
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA
CRIANÇA
MESTRADO EM PEDIATRIA

Dexmedetomidina em crianças submetidas à apendicectomia por técnica videolaparoscópica

Maria Cristina Smania

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção do título de Mestre em Medicina,
área de concentração em Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva

Setembro de 2005
Porto Alegre

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

S635d **Smania, Maria Cristina**

Dexmedetomidina em crianças submetidas à apendicectomia por técnica videolaparoscópica

/ Maria Cristina Smania; orient. Jefferson Pedro Piva. Porto Alegre: PUCRS, 2005.

097f.: gráf. tab.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós- Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança.

1. DEXMEDETOMIDINA. 2. ALFA-AGONISTAS ADRENÉRGICOS. 3. LAPAROSCOPIA. 4. ANESTESIA. 5. CRIANÇA. 6. APENDICECTOMIA. 7. CUIDADOS INTRA-OPERATÓRIOS. 8. MÉTODO DUPLO-CEGO. 9. ENSAIOS CONTROLADOS ALEATÓRIOS. I. Piva, Jefferson Pedro. II. Título.

C.D.D. 617.96083

C.D.U. 616.346.2-002:616.053.2-089.5(043.3)

N.L.M. WO 440

AGRADECIMENTOS

A todos que colaboraram na realização desta dissertação, em especial:

Ao Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva por sua inestimável orientação, otimismo e disponibilidade.

Ao Prof. Dr Pedro Celiny por ter, prontamente, me acolhido no programa de pós-graduação.

Aos membros do Serviço de Cirurgia Pediátrica do HSL da PUCRS: Dra Elines Oliva Maciel, Dr. João Cyrus Bastos, Dr. Januário Vitola, Dr. Luiz Felipe Menezes Martins e demais contratados, por terem me apoiado e tornado possível a realização desta dissertação.

Aos residentes do Serviço de Cirurgia Pediátrica do HSL da PUCRS Drs Cristian Escobar Prado e Laline Menna Barreto por terem me ajudado e vibrado, com cada dado coletado.

Às enfermeiras do Bloco Cirúrgico do HSL da PUCRS: Roseli Lauredano Segura, Bernardete Kupski, Geltrude Resmini Soares e Zulaine Espíndola Alvarenga, pelo espírito de equipe, sendo responsáveis pela diluição das drogas em estudo e auxílio na coleta de dados.

Às instrumentadoras do Bloco Cirúrgico do HSL da PUCRS: Fátima Margarete Duarte, Leonilse Zanella Trindade, Rosângela Beatriz Matuchak e Nadia Marchesan, pelo inestimável auxílio na organização da sala cirúrgica.

Ao Prof. Dr. Mario Wagner , pelo auxílio na análise estatística

À amiga Suzana Chang , pelo auxílio na revisão da língua portuguesa.

Às secretárias do Pós-Graduação, Carla Melo Rothmann e Ana Clara da Silveira Cardoso, pelo auxílio durante o curso e formatação da dissertação.

À CAPES, pela bolsa de auxílio a pesquisa.

Aos meus pais, Paulo e Ligia, a quem devo tudo.

Aos meus irmãos e cunhados pela constante presença e espírito familiar.

Ao meus amados, Rubens e Rodrigo, por terem me apoiado, estimulado e compreendido minhas muitas horas de ausência.

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------------|-------------|
| LISTA DE FIGURAS | viii |
| LISTA DE TABELAS..... | ix |
| LISTA DE ABREVIATURAS | x |
| RESUMO | xi |
| ABSTRACT | xii |

CAPÍTULO I

| | |
|---|----------|
| 1 REFERENCIAL TEÓRICO | 2 |
| 1.1 Anestesia: Conceitos e Monitorização | 2 |
| 1.2 Agonistas α_2 -Adrenérgicos | 8 |
| 1.2.1 Receptores α_2 -Adrenérgicos | 8 |
| 1.2.2 Receptores imidazólicos..... | 11 |
| 1.2.3 Clonidina..... | 12 |
| 1.2.4 Dexmedetomidina..... | 13 |
| 1.3 Laparoscopia em Crianças e Anestesia..... | 18 |

| | |
|---|-----------|
| 2 JUSTIFICATIVA | 22 |
| 3 OBJETIVOS | 24 |
| 3.1 Geral | 24 |
| 3.2 Específicos | 24 |
| 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 26 |

CAPÍTULO II

| | |
|--|-----------|
| 1. MATERIAL E MÉTODOS | 34 |
| 1.1 Delineamento | 34 |
| 1.2 Local | 34 |
| 1.3 Casuística | 34 |
| 1.4 Randomização e intervenção | 35 |
| 1.5 Logística | 37 |
| 1.6 Variáveis em estudo | 41 |
| 1.7 Desfechos principais | 43 |
| 1.8 Aspectos estatísticos | 45 |
| 1.9 Aspectos éticos e de proteção dos direitos humanos | 46 |
| 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 48 |

CAPÍTULO III

| | |
|----------------------------------|-----------|
| ARTIGO | 51 |
| Introdução..... | 54 |
| Métodos..... | 56 |
| Variáveis em estudo | 60 |
| Desfechos principais..... | 60 |
| Aspectos Estatísticos..... | 62 |
| Resultados..... | 64 |
| Discussão | 72 |
| Referências Bibliográficas | 80 |

CAPÍTULO IV

| | |
|---------------------------|-----------|
| 1. CONCLUSÕES..... | 86 |
| 2. ANEXOS..... | 87 |
| 3. APÊNDICES..... | 92 |

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

- Figura 1** – Supressão da resposta ao estímulo nociceptivo. Esquema da resposta aos estímulos nociceptivo, apresentado por Prys-Roberts. 4
- Figura 2** – Resposta aos estímulos nociceptivos e avaliação da atividade anestésica proposta por Nunes 5

Capítulo III

- Figura 1** – Médias da Pressão Arterial Sistólica no grupo da Dexmedetomidina e no grupo Placebo. 67
- Figura 2** – Médias da Pressão Arterial Diastólica no grupo da Dexmedetomidina e no grupo Placebo 68
- Figura 3** – Médias da Frequência Cardíaca no grupo da Dexmedetomidina e no grupo Placebo. 69
-

LISTA DE TABELAS

Capítulo III

Tabela 1 - Característica gerais dos pacientes 65

Tabela 2 - Variáveis hemodinâmicas nos diversos momentos cirúrgicos
observados nos grupos dexmedetomidina e placebo 66

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------------|--|
| ACTH | hormônio adrenocorticotrópico |
| ADH | hormônio anti-diurético |
| ASA | <i>American Society of Anesthesiology</i> Sociedade Americana de Anestesiologia |
| BIS | índice bispectral |
| cAMP | monofosfato cíclico de adenosina |
| CO ₂ | dióxido de carbono |
| ECG | eletrocardiograma |
| EEG | eletroencefalograma |
| Et _{iso} | concentração expirada de isoflurano |
| FC | freqüência cardíaca |
| MAC | concentração alveolar mínima |
| PAD | pressão arterial diastólica |
| PAS | pressão arterial sistólica |
| pCO ₂ | pressão parcial do dióxido de carbono |
| PUCRS | Pontifícia Universidade Católica do RS |
| SNC | sistema nervoso central |
| sPO ₂ | pressão parcial de oxigênio |
| UTI | unidade de terapia intensiva |

RESUMO

Objetivos: Avaliar a resposta hemodinâmica aos estímulos nociceptivos com o uso da dexmedetomidina na complementação anestésica ao isoflurano, em pacientes pediátricos submetidos à apendicectomia por videolaparoscopia. Verificar, também, a necessidades de doses complementares de fentanil para manutenção dos parâmetros hemodinâmicos no trans-operatório.

