO MENTAL + FEBRE
J.S.C.	05/04/2006	POLITRAUMA
A. G.	11/04/2006	POLITRAUMA
I.J.G.	08/05/2006	TCE
A. A.A. J.	02/05/2006	POLITRAUMA,TRM
D.G.	17/05/2006	ABDÔMEM AGUDO
J. D. M.	18/01/2007	ADENOCARCINOMA/RETOSSIGMOIDECTOMIA ABD.
A. B.	03/01/2007	HEMATOMA TEMPORAL D/ANEURISMA CEREBRAL
J. L. L.	30/01/2007	AVC ISQUEMICO
U.R. R.	05/03/2007	POLITRAUMA + TCE
A.M. P.O.	31/03/2007	FERIMENTO POR ARMA DE FOGO
W. F.	26/03/2007	GASTROPLASTIA (VÍDEO)
E. B.S.	31/03/2007	TCE
J. F.	08/05/2007	TCE POR FAF
A.N.G.	26/03/2007	NEURINOMA ACÚSTICO
E. S.	08/05/2007	HAS:ANEURISMA ART.COMUNICANTE ANT
S. K.	27/05/2007	POLITRAUMA + TCE
V. S.	08/06/2007	POLITRAUMA + TCE
H.A. A.	30/05/2007	EDEMA AGUDO DE PULMÃO
T. B.	16/06/2007	CHOQUE SÉPTICO POR FASCEÍTE NECROTIZANTE
U.B.	17/06/2007	DPOC DESCOMPENSADO
I.B.	21/06/2007	TRANSFERIDO DO HDH,POLITRAUMA + TCE
G. C.	16/07/2007	POLITRAUMA
A. J.	02/08/2007	TCE
A.S.	21/09/2007	FEBRE
J. C.S.	07/10/2007	POLITRAUMA/TRM T12/FRATURAS FEMUR,BACIA
M. J.O.	07/11/2007	PNEUMONIA ATÍPICA
L. F.A.	05/11/2007	CONFUSÃO MENTAL

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	INTERNAÇÃO	CAUSA
O.D. O.	15/01/2008	FEBRE/LINFOMA GÁSTRICO/SIDA
E. V.	16/11/2007	POLIARTERITE NODOSA
R. M.O.	07/02/2008	ABCESSO DENTÁRIO/CERVICAL
V.S.	28/01/2008	QUEDA ALTURA + ABD AGUDO HEMORRÁGICO
I. F.	14/03/2008	GRANDE QUEIMADO/CHOQUE ELÉTRICO DIA 14/3
V. S. M.	15/04/2008	INTOXICAÇÃO EXÓGENA - CARBAMATO
J. V. B.	08/06/2008	TCE GRAVE
N.L.	25/06/2008	DPOC DESCOMPENSADO
J. F.	09/07/2008	PNEUMONIA
V.H. R.	30/06/2008	TRANSFERIDO DO CHU DIA 3/7 -TEP
A. V. K.G.	20/07/2008	POLITRAUMA + TCE
P.L.	08/01/2009	FAB
F. G.	01/03/2009	POLITRAUMA + TCE GRAVE
C. M. A.	26/03/2009	ASMA - BRONCOESPASMO - IRpA
N. E. G.	06/05/2009	DPOC DESCOMPENSADO
S.S. A.	17/06/2009	TCE GRAVE
J. C.B.	02/07/2009	INTOXICAÇÃO ORGANOFOSFORADO/ IRpA/VM
M. A. V.	17/07/2009	PNEUMONIA
V. D.I P.	22/07/2009	DIARRÉIA
I. S.S.	19/07/2009	DPOC DESCOMPENSADO + PNM
T.V. D.	30/07/2009	QUADRO GRIPAL
J. L. K.	10/09/2009	TCE GRAVE
D.S.	11/10/2009	TCE + TRAUMA DE FACE
Não iniciaram o protocolo		
D.L.B.	29/04/2007	RECUSA FAMILIAR
A. N. S.	14/11/2007	NEFROLITOTRIPSIA PERCUTANEA
L.S.F.	23/08/2008	RECUSA FAMILIAR
E. S.	01/05/2009	POLITRAUMA + TCE
E. B.	03/08/2005	HAS + HEMATOMA TEMPORO-PARIETAL D
C. R.	20/04/2006	PNM
I. B.	21/06/2007	RANDOMIZADO 2X

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	ADMISSÃO UTI	CAUSA
A.A.	20/04/2005	INS. RESPIRATÓRIA
W.H.	25/05/2005	INS. RESPIRATÓRIA + CHOQUE
C.F.	17/05/2005	CHOQUE SÉPTICO
R. G.	30/05/2005	PO LAPAROTOMIA EXPLORADORA
D. H. M.	17/06/2005	QUEIMADURA/CHOQUE ELÉTRICO /QUEDA DE ALTURA
J. J. B.T.	30/06/2005	CHOQUE SÉPTICO
A. L.	02/07/2005	POLITRAUMA
M.S.C.	27/06/2005	SEPSE
J. J.S.	21/07/2005	CHOQUE SÉPTICO
R.M.T.	14/07/2005	TCE
A.F.	17/07/2005	TCE
J.O.M.	30/09/2005	CHOQUE SÉPTICO
E. B.	03/11/2005	PO LAPAROTOMIA EXPLORADORA
O. P. F.	16/01/2006	CHOQUE, INS. RESPIRATÓRIA, HEMOTÓRAX D
V. F. M.	20/01/2006	PO Hepate+Nefrectomia parcial+gastrorrafia+enterorrafia
R.W.	07/02/2006	REBAIXAMENTO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA
T. C.U.	11/02/2006	CHOQUE HIPOVOLÊMICO
V. E.	11/03/2006	SEPSE
J.S.C.	15/04/2006	CHOQUE SÉPTICO
A. G.	11/04/2006	PO LAPAROTOMIA/PNEUMOTÓRAX/PCR
I.J.G.	09/05/2006	TCE
A. A.A. J.	02/05/2006	PO LAPAROTOMIA EXPLORADORA - ESPLENECTOMIA
D.G.	20/05/2006	COLECISTITE ENFISEMATOSA
J. D. M.	21/01/2007	PO REVISÃO POR SGTO 2ºPO RETOSSIGMOIDECTOMIA
A. B.	25/01/2007	RESSANGRAMENTO ANEURISMA
J. L. L.	02/02/2007	PNM /CHOQUE SEPTICO
U.R. R.	06/03/2007	POLITRAUMA/PO ESPLENECTOMIA+ENTERECTOMIA
A.M. P.O.	31/03/2007	PO FERIMENTO POR ARMA DE FOGO
W. F.	01/04/2007	PO RE-LAPAROTOMIA ,CHOQUE SÉPTICO
E. B.S.	31/03/2007	TCE GRAVE
J. F.	09/05/2007	TCE POR FAF
A.N.G.	17/05/2007	MENINGITE
E. S.	10/05/2007	HAS:ANEURISMA ART.COMUNICANTE ANT
S. K.	27/05/2007	POLITRAUMA + TCE
V. S.	09/06/2007	PO REDUÇÃO CIRURGICA DE FRATURA FACE
H.A. A.	30/05/2007	EDEMA AGUDO DE PULMÃO
T. B.	19/06/2007	CHOQUE SÉPTICO POR FASCEÍTE NECROTIZANTE
U.B.	21/06/2007	BRONCOPNEUMONIA,BRONCOESPASMO - IRpA - VM
I.B.	21/06/2007	POLITRAUMA + TCE
G. C.	16/07/2007	POLITRAUMA
A. J.	09/08/2007	PCR
A.S.	22/09/2007	CHOQUE SÉPTICO POR PNM
J. C.S.	07/10/2007	PO LAPAROTOMIA (HEMATOMA RETROPERITONEAL)
M. J.O.	08/11/2007	IRpA
L. F.A.	21/11/2007	CHOQUE SÉPTICO POR PNM