Método: Estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado envolvendo 26 crianças submetidas à apendicectomia por videolaparoscopia no Hospital São Lucas da PUCRS (maio 2004 a fevereiro 2005); sendo alocados a: (a) Grupo Dexmedetomidina (n=13), administrada (1µg/kg em 10 minutos e manutenção de 0,5µg/kg/h) como coadjuvante à anestesia inalatória com isoflurano; (b) Grupo Controle(n=13), que recebia solução fisiológica com volume e velocidade de infusão semelhante ao grupo anterior. Os grupos foram comparados em relação a pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e necessidade de doses suplementares de fentanil nos vários momentos cirúrgicos e anestésicos

Resultados: Nos momentos de maior estímulo (entubação, colocação dos trocaters abdominais), observamos que frequência cardíaca e pressão arterial sistólica aumentaram significativamente ($p < 0,001$) no grupo placebo em comparação ao grupo dexmedetomidina. Houve maior estabilidade hemodinâmica aos estímulos nociceptivos quando a dexmedetomidina foi empregada na complementação anestésica ao isoflurano. A necessidade de doses adicionais de fentanil, na manutenção dos parâmetros hemodinâmicos estáveis foi semelhante entre os dois grupos.

Conclusões: A dexmedetomidina, quando utilizada como coadjuvante ao isoflurano na anestesia de crianças submetidas à apendicectomia por videolaparoscopia, parece bloquear de forma efetiva a resposta hemodinâmica aos estímulos nociceptivos. No entanto, não interfere na necessidade de doses complementares de fentanil para manutenção de parâmetros hemodinâmicos estáveis, no trans-operatório dos mesmos pacientes.

Palavras-chaves: Dexmedetomidina, alfa-agonistas adrenérgicos, laparoscopia, anestesia, criança, apendicectomia.

ABSTRACT

Objectives: Evaluate the hemodynamic response to the nociceptives stimuli in children submitted to videolaparoscopic apendicectomy under balanced anesthesia with isoflurane and dexmedetomidine. Verify, as well, the necessity of supplemental fentanyl infusion for maintaining the hemodynamics parameters during the surgery period.

Methods: Randomized, double blind and placebo controlled study enrolling 26 children submitted to videolaparoscopic apendicectomy at Hospital São Lucas, PUCRS University (May 2004 to February 2005), being allocated to: (a) Dexmedetomidine group (n=13), which was infused (1 μ g/kg in 10 minutes and maintenance of 0,5 μ g/kg/h) as adjunct to the inhaled anesthesia with isoflurane; (b) Control group (n=13), which received normal saline at the same volume an infusion rate of dexmedetomidine infusion. The groups were compared in respect to systolic and diastolic arterial blood pressures, heart rate and needs for supplemental dosis of fentanyl during the different surgery and anesthetic periods.

Results: During the higher nociceptives moments (airway access and abdominal catheter placement) the heart rate and systolic arterial blood pressure increased significantly ($p < 0,001$) in the placebo group compared to the dexmedetomidine group. The hemodynamics response to the nociceptives stimuli was more stable when the dexmedetomidine was used associated to the inhaled anesthesia with isoflurane. The needs for supplemental doses of fentanyl and the hemodynamics parameters were similar in both groups.

Conclusion: Dexmedetomidine when used associated to the inhaled isoflurane in anesthesia of children submitted to videolaparoscopic apendicectomy seems to break up efficiently the hemodynamics responses to the nociceptive stimulus. However, when compared to placebo, the use of dexmedetomidine does not increase the necessity of supplemental doses of fentanyl for maintaining hemodinamics parameters during the perioperative period.

Key words: Dexmedetomidine, adrenoceptor alpha-agonist, laparoscopy, anesthesia, children, apendicectomy.

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Anestesia: Conceitos e Monitorização

O termo anestesia, que tem origem na palavra grega *an* (*privado*) + *aisthesis* (*sensação*) e significa “ausência de sensações”, foi sugerido pelo médico e escritor americano Oliver Wendell Holmes, após a primeira intervenção cirúrgica, na qual, o dentista William Thomas Green Morton anestesiou o paciente através da inalação de éter, em 1846.¹

Em 1937, Guedel publicou sua clássica descrição dos sinais clínicos da anestesia pelo éter, baseados no tônus muscular, padrão respiratório e sinais oculares. No estágio I o paciente apresentava-se consciente e analgesiado, no estágio II com delírium e ativo. O estágio III, considerado plano cirúrgico, era constituído de quatro progressivos planos de profundidade anestésica, com padrão respiratório tornando-se regular e pausado, olhos com pupilas paradas e centradas; e músculos abdominais relaxados. No IV estágio, a musculatura

apresentava-se flácida com paralisia dos músculos respiratórios e pupilas dilatadas. Estes estágios eram relatados por Guedel como constantes em 90% dos pacientes, orientando a profundidade anestésica.²

Com a introdução do uso dos relaxantes musculares, em 1942, e dos anestésicos endovenosos houve prejuízo na avaliação destes parâmetros e sua correlação aos níveis de profundidade anestésica. O emprego de menores concentrações de agentes inalatórios associados à curarização com o intuito de diminuir a toxicidade, resultou em vários relatos de pacientes mantidos acordados durante a cirurgia.^{2,3}

Em 1957, Woodbridge descreveu a anestesia como tendo quatro componentes: componente sensorial aferente (analgesia), motor eferente (relaxamento muscular), reflexo (controle neurovegetativo) e mental (inconsciência). Sugeriu que cada bloqueio deveria ser exercido por droga específica para melhor condução do ato anestésico, evoluindo o conceito da anestesia balanceada.²

Posteriormente, Prys Roberts redefiniu os elementos verdadeiramente relevantes à anestesia. Definiu anestesia como “estado de inconsciência induzido por drogas em que o paciente não percebe nem lembra o estímulo nociceptivo”. Analgesia, relaxamento muscular e supressão da atividade autonômica não seriam componentes da anestesia, mas consideradas como integrantes do “estado anestésico” necessário para possibilitar a realização cirúrgica¹ (Figura1). Conseqüentemente, o estudo da profundidade do plano

anestésico, necessariamente, passa pela quantificação do estado de inconsciência ou hipnose, que mesmo não sendo sinônimos, recebe significado semelhante neste contexto.⁴