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	ADMISSÃO UTI	CAUSA
O.D. O.	16/01/2008	CHOQUE SÉPTICO
E. V.	22/01/2008	INS. RESPIRATÓRIA + PCR
R. M.O.	07/02/2008	CHOQUE SÉPTICO
V.S.	28/01/2008	PO LAPAROTOMIA/ HEMATOMA RETROPERITONEAL
I. F.	14/03/2008	TRANSFERIDO UTI - BLUMENAU DIA 26/3
V. S. M.	16/04/2008	INTOXICAÇÃO EXÓGENA - IRpA - VM
J. V. B.	08/06/2008	TCE GRAVE
N.L.	25/06/2008	DPOC DESCOMPENSADO,PNM
J. F.	10/07/2008	CHOQUE SÉPTICO
V.H. R.	30/06/2008	TEP
A. V. K.G.	21/07/2008	PO AFUNDAMENTO CRANIO E FRATURA DE FEMUR
P.L.	08/01/2009	CHOQUE SÉPTICO
F. G.	01/03/2009	POLITRAUMA + TCE GRAVE
C. M. A.	27/03/2009	ASMA - BRONCOESPASMO - IRpA
N. E. G.	13/05/2009	CHOQUE SÉPTICO
S.S. A.	17/06/2009	TCE GRAVE
J. C.B.	03/07/2009	INTOXICAÇÃO ORGANOFOSFORADO /IRpA/VM
M. A. V.	21/07/2009	SEPSE, IRpA - VM
V. D.I P.	03/08/2009	IRpA - VM
I. S.S.	23/07/2009	INS. RESPIRATÓRIA
T.V. D.	01/08/2009	IRpA - VM + SARA
J. L. K.	12/09/2009	TCE
D.S.	13/10/2009	TCE + FRATURA DE FACE
Não iniciaram o protocolo		
D.L.B.	29/04/2007	
A. N. S.	14/11/2007	
L.S.F.	23/08/2008	
E. S.	06/05/09	
E. B.	04/08/2005	
C. R.	20/04/2006	
I. B.	21/06/07	

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	APACHE	DROGA	TOT	INÍCIO PROTOCOLO
A.A.	38	METADONA	20/04/2005	26/04/2005
W.H.	19	FENTANIL	25/05/2005	31/05/2005
C.F.	20	FENTANIL	17/05/2005	03/06/2005
R. G.	21	METADONA	30/05/2005	04/06/2005
D. H. M.	12	METADONA	17/06/2005	24/06/2005
J. J. B.T.	27	FENTANIL	30/06/2005	05/07/2005
A. L.	9	METADONA	01/07/2005	06/07/2005
M.S.C.	14	FENTANIL	29/06/2005	07/07/2005
J. J.S.	16	FENTANIL	18/07/2005	24/07/2005
R.M.T.	15	METADONA	14/07/2005	23/07/2005
A.F.	10	FENTANIL	17/07/2005	26/07/2005
J.O.M.	17	FENTANIL	29/09/2005	07/10/2005
E. B.	13	METADONA	03/11/2005	09/11/2005
O. P. F.	31	FENTANIL	16/01/2006	23/01/2006
V. F. M.	12	METADONA	20/01/2006	25/01/2006
R.W.	20	METADONA	07/02/2006	21/02/2006
T. C.U.	7	FENTANIL	11/02/2006	21/02/2006
V. E.	11	METADONA	07/03/2006	20/03/2006
J.S.C.	6	FENTANIL	14/04/2006	19/04/2006
A. G.	27	FENTANIL	11/04/2006	30/04/2006
I.J.G.	19	METADONA	08/05/2006	15/05/2006
A. A.A. J.	24	FENTANIL	02/05/2006	20/05/2006
D.G.	29	METADONA	20/05/2006	25/05/2006
J. D. M.	24	METADONA	21/01/2007	26/01/2007
A. B.	16	FENTANIL	25/01/2007	06/02/2007
J. L. L.	18	METADONA	01/02/2007	07/02/2007
U.R. R.	20	METADONA	05/03/2007	09/04/2007
A.M. P.O.	26	METADONA	31/03/2007	09/04/2007
W. F.	24	METADONA	01/04/2007	17/04/2007
E. B.S.	13	FENTANIL	31/03/2007	18/04/2007
J. F.	19	METADONA	08/05/2007	17/05/2007
A.N.G.	25	METADONA	16/05/2007	21/05/2007
E. S.	10	METADONA	17/05/2007	23/05/2007
S. K.	14	METADONA	27/05/2007	01/06/2007
V. S.	14	FENTANIL	08/06/2007	13/06/2007
H.A. A.	22	METADONA	11/06/2007	17/06/2007
T. B.	32	FENTANIL	17/06/2007	27/06/2007
U.B.	18	FENTANIL	18/06/2007	27/06/2007
I.B.	13	FENTANIL	19/06/2007	25/06/2007
G. C.	17	FENTANIL	16/07/2007	27/07/2007
A. J.	8	METADONA	04/08/2007	14/08/2007
A.S.	21	FENTANIL	21/09/2007	02/10/2007
J. C.S.	9	METADONA	07/10/2007	12/10/2007
M. J.O.	13	FENTANIL	08/11/2007	14/11/2007
L. F.A.	17	METADONA	19/11/2007	29/11/2007