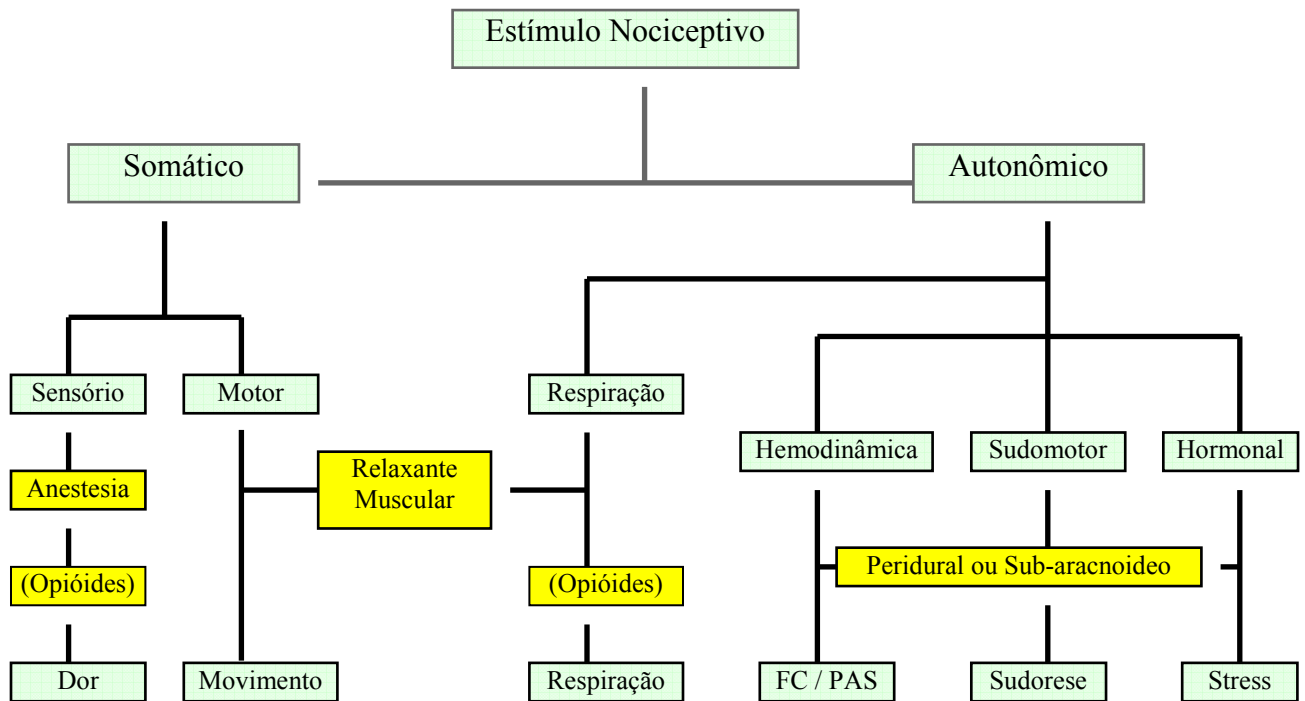


Figura 1 - Supressão da resposta ao estímulo nociceptivo: Esquema da resposta aos estímulos nociceptivo, apresentado por Prys-Roberts. A supressão exercida pela anestesia geral segue a ordem da esquerda para direita.^{1,3}

Apesar de concordar com a importância da inconsciência durante a anestesia geral, Nunes sugere uma classificação mais adaptada à realidade atual, onde a anestesia apresentaria três componentes de atividade: C1: cortical, C2: sub-cortical e C3: periférico (Figura 2).⁴

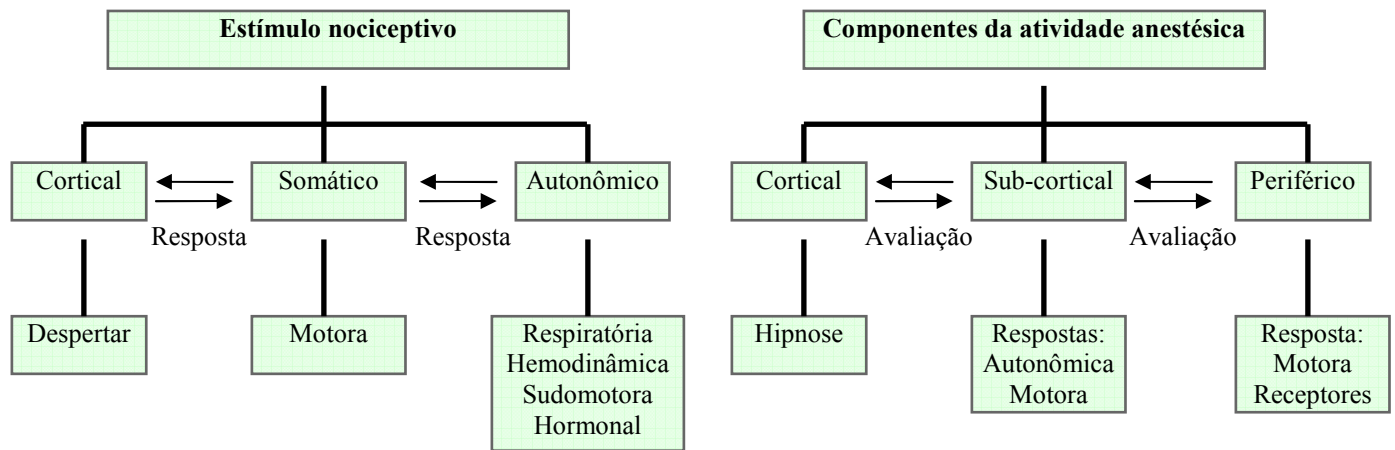


Figura 2 - Resposta aos estímulos nociceptivos e avaliação da atividade anestésica proposta por Nunes.⁴

A anestesia geral pode suprimir a resposta aos estímulos nociceptivos por interrupção na sua transmissão em vários níveis do SNC. Os efeitos da anestesia sobre a cognição e memória ocorrem anteriormente aos efeitos autonômicos.⁵ Desta maneira, a profundidade anestésica pode ser considerada um termo clínico que envolve o efeito de diversas drogas e depende de diversas situações e graus de estímulo.⁴

A monitorização da profundidade anestésica, preocupação desde suas primeiras demonstrações, podem ser classificadas em métodos objetivos e subjetivos. Os primeiros realizados por monitores, os subjetivos baseados no movimento e na resposta autonômica aos estímulos e muito dependente da opinião e experiência do anestesiológico.⁵

A monitorização do grau de hipnose tem sido realizada por vários equipamentos. O eletroencefalograma é amplamente utilizado na mensuração do efeito das drogas anestésicas sobre o sistema nervoso central.^{6,7} Como o seu emprego durante o ato anestésico é de resultado pouco prático e de difícil aplicabilidade, outros monitores têm sido desenvolvidos. Eles processam informações originadas das ondas do encefalograma transformando-as em escalas numéricas e possibilitando a avaliação da profundidade anestésica⁶ :a)SEF-95% (Spectral edge frequency 95%)⁸; b)BIS- (Bispectral Index)^{6,7}, c)Entropia- (Spectral Entropy).⁸

Como parâmetros subjetivos da avaliação anestésica, a resposta autonômica aos estímulos cirúrgicos é comumente utilizada na prática

anestesiológica diária. Alterações nos parâmetros hemodinâmicos, presença ou não de sudorese, lacrimejamento e alterações no diâmetro pupilar podem revelar sinais clínicos na profundidade anestésica.⁵ Porém, vários outros fatores influenciam nestes parâmetros: o estado hemodinâmico do paciente, a utilização concomitante de drogas com ação cardiovascular e o tipo de droga utilizada para manutenção anestésica.⁵

O bloqueio real da atividade autonômica, apesar de não ser devidamente quantificado,⁴ é, isoladamente, o fator mais importante envolvido na ativação e integração das respostas endócrinas à agressão cirúrgica.⁹ Estas parecem correlacionarem-se com a intensidade do trauma e incluem todo sistema endócrino: a ativação do eixo autonômico-adrenal acarreta acentuada elevação dos níveis plasmáticos de noradrenalina, adrenalina e AMP-cíclico; estímulos enviados ao hipotálamo provocam liberação hipofisária de ACTH e β -endorfinas, com conseqüente liberação de cortisol, elevação nas taxas de hormônio do crescimento, elevação dos níveis plasmáticos do glucagon, principalmente pela estimulação simpática; diminuição da secreção de insulina e aumento na secreção do hormônio anti-diurético(ADH).⁹