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	APACHE	DROGA	TOT	INÍCIO PROTOCOLO
O.D. O.	29	METADONA	16/01/2008	22/01/2008
E. V.	31	FENTANIL	21/01/2008	11/02/2008
R. M.O.	13	METADONA	07/02/2008	13/02/2008
V.S.	12	FENTANIL	28/01/2008	14/02/2008
I. F.	31	METADONA	16/03/2008	10/04/2008
V. S. M.	25	FENTANIL	18/04/2008	27/04/2008
J. V. B.	14	FENTANIL	08/06/2008	17/06/2008
N.L.	24	FENTANIL	25/06/2008	04/07/2008
J. F.	13	METADONA	09/07/2008	16/07/2008
V.H. R.	31	METADONA	01/07/2008	18/07/2008
A. V. K.G.	18	METADONA	20/07/2008	29/07/2008
P.L.	25	METADONA	10/01/2009	02/02/2009
F. G.	27	METADONA	01/03/2009	16/03/2009
C. M. A.	31	METADONA	26/03/2009	09/04/2009
N. E. G.	32	METADONA	07/05/2009	29/05/2009
S.S. A.	17	FENTANIL	17/06/2009	02/07/2009
J. C.B.	23	FENTANIL	02/07/2009	13/07/2009
M. A. V.	9	FENTANIL	20/07/2009	30/07/2009
V. D.I P.	12	METADONA	24/07/2009	05/08/2009
I. S.S.	19	METADONA	23/07/2009	06/08/2009
T.V. D.	4	METADONA	31/07/2009	14/08/2009
J. L. K.	24	FENTANIL	10/09/2009	19/09/2009
D.S.	18	FENTANIL	13/10/2009	19/10/2009
Não iniciaram o protocolo				
D.L.B.		METADONA		
A. N. S.		METADONA		
L.S.F.		FENTANIL		
E. S.		METADONA		
E. B.		METADONA		
C. R.		METADONA		
I. B.		METADONA		

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	DOSE DE FENTANIL NO INÍCIO DO PROTOCOLO (µ/h)	Peso (Kg)	(µ/Kg/h)
A.A.	150	73	2,05
W.H.	400	89	4,49
C.F.	250	103	2,42
R. G.	100	60	1,66
D. H. M.	50	70	0,71
J. J. B.T.	300	96	3,12
A. L.	50	93	0,53
M.S.C.	50	63	0,79
J. J.S.	100	66	1,51
R.M.T.	160	74	2,16
A.F.	100	77	1,29
J.O.M.	200	88	2,27
E. B.	300	81	3,71
O. P. F.	300	80	3,75
V. F. M.	300	77	3,89
R.W.	50	70	0,71
T. C.U.	300	52	5,76
V. E.	200	93	2,15
J.S.C.	200	102	1,96
A. G.	350	74	4,73
I.J.G.	70	69	1,01
A. A.A. J.	180	93	1,93
D.G.	50	86	0,58
J. D. M.	125	79	1,58
A. B.	125	101	1,23
J. L. L.	125	86	1,45
U.R. R.	150	90	1,66
A.M. P.O.	200	65	3,07
W. F.	100	87	1,14
E. B.S.	125	70	1,78
J. F.	200	74	2,70
A.N.G.	200	73	2,73
E. S.	250	114	2,19
S. K.	250	97	2,57
V. S.	125	90	1,38
H.A. A.	250	65	3,84
T. B.	150	70	2,14
U.B.	200	90	2,22
I.B.	250	98	2,55
G. C.	125	88	1,42
A. J.	200	77	2,59
A.S.	100	67	1,49
J. C.S.	150	70	2,14
M. J.O.	250	80	3,12
L. F.A.	125	78	1,60

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	DOSE DE FENTANIL NO INÍCIO DO PROTOCOLO (µ/h)	Peso (Kg)	(µ/Kg/h)
O.D. O.	250	82	3,04
E. V.	250	54	4,62
R. M.O.	375	67	5,59
V.S.	250	79	3,16
I. F.	250	99	2,52
V. S. M.	150	78	1,92
J. V. B.	125	80	1,56
N.L.	150	130	1,15
J. F.	150	57	2,63
V.H. R.	100	93	1,07
A. V. K.G.	150	60	2,50
P.L.	150	66	2,27
F. G.	350	106	3,30
C. M. A.	200	97	2,06
N. E. G.	250	109	2,29
S.S. A.	200	80	2,50
J. C.B.	150	72	2,08
M. A. V.	125	71	1,76
V. D.I P.	125	80	1,56
I. S.S.	100	90	1,11
T.V. D.	175	127	1,37
J. L. K.	125	88	1,42
D.S.	200	147	1,36
Não iniciaram o protocolo			
D.L.B.			
A. N. S.			
L.S.F.			
E. S.			
E. B.			
C. R.			
I. B.			

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	DOSE ACUMULADA DE FENTANIL(µg)	DOSE ACUMULADA DE DORMONID (mg)	FIM PROTOCOLO
A.A.	17020	544	02/05/2005
W.H.	38850	928	01/06/2005
C.F.	56500	1744	08/06/2005
R. G.	19200	408	05/06/2005
D. H. M.	32100	984	24/06/2005
J. J. B.T.	20000	412	09/07/2005
A. L.	13000	414	10/07/2005
M.S.C.	15260	604	11/07/2005
J. J.S.	24000	768	29/07/2005
R.M.T.	67920	1060	28/07/2005
A.F.	21900	1076	31/07/2005
J.O.M.	34760	890	11/10/2005
E. B.	41800	1228	11/11/2005
O. P. F.	43200	1056	25/01/2006
V. F. M.	28300	752	28/01/2006
R.W.	43540	695	24/02/2006
T. C.U.	81600	1092	25/02/2006
V. E.	62400	1728	22/03/2007
J.S.C.	23600	624	24/04/2006
A. G.	66800	1020	05/05/2006
I.J.G.	13420	303	18/05/2006
A. A.A. J.	60480	1544	24/05/2006
D.G.	62460	859	26/05/2006
J. D. M.	15375	123	28/01/2007
A. B.	40200	618	10/02/2007
J. L. L.	23050	267	11/02/2007
U.R. R.	54600	720	13/04/2007
A.M. P.O.	31250	747	10/04/2007
W. F.	70100	1377	21/04/2007
E. B.S.	75600	1560	22/04/2007
J. F.	36650	989	21/05/2007
A.N.G.	10900	339	25/05/2007
E. S.	29500	862	27/05/2007
S. K.	21575	822	04/06/2007
V. S.	14250	439	17/06/2007
H.A. A.	10250	165	22/06/2007
T. B.	39300	627	29/06/2007
U.B.	19150	375	02/07/2007
I.B.	36850	483	27/06/2007
G. C.	36000	702	30/07/2007
A. J.	29400	1494	14/08/2007
A.S.	19400	628	06/10/2007
J. C.S.	17700	402	12/10/2007
M. J.O.	57525	1066	16/11/2007
L. F.A.	31600	862	30/11/2007

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	DOSE ACUMULADA DE FENTANIL(µg)	DOSE ACUMULADA DE DORMONID (mg)	FIM PROTOCOLO
O.D. O.	22800	504	24/01/2008
E. V.	75650	941	15/02/2008
R. M.O.	31925	655	17/02/2008
V.S.	86700	2661	15/02/2008
I. F.	45650	1552	14/04/2008
V. S. M.	41575	1433	01/05/2008
J. V. B.	21800	311	23/06/2008
N.L.	46975	1002	09/07/2008
J. F.	30925	1230	24/07/2008
V.H. R.	45625	997	24/07/2008
A. V. K.G.	36175	328	02/08/2008
P.L.	62100	1626	04/02/2009
F. G.	87825	2458	20/03/2009
C. M. A.	24925	937	13/04/2009
N. E. G.	104650	4219	03/06/2009
S.S. A.	52000	3530	10/07/2009
J. C.B.	41290	1029	17/07/2009
M. A. V.	20300	566	04/08/2009
V. D.I P.	45600	1248	10/08/2009
I. S.S.	97200	2640	10/08/2009
T.V. D.	84000	2418	20/08/2009
J. L. K.	41600	1133	24/09/2009
D.S.	26700	580	23/10/2009
Não iniciaram o protocolo			
D.L.B.			
A. N. S.			
L.S.F.			
E. S.			
E. B.			
C. R.			
I. B.			

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	MOTIVO DE SUSPENSÃO DO PROTOCOLO	DESCONEXÃO VM
A.A.		02/05/2005
W.H.	Piora clínica,instabilidade hemodinamica,HDA	03/06/2005
C.F.		13/06/2005
R. G.	Piora clínica,cirurgia,peritonite,choque séptico	17/06/2005
D. H. M.	Iniciado protocolo as 10h, extubado as 15:15h	24/06/2005
J. J. B.T.		09/07/2005
A. L.		10/07/2005
M.S.C.		08/07/2005
J. J.S.		26/08/2005
R.M.T.		27/07/2005
A.F.		30/08/2005
J.O.M.		12/10/2005
E. B.	Piora clínica, instabilidade hemodinamica	20/11/2005
O. P. F.	Piora clínica	29/01/2006
V. F. M.	Extubado	27/01/2006
R.W.	Extubado	22/02/2006
T. C.U.		03/03/2006
V. E.	Extubado	21/03/2006
J.S.C.		26/04/2006
A. G.		08/05/2006
I.J.G.	Extubado	17/05/2006
A. A.A. J.		01/06/2006
D.G.	Piora clínica, choque séptico	12/06/2006
J. D. M.	Extubado	28/01/2007
A. B.		13/02/2007
J. L. L.		24/02/2007
U.R. R.		23/04/2007
A.M. P.O.	Iniciado protocolo as 10h, extubou-se as 16h30	09/04/2007
W. F.		10/05/2007
E. B.S.		24/04/2007
J. F.		22/05/2007
A.N.G.		25/05/2007
E. S.		28/05/2007
S. K.	Extubado	04/06/2007
V. S.		19/06/2007
H.A. A.		24/06/2007
T. B.	Piora clínica, não reiniciou	24/07/2007
U.B.		12/07/2007
I.B.	Piora clínica SARA, reiniciou 11/7	18/07/2007
G. C.	Extubado	30/07/2007
A. J.	agitação, sedação/relaxante muscular	22/08/2007
A.S.		16/10/2007
J. C.S.	Iniciado protocolo as 12h, extubada as 14h	12/10/2007
M. J.O.	Extubado	16/11/2007
L. F.A.	piora clínica	06/12/2007

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	MOTIVO DE SUSPENSÃO DO PROTOCOLO	DESCONEXÃO VM
O.D. O.	Extubado	24/01/2008
E. V.		02/04/2008
R. M.O.		20/02/2008
V.S.	desconectado do VM	15/02/2008
I. F.		01/05/2008
V. S. M.		25/05/2008
J. V. B.		24/06/2008
N.L.		20/07/2008
J. F.	19/7 - atelectasia,piora clínica; Reinício 22/7	24/07/2008
V.H. R.		21/08/2008
A. V. K.G.		02/08/2008
P.L.	Extubada	03/02/2009
F. G.		20/03/2009
C. M. A.		13/04/2009
N. E. G.		15/06/2009
S.S. A.		21/07/2009
J. C.B.		19/07/2009
M. A. V.		13/08/2009
V. D.I P.		29/08/2009
I. S.S.		12/08/2009
T.V. D.		26/08/2009
J. L. K.		25/09/2009
D.S.	20/10 - piora clínica; Reinício dia 21/10	23/10/2009
Não iniciaram o protocolo		
D.L.B.		
A. N. S.		
L.S.F.		
E. S.		
E. B.		
C. R.		
I. B.		

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	TEMPO DE DESMAME	ALTA DA UTI	TEMPO DE UTI
A.A.	6	03/05/2005	13
W.H.	3	03/06/2005	9
C.F.	10	15/06/2005	29
R. G.	13	17/06/2005	18
D. H. M.	0	07/07/2005	20
J. J. B.T.	4	11/07/2005	11
A. L.	4	11/07/2005	9
M.S.C.	1	11/07/2005	14
J. J.S.	33	27/08/2005	37
R.M.T.	4	28/07/2005	14
A.F.	35	31/08/2005	45
J.O.M.	5	14/10/2005	14
E. B.	11	20/11/2005	22
O. P. F.	6	29/01/2006	13
V. F. M.	2	30/01/2006	10
R.W.	1	24/02/2006	17
T. C.U.	10	08/03/2006	25
V. E.	1	23/03/2006	12
J.S.C.	7	29/04/2006	14
A. G.	8	10/05/2006	29
I.J.G.	2	18/05/2006	9
A. A.A. J.	12	01/06/2006	30
D.G.	18	12/06/2006	23
J. D. M.	2	01/02/2007	11
A. B.	7	13/02/2007	19
J. L. L.	17	24/02/2007	22
U.R. R.	14	09/05/2007	54
A.M. P.O.	0	12/04/2007	12
W. F.	23	31/05/2007	60
E. B.S.	6	25/04/2007	22
J. F.	5	23/05/2007	14
A.N.G.	4	29/05/2007	12
E. S.	5	29/05/2007	19
S. K.	3	06/06/2007	10
V. S.	6	22/06/2007	13
H.A. A.	7	24/06/2007	25
T. B.	27	25/07/2007	36
U.B.	15	12/07/2007	21
I.B.	23	23/07/2007	32
G. C.	3	01/08/2007	15
A. J.	8	23/08/2007	14
A.S.	14	17/10/2007	25
J. C.S.	0	18/10/2007	11
M. J.O.	2	22/11/2007	14
L. F.A.	7	06/12/2007	15

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	TEMPO DE DESMAME	ALTA DA UTI	TEMPO DE UTI
O.D. O.	2	25/01/2008	9
E. V.	51	04/04/2008	73
R. M.O.	7	25/02/2008	18
V.S.	1	20/02/2008	23
I. F.	21	06/05/2008	53
V. S. M.	28	27/05/2008	41
J. V. B.	7	28/06/2008	20
N.L.	16	22/07/2008	27
J. F.	8	26/07/2008	16
V.H. R.	34	21/08/2008	52
A. V. K.G.	4	05/08/2008	15
P.L.	1	04/02/2009	27
F. G.	4	27/03/2009	26
C. M. A.	4	27/04/2009	31
N. E. G.	17	17/06/2009	35
S.S. A.	19	23/07/2009	36
J. C.B.	6	20/07/2009	17
M. A. V.	14	13/08/2009	23
V. D.I P.	24	29/08/2009	26
I. S.S.	6	26/08/2009	34
T.V. D.	12	27/08/2009	26
J. L. K.	6	28/09/2009	16
D.S.	4	24/10/2009	11
Não iniciaram o protocolo			
D.L.B.			
A. N. S.			
L.S.F.			
E. S.			
E. B.			
C. R.			
I. B.			