Os anestésicos inalatórios não são eficientes na analgesia e supressão da atividade autonômica necessárias à diminuição da resposta hormonal provocada pela agressão cirúrgica.¹ Os opióides têm sido utilizados, como coadjuvantes dos anestésicos inalatórios, promovendo analgesia e diminuição da resposta simpática e hormonal ao estímulo cirúrgico.¹ O fentanil, opióide

tradicionalmente utilizado em anestesia, vem sendo gradativamente substituído por seus derivados, o alfentanil¹⁰ e o remifentanil,^{11,12,13} principalmente quando em uso endovenoso contínuo. Estes novos opióides apresentam menor início de ação, menor tempo de eliminação e menor efeito cumulativo determinando, assim, menor tempo de recuperação anestésica.^{10,11,12}

Outro grupo de fármacos, os α_2 -agonistas, por possuírem propriedades hipnótico-analgésica e bloqueadora da atividade simpática, também têm sido estudados como drogas anestésicas coadjuvantes aos anestésicos inalatórios e endovenosos,^{14,15,16} com o propósito de manter níveis anestésicos adequados e controle da resposta simpática aos estímulos cirúrgicos.

1.2 AGONISTAS α_2 -ADRENÉRGICOS:

1.2.1 Receptores α_2 -adrenérgicos:

Os α_2 -adrenoceptores são membros de uma grande família de receptores transmembrana, uma proteína que atravessa a membrana celular e reage seletivamente com as substâncias extracelulares (hormônios endógenos

ou substâncias exógenas, drogas) para iniciar uma cascata de eventos.^{16,17,18} Estes receptores mediam suas ações pela ativação da ligação guanina-proteína G, a qual amplia o sinal e traduz o estímulo externo à resposta celular.^{16,17,18} A duração da ligação do agonista ao receptor determina a amplitude da resposta celular.

A proteína G é composta por 3 grupos de polipeptídeos designados de alfa, beta e gama^{16,17,18} em ordem decrescente de massa molecular. Diferenças na sub-unidade alfa determinam heterogenicidade na classificação de mais de 10 diferentes tipos de proteína G^{16,17} (EX: Gi, Gs, Go,etc) cada uma capaz de modular a ativação de um mecanismo efetor específico.¹⁷

Os receptores α_2 -adrenérgicos são classificados pela biologia molecular em α_2 -C10, α_2 -C4 e α_2 -C2 de acordo com a localização do receptor no cromossoma humano 10, 4 ou 2, respectivamente.^{16,17,18} Pelas suas propriedades farmacológicas são classificados em α_{2a} , α_{2b} e α_{2c} .^{16,17,18}

A mais importante diferença funcional entre os α_2 -adrenoceptores está baseada na sua localização celular e tecidual, resultando em diferentes efeitos fisio-farmacológicos.¹⁷

A estimulação dos α_2 -adrenoceptores tem como principal consequência a inibição da atividade da enzima adenil ciclase e diminuição na síntese da cAMP (monofosfato cíclico de adenosina). O cAMP é um importante regulador das funções celulares.^{16,17,18} No entanto, as variações na concentração

intracelular do cAMP não explicam totalmente a ação destes receptores, por isso outros mecanismos têm sido pesquisados. A hiperpolarização neuronal parece, do mesmo modo, estar envolvida na sua ação hipnótica e analgésica por ligação da proteína G aos canais de K⁺ e conseqüente diminuição da excitabilidade do sistema nervoso central.^{16,17,18}

Os α_2 -pré-sinápticos estão localizados na terminação nervosa simpática e neurônios noradrenérgicos. O locus coeruleus é o mais importante grupo celular noradrenérgico, localizado bilateralmente no sistema nervoso central, com importante função moduladora da vigília. A ação hipnótica dos α_2 -agonistas é mediada pelos α_{2a} , presentes neste grupo celular, causando diminuição na atividade noradrenérgica. O locus coeruleus é responsável por várias conexões eferentes, entre elas o centro vasomotor, responsável pela regulação central do tônus cardiovascular e pressão arterial sistêmica.^{16,17} Eles recebem fibras aferentes dos receptores carotídeos e aórticos resultando em aumento ou diminuição da ação simpática ou vagal para manutenção da pressão arterial.¹⁹ No nervo vago, são encontradas, também, altas densidades de receptores α_2 -adrenérgicos, explicando a ação dos α_2 -agonistas sobre a frequência cardíaca. A presença destes receptores na substância gelatinosa do corno dorsal da medula¹⁶ resultam nas propriedades analgésicas dos α_2 -agonistas.²⁰

Os α_2 -pós-sinápticos têm localizações variadas, exercendo várias funções fisiológicas. Estão presentes no fígado, pâncreas, plaquetas, rins, tecido adiposo e olhos.

1.2.2 Receptores imidazólicos

Os α_2 -agonistas, clinicamente disponíveis, possuem um anel imidazólico em sua estrutura. Desta maneira, interagem com os receptores imidazólicos.¹⁶

Os receptores imidazólicos, localizados na porção ventro-lateral posterior da medula, estão envolvidos na regulação central da pressão arterial, explicando o efeito hipotensor dos α_2 -agonistas.^{16,20}

1.2.3 CLONIDINA

A clonidina é um composto imidazólico, α_2 -agonista, protótipo do seu grupo. É considerada um agonista parcial pelo seu índice de seletividade α_2/α_1 ser 39 e o α_2 /imidazólico 16.¹⁶

Inicialmente estudada como descongestionante nasal e potente anti-hipertensivo, a clonidina demonstrou pronunciada ação sobre a vigília e os parâmetros hemodinâmicos. Sendo assim, seu estudo tornou-se de grande interesse para utilização em anestesia e tratamento intensivo.^{14,15}

A clonidina, quando administrada em crianças por via oral, tem absorção completa com níveis de sedação máxima alcançadas entre 105 e 120min.^{21,22} Como medicação pré-anestésica, proporciona sedação, possibilitando melhores condições de indução anestésica, menores alterações hemodinâmicas durante a entubação traqueal e menores necessidades de isoflurano e fentanil para manutenção de hipotensão controlada, no transoperatório.^{21,22,23} Porém, sua utilização não está relacionada com diminuição das necessidades analgésicas pós-operatórias, nem com menor tempo de permanência na sala de recuperação.²²

Os α_2 -agonistas produzem sedação e analgesia, com administração endovenosa. No entanto, não são acompanhadas de depressão

respiratória,^{24,25} tornando seu uso de grande utilidade, no pós-operatório e tratamento intensivo.