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	ALTA HOSPITALAR	TEMPO DE INTERNAÇÃO	DESFECHO
A.A.	11/06/2005	54	ALTA
W.H.	03/06/2005	9	ÓBITO
C.F.	01/07/2005	47	ÓBITO
R. G.	17/06/2005	19	ÓBITO
D. H. M.	05/09/2005	80	ALTA
J. J. B.T.	03/08/2005	34	ALTA
A. L.	01/08/2005	31	ALTA
M.S.C.	23/08/2005	60	ÓBITO
J. J.S.	14/09/2005	58	ALTA
R.M.T.	23/08/2005	40	ALTA
A.F.	27/10/2005	102	ALTA
J.O.M.	01/11/2005	34	ALTA
E. B.	20/11/2005	18	ÓBITO
O. P. F.	29/01/2006	20	ÓBITO
V. F. M.	17/02/2006	28	ALTA
R.W.	08/04/2006	62	ALTA
T. C.U.	20/03/2006	37	ALTA
V. E.	31/03/2006	33	ÓBITO
J.S.C.	30/05/2006	55	ÓBITO
A. G.	14/05/2006	33	ALTA
I.J.G.	18/08/2006	102	ALTA
A. A.A. J.	01/06/2006	30	ÓBITO
D.G.	12/06/2006	26	ÓBITO
J. D. M.	20/02/2007	33	ALTA
A. B.	13/02/2007	41	ÓBITO
J. L. L.	24/02/2007	25	ÓBITO
U.R. R.	04/07/2007	121	ALTA
A.M. P.O.	30/04/2007	30	ALTA
W. F.	20/08/2007	147	ALTA
E. B.S.	30/04/2007	30	ALTA
J. F.	01/06/2007	24	ALTA
A.N.G.	20/06/2007	85	ALTA
E. S.	09/06/2007	32	ÓBITO
S. K.	17/06/2007	21	ALTA
V. S.	30/08/2007	83	ALTA
H.A. A.	24/06/2007	25	ÓBITO
T. B.	20/08/2007	65	ALTA
U.B.	12/07/2007	25	ÓBITO
I.B.	31/072007	40	ALTA
G. C.	28/08/2007	43	ALTA
A. J.	02/10/2007	61	ALTA
A.S.	22/10/2007	31	ÓBITO
J. C.S.	13/11/2007	37	ALTA
M. J.O.	05/12/2007	28	ALTA
L. F.A.	06/12/2007	31	ÓBITO

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	ALTA HOSPITALAR	TEMPO DE INTERNAÇÃO	DESFECHO
O.D. O.	05/02/2008	21	ALTA
E. V.	17/05/2008	183	ÓBITO
R. M.O.	04/03/2008	26	ALTA
V.S.	03/04/2008	66	ALTA
I. F.	08/06/2008	86	ALTA
V. S. M.	19/06/2008	65	ALTA
J. V. B.	16/07/2008	38	ALTA
N.L.	25/07/2008	30	ALTA
J. F.	07/08/2008	29	ALTA
V.H. R.	21/08/2008	52	ÓBITO
A. V. K.G.	05/09/2008	47	ALTA
P.L.	21/02/2009	44	ÓBITO
F. G.	23/04/2009	53	ALTA
C. M. A.	13/05/2009	48	ALTA
N. E. G.	03/07/2009	58	ALTA
S.S. A.	30/07/2009	43	ALTA
J. C.B.	04/08/2009	33	ÓBITO
M. A. V.	13/08/2009	27	ÓBITO
V. D.I P.	29/08/2009	38	ÓBITO
I. S.S.	26/08/2009	38	ÓBITO
T.V. D.	10/09/2009	42	ALTA
J. L. K.	01/10/2009	21	ALTA
D.S.	04/11/2009	24	ALTA
Não iniciaram o protocolo			
D.L.B.			
A. N. S.			
L.S.F.			
E. S.			
E. B.			
C. R.			
I. B.			

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	OUTROS FÁRMACOS SEDATIVOS UTILIZADOS
A.A.	HALDOL, LORAZEPAM
W.H.	NÃO
C.F.	DIAZEPAM, CLONIDINA, LORAZEPAM
R. G.	NÃO
D. H. M.	LORAX, KETAMINA
J. J. B.T.	HALDOL, DIAZEPAM
A. L.	VALIUM
M.S.C.	LORAZEPAM
J. J.S.	HALDOL
R.M.T.	CLONIDINA, LORAX, RIVOTRIL,DIAZEPAN,AMPLICTIL
A.F.	VALIUM, PROPOFOL, CLONIDINA
J.O.M.	CLONIDINA, DIAZEPAM, LORAZEPAM, TIORIDAZINA
E. B.	LORAZEPAM, HALDOL
O. P. F.	VALIUM, PAVULON
V. F. M.	LORAZEPAM, CLORDIAZEPOX, HALDOL
R.W.	LORAZEPAM, FLOUXETINA, AMITRIPTILINA, ALPRAZOLAM
T. C.U.	PAVULON, PROPOFOL, CLONIDINA, DIAZEPAM, HALDOL
V. E.	HALDOL, DIAZEPAM
J.S.C.	HALDOL, VALIUM
A. G.	CLONIDINA, PROPOFOL
I.J.G.	HALDOL, LORAZEPAM
A. A.A. J.	CLONIDINA, LORAX, AMITRIPTILINA
D.G.	NÃO
J. D. M.	NÃO
A. B.	CLONIDINA
J. L. L.	NÃO
U.R. R.	CLONIDINA, LÓRAX,HALDOL
A.M. P.O.	CLONIDINA, LÓRAX,HALDOL,DIAZEPAM
W. F.	CLONIDINA
E. B.S.	CLONIDINA, HALDOL, PROPOFOL
J. F.	CLONIDINA
A.N.G.	CLONIDINA
E. S.	CLONIDINA
S. K.	CLONIDINA, HALDOL
V. S.	CLONIDINA
H.A. A.	NÃO
T. B.	CLONIDINA
U.B.	CLONIDINA
I.B.	PRECEDEX,LORAX,PROPOFOL,CLONIDINA
G. C.	NÃO
A. J.	LORAX, HALDOL, CLONIDINA, HIDANTAL
A.S.	HALDOL, CLONIDINA, LORAX
J. C.S.	HALDOL
M. J.O.	NÃO
L. F.A.	VALIUM