A associação morfina/midazolam, em uso prolongado, leva à tolerância e dependência química.²⁶ A clonidina, como substituto da morfina nestes pacientes ou nos de difícil sedação, não acarreta este efeito indesejável, mesmo com uso prolongado;²⁶ quando combinada à baixas doses de midazolam proporciona sedação adequada aos pacientes mantidos em ventilação mecânica.²⁶

Na anestesia pediátrica, uma alta incidência de agitação pós-anestésica tem sido atribuída ao uso do sevoflurano e desflurano, mesmo na realização de procedimentos sem estímulo doloroso. A administração de clonidina, endovenosa, após a indução anestésica, tem demonstrado efetividade no controle destas crises.²⁷

1.2.4 DEXMEDETOMIDINA

A dexmedetomidina, o componente enantiômero e farmacologicamente ativo da medetomidina é considerado um α_2 -agonista super-seletivo, pela sua relação α_2 / α_1 de 1600 e a α_2 /imidazólico de 32.¹⁶

A dexmedetomidina apresenta, na administração endovenosa, meia-vida de distribuição de 9min e meia-vida de eliminação de 2,5h.²⁸ Seu volume de distribuição é 1,33l/kg e o clearance 0,5l/min, sofrendo eliminação de 63% em 401min.^{29,30} No uso intramuscular, o pico plasmático ocorre em 13min.³⁰ Em altas concentrações plasmáticas, pelo seu efeito vasoconstritor periférico, determina diminuição no volume de distribuição e clearance intercompartimental.¹⁶

A dexmedetomidina liga-se às proteínas plasmáticas em 94%,³¹ é metabolizada no fígado e eliminada por excreção renal. Alterações no fluxo sanguíneo hepático influenciam sua farmacocinética^{29,31} aumentando o volume de distribuição, clearance e meia-vida de eliminação.^{29,31} O uso da dexmedetomidina, após grandes cirurgias e conseqüentes alterações na distribuição de líquidos pode acarretar alteração em seu volume de distribuição.²⁹

O aumento da concentração plasmática da dexmedetomidina provoca uma resposta bifásica na pressão arterial.^{32,33} Concentrações entre 0,7 a 1,2ng/ml diminuem em 50% a noradrenalina plasmática, provocando diminuição na pressão arterial sem alterar a resistência vascular periférica e pulmonar.³² A concomitante queda na freqüência e débito cardíaco, contribuem para a diminuição da pressão arterial. Concentrações plasmática mais elevadas, próximas a 1,9ng/ml, determinam aumento progressivo na pressão arterial, na resistência vascular periférica e pulmonar,³² mediadas pela ação dos receptores

α_2 presentes na musculatura lisa vascular.³² Este efeito determina conseqüente diminuição do volume de ejeção e freqüência cardíaca reflexa. A administração de 1 μ g/kg de dexmedetomidina em voluntários saudáveis, em infusão de 2 minutos, aumentou transitoriamente em 11% a pressão arterial sistólica e 24% a diastólica.³³ Por esta resposta bifásica na pressão arterial, a dose em bolus da dexmedetomidina tem sido recomendada em infusão lenta de 10 minutos.³³ A dose em bolus quando administrada lentamente, determina queda gradual na pressão arterial e freqüência cardíaca; retornando a valores mais altos após o término da administração.²⁹ Outros autores sugerem, que o uso da dexmedetomidina em pacientes em pós-operatório, seja realizado sem a dose bolus.³⁴

No estudo das alterações provocadas pela dexmedetomidina sobre a ventilação de voluntários sadios, foi evidenciado que a infusão endovenosa, em dois minutos, na dosagem de 1 ou 2 μ g/kg resultou em padrão respiratório irregular imediatamente após a administração, com pequenos episódios de obstrução respiratória, sem registro de apnéias de origem central.^{32,34} No entanto, estas alterações são consideradas dependentes da dosagem e da velocidade da administração.^{31,32,35} A administração da dexmedetomidina em menores doses é considerada sem repercussão sobre a ventilação.^{32,35,36,37,38} A sedação de crianças, com dose inicial de 1 μ g/kg e manutenção de 0,5 μ g/Kg/h, para realização de ressonância magnética resultou em discreta

diminuição da freqüência respiratória; sem, no entanto, diminuição da saturação da hemoglobina pelo oxigênio, com respiração em ar ambiente.³⁹

A dexmedetomidina determina progressivo aumento nos graus de sedação, proporcional à concentração administrada, atingindo pico de sedação após 10 minutos da infusão de 1,0 e 2,0µg/Kg.³⁵ Pequenas doses de dexmedetomidina, 0,2 e 0,6µg/Kg/h, resultam em sedação e analgesia com prejuízo na memória e cognição; mas, com pacientes prontamente responsivos à estimulação verbal.³⁶ Por estas propriedades, a sua utilização no pós-operatório tem demonstrado benefícios, principalmente em grandes cirurgias, com diminuição de 66% da necessidade de morfina para atingir o mesmo grau de analgesia.⁴⁰ No entanto, doses elevadas com concentrações plasmáticas superiores a 1,9µg/ml resultaram em vários pacientes não respondendo ao estímulo verbal ou táctil.³²

A analgesia ocasionada pela dexmedetomidina foi descrita por alguns autores;^{32,36} assim como, comprovado seu bloqueio à liberação de noradrenalina aos estímulos, pela mensuração dos níveis de noradrenalina plasmática.^{32,33} A queda máxima, de 50%, na liberação de noradrenalina foi verificada com concentrações plasmáticas de 1,2ng/ml. Concentrações plasmáticas crescentes, de até 8,0ng/ml, não resultaram em quedas adicionais nos níveis de noradrenalina no sangue periférico.³²

A administração contínua de dexmedetomidina não é suficientemente potente na manutenção da anestesia, porém, diminui, consideravelmente, a

necessidade de isoflurane^{20,41} e fentanil,⁴² no transoperatório. Também, as doses de thiopental, necessárias à indução anestésica, foram menores quando associadas à infusão de dexmedetomidina.^{42,43} Diminuição esta, revelando-se dependente da dose empregada.⁴³

Embora a dexmedetomidina tenha sido utilizada como anestésico único, em altas doses, na anestesia geral,^{32,44} a utilização dos α_2 -agonistas, parece estar restrita à combinação com outros agentes anestésicos na indução e manutenção anestésica, reduzindo a incidência de seus efeitos indesejáveis.³⁷

A dexmedetomidina quando comparada ao alfentanil, em doses capazes de causar profunda ou média sedação, não demonstrou exercer efeito analgésico.³⁸

O interesse pelo uso da dexmedetomidina em pediatria, tem sido amplamente demonstrado.⁴⁵ As publicações científicas, no entanto, são resumidas. A sedação de crianças, para a realização de ressonância magnética, foi considerada adequada em 80% dos pacientes submetidos à infusão contínua da dexmedetomidina. Estes pacientes apresentaram diminuição na pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca e respiratória similares às provocadas pelo uso do midazolam; sem, no entanto, demonstrar diminuições significativas na saturação da hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂).³⁹

Assim como a clonidina, a dexmedetomidina, administrada em dose endovenosa única após a indução anestésica, reduziu a incidência de agitação

na recuperação da anestesia mantida com inalação de sevoflurano em crianças.⁴⁶

Alguns relatos de casos têm sido publicados com o uso da dexmedetomidina, em pediatria.^{47,48,49,50,51} Nestes, os autores demonstram-se satisfeitos, com o resultado obtido, tanto no transoperatório,⁴⁷ quanto na sedação de pacientes com ventilação mecânica, na UTI.^{48,49,50} Os relatos de hipotensão, sempre temidas com esta medicação, são correlacionados à reposição volumétrica inadequada.⁴⁵

1.3 LAPAROSCOPIA EM CRIANÇAS E ANESTESIA

A laparoscopia em crianças, descrita desde 1970, era utilizada apenas com objetivos diagnósticos.⁵² Após ampla experiência em adultos e desenvolvimento de equipamentos pediátricos apropriados, as cirurgias por técnica videolaparoscópica tornaram-se prática corriqueira em pediatria, incluindo um número crescente de indicações cirúrgicas.^{52,53}

Os benefícios relatados, em comparação às cirurgias convencionais, incluem: menores incisões, menor perda hídrica e calórica e menor dano tecidual. Estes fatores resultam em recuperação cirúrgica abreviada, menos dor

pós-operatória, menor período de íleo pós-operatório, menor incidência de complicações na ferida operatória e tempo de hospitalização reduzido.^{54,55,56}