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	OUTROS FÁRMACOS SEDATIVOS UTILIZADOS
O.D. O.	LORAX
E. V.	DIAZEPAM
R. M.O.	CLONIDINA
V.S.	NÃO
I. F.	NÃO
V. S. M.	CLONIDINA, RISPERIDONA
J. V. B.	HIDANTAL
N.L.	CLONIDINA, LORAZEPAM, HALDOL
J. F.	NÃO
V.H. R.	LORAZEPAM, DIAZEPAM
A. V. K.G.	CLONIDINA,LORAX,PROPOFOL,TIOPENTAL
P.L.	CLONIDINA
F. G.	CLONIDINA, KETAMINA, PROPOFOL
C. M. A.	CLONIDINA,
N. E. G.	CLONIDINA, KETAMINA, PROPOFOL
S.S. A.	CLONIDINA, LORAZEPAM, DIAZEPAM, RIVOTRIL
J. C.B.	CLONIDINA, RIVOTRIL, LORAZEPAM, DIAZEPAM, PROPOFOL
M. A. V.	HALDOL
V. D.I P.	NÃO
I. S.S.	DORMONID, KETALAR
T.V. D.	CLONAZEPAM, RISPERIDONA, CLONIDINA
J. L. K.	HALDOL, LORAZEPAM
D.S.	HALDOL, CLONIDINA, DIAZEPAM
Não iniciaram o protocolo	
D.L.B.	
A. N. S.	
L.S.F.	
E. S.	
E. B.	
C. R.	
I. B.	

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	SINAIS ABSTINÊNCIA	QUAIS SINAIS
A.A.	NÃO	NÃO
W.H.	NÃO	NÃO
C.F.	NÃO	NÃO
R. G.	NÃO	NÃO
D. H. M.	NÃO	NÃO
J. J. B.T.	NÃO	NÃO
A. L.	NÃO	NÃO
M.S.C.	NÃO	NÃO
J. J.S.	SIM	SUDORESE, HIPERTENSÃO, TAQUICARDIA
R.M.T.	SIM	AGITAÇÃO, ANSIEDADE, MIOCLONIA, SUDORESE
A.F.	SIM	SUDORESE, HIPERTENSÃO, TAQUICARDIA
J.O.M.	NÃO	NÃO
E. B.	NÃO	NÃO
O. P. F.	NÃO	NÃO
V. F. M.	NÃO	NÃO
R.W.	NÃO	NÃO
T. C.U.	SIM	AGITAÇÃO, TAQUICARDIA E TREMORES
V. E.	NÃO	NÃO
J.S.C.	NÃO	NÃO
A. G.	NÃO	NÃO
I.J.G.	NÃO	NÃO
A. A.A. J.	SIM	AGITAÇÃO
D.G.	SIM	AGITAÇÃO PSICOMOTORA
J. D. M.	SIM	AGITAÇÃO, HIPERTENSÃO
A. B.	NÃO	NÃO
J. L. L.	NÃO	NÃO
U.R. R.	SIM	AGITAÇÃO, HIPERTENSÃO
A.M. P.O.	NÃO	NÃO
W. F.	NÃO	NÃO
E. B.S.	SIM	AGITAÇÃO, HIPERTENSÃO
J. F.	NÃO	NÃO
A.N.G.	NÃO	NÃO
E. S.	NÃO	NÃO
S. K.	NÃO	NÃO
V. S.	NÃO	NÃO
H.A. A.	SIM	AGITAÇÃO, HIPERTENSÃO
T. B.	NÃO	NÃO
U.B.	NÃO	NÃO
I.B.	SIM	AGITAÇÃO, HIPERTENSÃO,TAQUICARDIA
G. C.	NÃO	NÃO
A. J.	SIM	AGITAÇÃO PSICOMOTORA
A.S.	SIM	AGITAÇÃO
J. C.S.	NÃO	NÃO
M. J.O.	NÃO	NÃO
L. F.A.	NÃO	NÃO

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	SINAIS ABSTINÊNCIA	QUAIS SINAIS
O.D. O.	SIM	AGITAÇÃO
E. V.	SIM	AGITAÇÃO PSICOMOTORA
R. M.O.	SIM	AGITAÇAO, HIPERTENSAO, TAQUICARDIA, SUDORESE, TREMORORES
V.S.	NÃO	NÃO
I. F.	NÃO	NÃO
V. S. M.	NÃO	NÃO
J. V. B.	SIM	AGITAÇÃO, SUDORESE, HIPERTENSÃO,PILOEREÇÃO
N.L.	SIM	AGITAÇÃO, SUDORESE, HIPERTENSÃO
J. F.	SIM	AGITAÇÃO, HIPERTENSÃO,TAQUICARDIA,TREMORES
V.H. R.	NÃO	NÃO
A. V. K.G.	NÃO	NÃO
P.L.	NÃO	NÃO
F. G.	NÃO	NÃO
C. M. A.	NÃO	NÃO
N. E. G.	NÃO	NÃO
S.S. A.	SIM	AGITAÇÃO, SUDORESE, HIPERTENSÃO
J. C.B.	NÃO	NÃO
M. A. V.	NÃO	NÃO
V. D.I P.	NÃO	NÃO
I. S.S.	NÃO	NÃO
T.V. D.	SIM	AGITAÇÃO,HIPERTENSÃO,TAQUICARDIA, TAQUIPNÉIA,SUDORESE
J. L. K.	SIM	AGITAÇÃO, HIPERTENSÃO, TAQUICARDIA, SUDORESE,PILOEREÇÃO
D.S.	NÃO	NÃO
Não iniciaram o protocolo		
D.L.B.		
A. N. S.		
L.S.F.		
E. S.		
E. B.		
C. R.		
I. B.		

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	COMORBIDADES
A.A.	DPOC
W.H.	NÃO
C.F.	HAS
R. G.	NÃO
D. H. M.	NÃO
J. J. B.T.	HAS, DM, ETILISTA, TABAGISTA
A. L.	NÃO
M.S.C.	ICC, OSTEOPOROSE, DEMÊNCIA SENIL
J. J.S.	DPOC, ICC,TB,TABAGISMO
R.M.T.	NÃO
A.F.	NÃO
J.O.M.	HPB, LITÍASE RENAL,TB
E. B.	ETILISTA, AVC PRÉVIO, EPILEPSIA
O. P. F.	FA CRÔNICA, ANTICOAGULAÇÃO, VALVA MITRAL METÁLICA
V. F. M.	ETILISMO, TABAGISMO
R.W.	NÃO
T. C.U.	DROGADIÇÃO
V. E.	ETILISMO, TABAGISMO, DM, HAS
J.S.C.	ICC
A. G.	NÃO
I.J.G.	NÃO
A. A.A. J.	NÃO
D.G.	ETILISTA,PANCREATITE CRONICA
J. D. M.	ADENOCARCINOMA
A. B.	TABAGISMO
J. L. L.	HAS,DM
U.R. R.	NÃO
A.M. P.O.	NÃO
W. F.	OBESIDADE
E. B.S.	NÃO
J. F.	NÃO
A.N.G.	NÃO
E. S.	HAS SEVERA / OBESIDADE
S. K.	NÃO
V. S.	ETILISMO
H.A. A.	ICC, DPOC, IRC, HAS
T. B.	NÃO
U.B.	DM, HAS, TABAGISMO,DPOC, CA PRÓSTATA
I.B.	NÃO
G. C.	NÃO
A. J.	ETILISMO
A.S.	TABAGISMO, ETILISMO
J. C.S.	NÃO
M. J.O.	SIDA
L. F.A.	HAS, AVC