Embora o manejo pré-operatório da criança submetida à laparoscopia seja idêntico à cirurgia convencional, dois fatores são de extrema importância na anestesia por interferirem na fisiologia cardiorrespiratória: a necessidade da realização de pneumoperitônio e o posicionamento do paciente, necessários na visualização e manipulação adequada das vísceras abdominais.^{52,53,54,57}

O pneumoperitônio é realizado pela insuflação da cavidade abdominal com gás. Este pode ser obtido por punção ou por técnica aberta, com introdução direta da câmera videolaparoscópica.⁵⁴ O gás ideal para insuflação peritoneal deve ter algumas características, tais como: absorção sistêmica limitada; efeitos sistêmicos limitados e rápida absorção, quando absorvido; não causar combustão; ter alta solubilidade no sangue e ter efeitos fisiológicos limitados com embolismo intravascular.^{53,54,56} O dióxido de carbono (CO₂) é o gás universalmente utilizado para insuflação peritoneal por preencher vários destes requisitos. Porém, é absorvido sistemicamente, em quantidade significativa, pelo peritônio. Em crianças, sendo a área de absorção maior em relação ao peso corporal, há maior possibilidade de hipercarbia.⁵⁶ Este aumento na pCO₂ pode ser compensado, na maioria das vezes, por aumento no volume minuto.⁵⁴ Durante procedimentos prolongados, grande quantidade de CO₂ é acumulada no tecido muscular e adiposo, sendo eliminada no pós-operatório.^{54,56} Os pacientes podem apresentar acidose respiratória no pós-

operatório, quando a respiração espontânea é restabelecida; principalmente, estando sob efeito de drogas depressoras da respiração.⁵⁴

O pneumoperitônio, resultando em aumento da pressão intra-abdominal, provoca alterações cardiovasculares importantes: aumento da pós-carga, por compressão esplâncnica; diminuição do retorno venoso e diminuição do débito cardíaco; aumento na resistência vascular periférica e pulmonar.^{56,57} Com pressões abdominais abaixo de 10mmHg, o retorno venoso está aumentado pela autotransfusão, sem comprometimento no débito cardíaco. No entanto, valores de pressão abdominal maiores de 15mmHg provocam diminuição no débito cardíaco. A pressão arterial mantém-se normal ou elevada, pelo aumento na resistência vascular periférica.^{54,56}

Os efeitos cardiovasculares, neste tipo de cirurgia, são acrescidos aos provocados pelo posicionamento do paciente. A posição de Trendelenburg acarreta aumento no retorno venoso.^{54,56}

A hipercarbia e ou a anestesia superficial, podem provocar o aparecimento de taquicardia ou taquiarritmias.⁵⁵ Do mesmo modo, o aumento do tônus vagal, por distensão abdominal ou tração abdominal, podem ocasionar bradicardia reflexa, principalmente na presença de hipercarbia.⁵⁵

Além das alterações cardiovasculares, o aumento da pressão intra-abdominal e o posicionamento do paciente repercutem nos parâmetros ventilatórios, provocando deslocamento cefálico do diafragma, facilitando, em

crianças, o posicionamento seletivo do tubo endotraqueal, diminuição da capacidade residual funcional, aumento na resistência e diminuição na complacência pulmonar.^{54,56}

2 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, as cirurgias realizadas por técnica videolaparoscópica aumentaram consideravelmente, tanto em número, como em indicações para adultos e crianças de diferentes faixas etárias.

Estes procedimentos, apesar de serem considerados menos invasivos que a cirurgia convencional, provocam alterações fisiológicas importantes como o aumento da pressão abdominal, a absorção do CO₂ e o posicionamento do paciente.

A anestesia balanceada, empregando agentes inalatórios associados à doses fracionadas de fentanil endovenoso ou à administração endovenosa contínua de remifentanil, vem sendo utilizada para realização destes procedimentos, inclusive em pediatria. O fentanil, quando administrado em pequenas doses fracionadas, não proporciona controle adequado do estímulo

simpático no transoperatório, enquanto que o remifentanil, por sua rápida eliminação, não promove analgesia residual pós-operatória.

A dexmedetomidina tem sido empregada, em administração contínua, no perioperatório por suas propriedades hipnótica, analgésica e bloqueadora simpática aos estímulos nociceptivos e, ao contrário dos opióides, não apresenta efeitos sobre a ventilação, podendo ser mantida com segurança para analgesia e sedação pós-operatória.

A realização deste estudo foi estimulada pela pouca literatura existente, nacional e internacional, sobre a aplicação da dexmedetomidina em crianças.

Nossa hipótese é que a dexmedetomidina, associada à inalação de isoflurano na anestesia de crianças submetidas à apendicectomia por técnica videolaparoscópica, resulte em parâmetros hemodinâmicos estáveis durante a realização das manobras de intubação traqueal e aos estímulos cirúrgicos.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o uso da dexmedetomidina na indução e manutenção anestésica em pacientes pediátricos submetidos à apendicectomia por técnica videolaparoscópica.

3.2 Específicos

1. Avaliar a dexmedetomidina no bloqueio da resposta hemodinâmica às manobras de intubação traqueal;

2. Avaliar a dexmedetomidina como droga coadjuvante ao isoflurano no bloqueio da resposta hemodinâmica aos estímulos cirúrgicos;
 3. Avaliar a necessidade de doses complementares de fentanil na manutenção de parâmetros hemodinâmicos estáveis no uso da dexmedetomidina como coadjuvante ao isoflurano
-

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical ou impractical construct? Brit J Anesthesiology 1987; 59: 1341-5
 2. Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anesthesia. Anesthesiology 1957; 18: 536-50
 3. Stanski D. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD. Anesthesia.4th ed. USA.: Churchill Livingstone; 1994.p.1127-59
 4. Nunes RRN. Componentes da atividade anestésica- Uma nova visão. RevBrasAnesthesiol 2003; 53; 145-9
 5. Kaul HL, Bharti N. Monitoring depth of anaesthesia. Indian J Anaesth. 2002; 46: 323-32
 6. Vianna PTG. Monitor de profundidade da hipnose. A eletroencefalografia bispectral. Rev Bras Anesthesiol 2001; 51: 418-25
 7. Rosow C, Mangerg PJ. Bispectral index monitoring. Anesth Clin North Am 2001; 19: 947-67
-

8. Brunn J, Bouillon TW, Radulesco L, et al. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95(SEF95) with clinical signs of “anesthetic depth” during coadministration of propofol and remifentanil. *Anesthesiology* 2003; 98: 621-7
 9. Cheibub ZB. Respostas endócrinas à anestesia. *Rev Bras Anesthesiol* 1991; 41: 357-63
 10. Tibiriça E, Briot D. Alfentanil, recuperação mais rápida? Estudo comparativo duplo-cego com fentanil. *Rev Bras Anesthesiol* 1988; 38: 157-65
 11. Ganidagli S, Cengiz M, Baysal Z. Remifentanil vs alfentanil in the total intravenous anaesthesia for paediatric abdominal surgery. *Paediatric Anaesth* 2003; 13: 695-700
 12. Suvin F. Remifentanil: an update. *Curr Opin Anaesth* 2003; 16: 367-72
 13. Heijman JH, Maessen JG, Roekaerts PM. Remifentanil provides better protection against noxious stimuli during cardiac surgery than alfentanil. *Eur J Anesth* 2004; 21: 612-8
 14. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-9
 15. Scholz J, Tonner P. α_2 -adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 437-42
 16. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists; their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146-65
 17. Aantaa R, Marjamäki A, Scheinin M. Molecular pharmacology of α_2 -adrenoceptor subtypes. *Ann Med* 1995; 27: 439-49
-

18. Moss JM, Craico PA. The autonomic nervous system. In: Miller RD. Anesthesia. 4th ed. USA: Churchill Livingstone; 1994. p.533-75
 19. Guyton AC, Hall JE. Nervous regulation of the circulation, and rapid control of arterial pressure. In: Textbook of medical physiology. 10th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2000. p.184-94
 20. Kagawa K, Mammoto T, Hayashi Y, Kamibayashi T, Mashimo T, Yoshiya I. The effects of imidazoline receptors and α_2 - adrenoceptors on the anesthetic requirement (MAC) for halothane in rats. *Anesthesiology* 1997; 87:963-7
 21. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Obara H. Clonidine in paediatric anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 1999; 9:187-202
 22. Fazi L, Jantzen E, Rose JB, Kurth CD, Watcha MF. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medication in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* 2001; 92: 56-61
 23. Hackmann T, Friesen M, Allen S, Precious DS. Clonidine facilitates controlled hypotension in adolescent children. *Anesth Analg* 2003; 96: 976-81
 24. Hall JE, Uhrich, TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusion in humans. *Brit J Anaesth* 2001; 86: 5-11
 25. Ooi R, Pattison J, Feldman AS. The effects of intravenous clonidine on ventilation. *Anaesthesia* 1991; 46: 632-3
 26. Ambrose C, Sale S, Howells R, et al. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth* 2000; 84: 794-6
-

-
27. Kulka PJ, Bressemer M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth Analg* 2001; 93: 335-8
 28. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, et al. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Brit J Anaesth* 1999; 83: 372-80
 29. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusion for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Brit J Anaesth* 2002; 88: 669-75
 30. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-20
 31. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263-68
 32. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000. 93; 382-94
 33. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134-42
 34. Ickeringill M, Sherabi Y, Adamson H, Ruettimann U. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intens Care* 2004; 32:741-45
 35. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125-33
-

-
36. Hall JE, Uhrich TD, Toni D, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusion. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705
 37. Ebert T, Maze M. Dexmedetomidine: another arrow for the clinician's quiver. *Anesthesiology* 2004; 101: 568-70
 38. Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, Maze M. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology* 2004; 101: 144-52
 39. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, Sagir O, But AK, Ersoy MO. Sedative, haemodynamic and respiratory effects on dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth* 2005; 94: 821-4
 40. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 153-8
 41. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992;75:940-6
 42. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-31
 43. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86:1055-60
-

-
44. Ramsay MAE, Luterman DL. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004; 101: 789-90
 45. Serling S, Dexmedetomidina in pediatric: controlled studies needed. *Paediatr Anesth* 2004; 14:532
 46. Ibacache M, Muñoz HR, Brandes V. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004; 98: 60-3
 47. Ard J, Doyle W, Bekker . Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 263-6
 48. Tobias JD, Berkenbosch JW. Inicial experience with dexmedetomidine in paediatric-aged patients. *Paediatr Anaesth* 2002; 12:171-5
 49. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Additional experience with dexmedetomidine in pediatric patients. *South Med J* 2003; 93:871-5
 50. Hammer GB, Philip BM, Schroeder AR, Rosen FS, Koltai PJ. Prolonged infusion of dexmedetomidine for sedation following traqueal resection. *Pediatr Anesth* 2005; 15: 616-20
 51. Shukry M, Ramadhyani U. Dexmedetomidine as the primary sedative agent for brain radiation therapy in a 21-month old child. *Pediatr Anesth* 2005; 15: 241-2
 52. Means LJ, Green MC, Bilal R. Anesthesia for minimally invasive surgery. *Semin Pediatr Surg* 2004; 13: 181-7
 53. Tobias JD. Anaesthesia for minimally invasive surgery in children. *Best Practice and Research Clinical Anaesth* 2002; 16: 115-30
 54. Wedgewood J, Doyle E. Anaesthesia and laparoscopic surgery in children. *Paediatr Anaesth* 2001; 11:391-9
-

- 55.**Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993; 76: 1067-71
- 56.**Pennant JH. Anesthesia for laparoscopy in the pediatric patient. *Anesth Clin North Am* 2001; 19: 69-88
- 57.**Gueugniaud PY, Abisseror M, Moussa M, Godard J, Foussat C, Petit P, Dodat H. The hemodynamic effects of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery in healthy infants; assessment by continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler. *Anesth Analg* 1998; 86: 290-3
-

CAPÍTULO II

1 MATERIAL E MÉTODOS

1.1 Delineamento

Ensaio clínico duplo-cego e randomizado.

1.2 Local

Bloco cirúrgico do Hospital São Lucas da PUCRS

1.3 Casuística

Foram considerados candidatos a participar do estudo todos os pacientes pediátricos, com idade entre 2 e 14 anos, internados no Hospital São Lucas da PUCRS, no período de maio de 2004 a fevereiro de 2005, com diagnóstico de apendicite aguda e que seriam submetidos à apendicectomia

pela técnica videolaparoscópica. A indicação da abordagem cirúrgica, por laparotomia ou videolaparoscopia, era uma decisão de exclusiva competência do cirurgião assistente do caso, sem interferência dos pesquisadores.

Foram incluídos pacientes classificados como ASA I e II, conforme definição da American Society of Anesthesiology - ASA¹ (ASA I = paciente saudável e ASA II = paciente com doença sistêmica leve sem limitações funcionais); e, que os pais ou responsáveis, após serem informados e esclarecidos sobre a realização da pesquisa, concordaram em assinar o termo de consentimento.

O presente estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina e Hospital São Lucas da PUC (CEP 085/274/04).

Foram excluídas as crianças com história conhecida de alergia a um dos fármacos padronizados na pesquisa (midazolam, fentanil, propofol, atracurio, isoflurano ou dexmedetomidina).

1.4 Randomização e intervenção

Na admissão ao bloco cirúrgico os pacientes com diagnóstico de apendicite aguda e que tiveram definida a realização da intervenção por

videolaparoscopia eram identificados e avaliados pela pesquisadora. Neste momento, os pais ou responsáveis eram informados sobre a realização da pesquisa, recebiam todos os detalhes e esclarecimentos sobre o procedimento anestésico em estudo e eram informados sobre a necessidade da assinatura do termo de consentimento. Após esclarecimento das dúvidas e leitura do termo de consentimento pós-informado (Anexo 1), os pais decidiam pela inclusão ou não de seu dependente no estudo, com a respectiva assinatura do termo de consentimento.

A seguir, os pacientes eram alocados de forma aleatória a dois grupos, conforme a droga utilizada como coadjuvante ao isoflurano na indução e manutenção anestésica.

1. Grupo Dexmedetomidina: neste grupo de pacientes a dexmedetomidina foi utilizada em infusão contínua como coadjuvante à anestesia inalatória com isoflurano. Solução contendo 200 µg de dexmedetomidina diluída em 100ml de soro fisiológico (diluição final de 2µg/ml), a ser administrada durante 10 minutos na dose de 1µg/kg (fase rápida) e manutenção com dose de 0,5µg/kg/h até o final da cirurgia (término do fechamento da pele);
2. Grupo Controle (ou, placebo): para cegamento da pesquisa, um outro grupo de pacientes recebeu uma infusão com cloreto de sódio a 0,9%

(Solução Fisiológica- SF) utilizada como coadjuvante à anestesia inalatória com isoflurano. Solução contendo 100ml de soro fisiológico a 0,9% era administrada de maneira semelhante à solução de dexmedetomidina.