ANEXO D – Tabela de dados dos pacientes

PACIENTE	COMORBIDADES
O.D. O.	SIDA, LINFOMA, NEUROCRIPTOCOCOSE
E. V.	AVC
R. M.O.	NÃO
V.S.	NÃO
I. F.	NÃO
V. S. M.	DEPRESSÃO
J. V. B.	NÃO
N.L.	DM + HAS
J. F.	EPLEPSIA + RETARDO MENTAL
V.H. R.	HAS + HIPOTIREOIDISMO + AVCi
A. V. K.G.	NÃO
P.L.	HIV+
F. G.	NÃO
C. M. A.	ASMA + HAS
N. E. G.	HAS + DM
S.S. A.	NÃO
J. C.B.	ESQUIZOFRENIA
M. A. V.	TUBERCULOSE, ETILISTA, TABAGISTA
V. D.I P.	SIDA
I. S.S.	TABAGISMO
T.V. D.	OBESIDADE
J. L. K.	NÃO
D.S.	OBESIDADE
Não iniciaram o protocolo	
D.L.B.	
A. N. S.	
L.S.F.	
E. S.	
E. B.	
C. R.	
I. B.	

ANEXO E – Parecer do CEP

Prefeitura Municipal de Joinville

SUS - Joinville/SC

HOSPITAL MUNICIPAL SÃO JOSÉ JOINVILLE SC

Joinville, 15 de outubro de 2004.

Prezado Dr. Felipe Pfuetzenreuter

Vimos por meio desta informar que o protocolo **"Uso de Metadona para retirada de Fentanil endovenoso em Pacientes Internados em UTI",** registrado no CEP sob o número 008 ; foi APROVADO em reunião ocorrida na data de 07 de outubro de 2004. Também foi analisado e considerado aprovado o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma vez que segue os padrões normativos.

Temos ciência de que o estudo em questão será conduzido no **Hospital Municipal São José.** Solicitamos ao senhor que encaminhe os relatórios parciais e finais, para que possamos fazer o devido acompanhamento deste estudo.

Atenciosamente,

Milton Caldeira Filho
Membro da C.E.P
HMSJ

Luciana Monica Deboni
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Municipal São José

ANEXO E – Parecer do CEP

Joinville, 04 de dezembro de 2006

Ref. CEP Nº 06042

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA

O protocolo de estudo clínico intitulado REPERCUSSÃO DO USO DA METADONA COMO ESTRATEGIA DE RETIRADA GRADUAL DO FENTANIL ENDOVENOSO, EM PACIENTES GRAVES, SOBRE O TEMPO DE VENTILAÇÃO MECANICA E DE PERMANÊNCIA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO, que será conduzido na de Terapia Intensiva da Centro Hospitalar Unimed sob a responsabilidade da Dra. Raquel Wanzuita foi avaliado por este Comitê de Ética em Pesquisa e considerado APROVADO.

Para tal aprovação foram seguidas as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e 251/97, relacionadas a 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 04/12/2006, 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 quando da inclusão do primeiro paciente.

Luciane M. Deboni
Presidente do C.E.P.

Dra. Luciane Mônica Deboni

Presidente do CEP

ANEXO E – Parecer do CEP

Joinville, 04 de dezembro de 2006

Ref. CEP Nº 06043

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA

O protocolo de estudo clínico intitulado REPERCUSSÃO DO USO DA METADONA COMO ESTRATEGIA DE RETIRADA GRADUAL DO FENTANIL ENDOVENOSO, EM PACIENTES GRAVES, SOBRE O TEMPO DE VENTILAÇÃO MECANICA E DE PERMANÊNCIA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO, que será conduzido na de Terapia Intensiva d Hospital Dona Helena sob a responsabilidade da Dra. Raquel Wanzuita foi avaliado por este Comitê de Ética em Pesquisa e considerado APROVADO.

Para tal aprovação foram seguidas as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e 251/97, relacionadas a 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 04/12/2006, 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 quando da inclusão do primeiro paciente.

Luciane M. Deboni
Presidente do C.E.P
HMSJ

Dra. Luciane Mônica Deboni

Presidente do CEP

ANEXO E – Parecer do CEP

Hospital Municipal São José

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

Joinville, 22 de junho de 2009.

Ilmo Dra. Raquel Wanzuita
Investigadora Principal

Referência: "Repercussão do uso da metadona como estratégia de retirada gradual do fentanil endovenoso, em pacientes graves, sobre o tempo de ventilação mecânica e de permanência na unidade de terapia intensiva de adultos"

Registro no CEP 06042.

Documentação avaliada na presente data:

- Ofício solicitando a inclusão das unidades de terapia intensiva do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt como centro de realização do projeto de pesquisa acima citado.;

Após análise da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Municipal São José, declaro estar **APROVADA** a documentação acima referida.
Sendo o que tínhamos para o momento,

Atenciosamente,

Dra. Luciane Mônica Deboni
Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa
Hospital Municipal São José

Rua Plácido Gomes, 488 – Joinville –SC - 89202-050 Fones (47) 3441.6629 – e-mail: srmept@yahoo.com.br

8. REFERÊNCIAS

8. REFERENCIAS

1. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, Pavao OF, Nogueira-Martins LA, Ferraz MB. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intensive Care Med.* 1999 Dec;25(12):1421-6.

2. Puntillo K. Pain experiences of intensive care unit patients. *Heart Lung.* 1990 Sep;19(5 Pt 1):526-33.

3. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Crit Care Clin.* 1999 Jan;15(1):17-33, v.

4. Shapiro B, Warren J, Egol A, Greenbaum D, Jacobi J, Nasraway S, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 1995 Sep;23(9):1596-600.

5. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Critical Care Medicine.* 2002 Jan;30(1):119-41.

6. Egerod I, Christensen B, Johansen L. Trends in sedation practices in Danish intensive care units in 2003: a national survey. *Intensive Care Med.* 2006 Jan;32(1):60-6.

7. Weinert C, Calvin A. Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients in a medical and surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2007 Feb;35(2):393-401.

8. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* 2007 Apr;106(4):687-95; quiz 891-2.

9. Shehabi Y, Botha J, Boyle M, Ernest D, Freebairn R, Jenkins I, et al. Sedation and delirium in the intensive care unit: an Australian and New Zealand perspective. *Anaesth Intensive Care.* 2008 Jul;36(4):570-8.

10. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, Rubenfeld GD. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med.* 2009 Dec;37(12):3031-9.

11. Salluh J, Dal-Pizzol F, Mello P, Friedman G, Silva E, Teles J, et al. Delirium recognition and sedation practices in critically ill patients: a survey on the attitudes of 1015 Brazilian critical care physicians. *J Crit Care.* 2009 Dec;24(4):556-62.

12. Richman P, Baram D, Varela M, Glass P. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1395-401.

13. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998 Aug;114(2):541-8.

14. Arnold J, Truog R, Orav E, Scavone J, Hershenson M. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology*. 1990 Dec;73(6):1136-40.

15. Katz R, Kelly W, Hsi A. Prospective-study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous-infusion. *Critical Care Medicine.* 1994 May;22(5):763-7.

16. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Critical Care Medicine.* 1998;26(4):676-84.

17. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999 Dec;27(12):2609-15.

18. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *The New England journal of medicine.* 2000 May 18;342(20):1471-7.

19. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: A randomised trial [ISRCTN47583497]. *Critical Care.* 2005;9(3):R200-R10.

20. Arpino PA, Kalafatas K, Thompson BT. Feasibility of dexmedetomidine in facilitating extubation in the intensive care unit. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2008;33(1):25-30.

21. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009 Feb 4;301(5):489-99.

22. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, Vinayak A, Campbell-Bright S, Levitt J, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1326-32.

23. Rozendaal F, Spronk P, Snellen F, Schoen A, van Zanten ARH, Foudraine N, et al. Remifentanil-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Medicine.* 2009;35(2):291-8.

24. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1691-9.

25. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, Labarere J. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology.* 2009 Dec;111(6):1308-16.

26. Cigada M, Corbella D, Mistraletti G, Forster C, Tommasino C, Morabito A, et al. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J Crit Care.* 2008 Sep;23(3):349-53.

27. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jan 12;371(9607):126-34.

28. Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, Stewart TE, Hallett D, McDonald E, et al. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med.* 2008 Jul;36(7):2092-9.

29. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet.* 2010 Feb;375(9713):475-80.

30. Martin J, Franck M, Fischer M, Spies C. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med.* 2006 Aug;32(8):1137-42.

31. Mehta S, Burry L, Fischer S, Martinez-Motta J, Hallett D, Bowman D, et al. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):374-80.

32. Mehta S, Meade M, Hynes P, Filate W, Burry L, Hallett D, et al. A multicenter survey of Ontario intensive care unit nurses regarding the use of sedatives and analgesics for adults receiving mechanical ventilation. *J Crit Care.* 2007 Sep;22(3):191-6.

33. Tanios M, de Wit M, Epstein S, Devlin J. Perceived barriers to the use of sedation protocols and daily sedation interruption: a multidisciplinary survey. *J Crit Care.* 2009 Mar;24(1):66-73.

34. Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies C. Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care.* 2007;11(6):R124.

35. Patel R, Gambrell M, Speroff T, Scott T, Pun B, Okahashi J, et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):825-32.

36. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):e1208-25.

37. Anand K, Arnold J. Opioid tolerance and dependence in infants and children. *Crit Care Med.* 1994 Feb;22(2):334-42.

38. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Critical Care Medicine.* 2000 Jun;28(6):2122-32.

39. Warner EA, Kosten TR, O'Connor PG. Pharmacotherapy for opioid and cocaine abuse. *The Medical clinics of North America.* 1997 Jul;81(4):909-25.

40. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Medicine.* 2007;33(8):1396-406.

41. Tetrault J, O'Connor P. Substance abuse and withdrawal in the critical care setting. *Crit Care Clin*. 2008 Oct;24(4):767-88, viii.

42. Woods JC, Mion LC, Connor JT, Viray F, Jahan L, Huber C, et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med.* 2004 Jun;30(6):1066-72.

43. Tonner PH, Weiler N, Paris A, Scholz J. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2003 Apr;16(2):113-21.

44. Yaster M, Kost-Byerly S, Berde C, Billet C. The management of opioid and benzodiazepine dependence in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 1996 Jul;98(1):135-40.

45. Fonsmark L, Rasmussen Y, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med.* 1999 Jan;27(1):196-9.

46. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD002025.

47. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD002024.

48. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD003409.

49. Honey BL, Benefield RJ, Miller JL, Johnson PN. Alpha2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2009 Sep;43(9):1506-11.

50. Dole V, Nyswander M. A Medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA.* 1965 Aug;193:646-50.

51. Troxil E. Clinical evaluation of the analgesic methadon. *JAMA.* 1948 Apr;136(14):920-3.

52. Trescot A, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53.

53. DuPont R, Katon R. Development of a heroin-addiction treatment program. Effect on urban crime. *JAMA.* 1971 May;216(8):1320-4.

54. Jaffe J, Senay E. Methadone and l-methadyl acetate. Use in management of narcotics addicts. *JAMA.* 1971 May;216(8):1303-5.

55. Effective medical treatment of opiate addiction. National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. *JAMA.* 1998 Dec 9;280(22):1936-43.

56. Tobias JD, Schleien CL, Haun SE. Methadone as treatment for iatrogenic narcotic dependency in pediatric intensive-care unit patients. *Critical Care Medicine.* 1990 Nov;18(11):1292-3.

57. Tobias J, Deshpande J, Gregory D. Outpatient therapy of iatrogenic drug dependency following prolonged sedation in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1994 Aug;20(7):504-7.

58. Robertson R, Darsey E, Fortenberry J, Pettignano R, Hartley G. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2000 Oct;1(2):119-23.

59. Lugo RA, MacLaren R, Cash J, Pribble CG, Vernon DD. Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU. *Pharmacotherapy.* 2001 Dec;21(12):1566-73.

60. Meyer MM, Berens RJ. Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2001 Oct;2(4):329-33.

61. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Jr., Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest.* 2001 Dec;120(6 Suppl):375S-95S.

62. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverdu I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. T*he New England journal of medicine.* 1995 Feb 9;332(6):345-50.

63. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29.

64. Brush DR, Kress JP. Sedation and analgesia for the mechanically ventilated patient. *Clin Chest Med.* 2009 Mar;30(1):131-41, ix.

65. Devlin J, Roberts R. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin.* 2009 Jul;25(3):431-49, vii.

66. Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh T. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Crit Care.* 2010;14(2):R59.

67. Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette CH. Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care.* 2010;14(2):R30.

68. Donny E, Brasser S, Bigelow G, Stitzer M, Walsh S. Methadone doses of 100 mg or greater are more effective than lower doses at suppressing heroin self-administration in opioid-dependent volunteers. *Addiction.* 2005 Oct;100(10):1496-509.

69. Siegel M. Management of agitation in the intensive care unit. *Clin Chest Med.* 2003 Dec;24(4):713-25.