1.5 Logística

Ao chegar ao bloco cirúrgico todas as crianças já encontravam-se em jejum, por um período mínimo de 6 horas, dispendo de acesso venoso periférico previamente instalado para hidratação, prescrito na sala de emergência pelo plantonista da pediatria ou pelo cirurgião que realizou a avaliação cirúrgica do paciente; e, em uso de antibióticoterapia de amplo espectro composta de gentamicina 7mg/Kg dia, dividida em quatro doses, e clindamicina 10mg/Kg /dose a ser administrada de 6/6h. O volume de hidratação prévia era anotada e solução de soro fisiológico 0,9% iniciado para hidratação transoperatória.

Com todos os detalhes anteriores realizados e material da sala cirúrgica devidamente revisado iniciava-se os procedimentos anestésicos padronizados:

1) Pré-anestesia: Todos os pacientes receberam, na sala de admissão ao bloco cirúrgico, como medicação pré-anestésica, midazolam endovenoso na

dose de 0,1mg/kg; e, dose máxima de 5mg, com posterior encaminhamento à sala cirúrgica.

2) Monitorização anestésica: Ao ser transferido para a mesa cirúrgica, o paciente era deitado em decúbito dorsal e devidamente monitorizado para avaliação hemodinâmica, controle dos parâmetros ventilatórios e de oxigenação sanguínea no pré e transoperatório, sendo estabelecidos os valores hemodinâmicos basais.

Para este objetivo foi utilizado monitor Datascope Passport II - 5LXG provido de ECG (DII); pressão arterial não invasiva, devidamente mensurada por manguito pediátrico posicionado em braço direito e medindo 2/3 do comprimento do mesmo; oximetria de pulso com sensor pediátrico; analisador de gases anestésicos ins e expiratórios; e, capnografia após iniciada ventilação mecânica com pressão positiva em O₂ a 100%. O volume corrente e a frequência respiratória deveram permitir manutenção de PaCO₂ em níveis abaixo de 45mmHg a um fluxo de 2l/min, em aparelho Takaoka Monterey.

3) Indução e manutenção anestésica: A indução anestésica, em ambos os grupos, foi realizada após 10 minutos de administração endovenosa da solução em estudo, dexmedetomidina ou placebo. Ao mesmo tempo, era realizada inalação de sevoflurano 1%, para possibilitar o cegamento da indução, interrompida após período de 5 minutos, para que no momento da indução a concentração expirada fosse 0%.

Ao término dos 10 minutos eram administrados, por via endovenosa, propofol 2,0 mg/kg, adicionado à lidocaína 1% em 1/3 do seu volume, para diminuição da dor da injeção,² associado ao fentanil 1,5µg/kg e, como facilitador da EOT utilizado, por via endovenosa, atracúrio 0,5mg/kg . Após 2 minutos sob ventilação manual com máscara com O₂ a 100%, era realizada entubação traqueal com lâmina curva e tubo oro-traqueal com balonete.³ Para manutenção anestésica foi utilizado isoflurano 1,2%, por vaporizador Narcovap IS 707, complementado com doses fracionadas de fentanil 1µg/kg quando pressão arterial sistólica ou frequência cardíaca apresentassem aumento superior a 20% dos níveis basais. Para manutenção de relaxamento cirúrgico adequado, foram empregadas doses subseqüentes de atracúrio a cada 30 minutos de pneumoperitônio, em 1/3 da dose inicial.

Ao término da sutura da pele da cicatriz umbelical, era realizada infiltração local das incisões com bupivacaína 0,25%, sem vasoconstritor, com volume máximo de 5ml, não ultrapassando 1,5mg/kg de peso; aspiração da orofaringe e interrompida tanto a inalação de isoflurano como a administração da droga endovenosa contínua em estudo (dexmedetomidina ou placebo).

4) Manutenção dos parâmetros hemodinâmicos no transoperatório: Para manutenção de parâmetros hemodinâmicos adequados no transoperatório, foram pré-determinadas algumas condutas tendo como objetivo tanto prevenir hipotensão e baixo débito cardíaco, quanto proporcionar níveis adequados de analgesia.

-
- a) Com diminuição da pressão arterial sistólica a níveis inferiores a 20% dos considerados basais para o paciente, seria realizado aumento no volume de hidratação endovenosa com solução fisiológica a 0,9% ,em quantidade equivalente a sua necessidade basal horária,^{4,5} a ser infundida no período de 5 minutos e podendo ser repetida até três vezes, se valores pressóricos se mantivessem diminuídos;
- b) com diminuição da pressão arterial sistólica a níveis inferiores a 30% dos parâmetros considerados basais para o paciente seria, inicialmente, diminuída a concentração de isoflurano de 1,2% para 0,5% com concomitante aumento do volume de hidratação ,conforme item anterior. Posteriormente, com níveis pressóricos mantendo-se diminuídos, a infusão da droga endovenosa em estudo seria diminuída para metade dos valores estipulados para infusão transoperatória. Finalmente, mesmo com as medidas anteriores não houvesse recuperação dos níveis pressóricos, para o máximo de 20% de queda dos níveis basais a droga endovenosa seria interrompida e o paciente retirado do estudo;
- c) Com diminuição da frequência cardíaca a níveis inferiores a 30% dos parâmetros considerados como basais para o paciente seria administrada solução contendo atropina na dose de 0,01mg/kg por via endovenosa, repetida após 5 minutos, se não houvesse recuperação para valores acima da diminuição tolerável de 30%. O paciente seria
-

retirado do estudo se não houvesse resposta à atropina ou diminuição da frequência cardíaca tivesse como consequência hipotensão por baixo débito;

- d) com aumento de pressão arterial sistólica e, ou frequência cardíaca a níveis superiores a 20% dos parâmetros considerados como basais para o paciente, seria administrado fentanil na dose de 1µg/kg, em intervalos de 5 minutos, até níveis retornarem a valores anteriores.

1.6 Variáveis em estudo

Para obtenção dos dados necessários, a pesquisadora baseou-se nas informações fornecidas pelos pais ou responsáveis e pelas anotações da planilha de enfermagem da emergência pediátrica. Os dados foram coletados em protocolo padronizado elaborado pela pesquisadora (Anexo 2).

Variáveis Gerais

- a) características: os pacientes foram caracterizados por gênero, idade, sexo e peso(kg);
-

-
- b) grau de hidratação pré-operatória: tempo de jejum (tempo decorrido entre a última ingesta alimentar, incluindo líquidos); hidratação prévia ($\text{ml}/\text{m}^2/\text{h}$ de jejum), levando em conta volume líquido endovenoso administrado, conforme anotações da planilha de enfermagem e horas de jejum informada pelos responsáveis; presença de vômitos nas 24h anteriores à cirurgia, baseada em informação dada pelos responsáveis;
- c) uso de analgésico prévio nas 6h anteriores à cirurgia, obtido por coleta de dados fornecido pela planilha de enfermagem ;
- d) hidratação transoperatória (ml/h): considerado o volume de soro fisiológico administrado desde a sala de admissão ao bloco cirúrgico, onde a solução de hidratação realizada na emergência era substituída, até o paciente ser transferido para a sala de recuperação;
- e) tempo cirúrgico (min): considerado o tempo entre o início da administração de isoflurano, após a entubação traqueal, e o término do fechamento da pele da incisão cirúrgica, quando era interrompida a administração do isoflurano;
- f) volume de isoflurano utilizado no transoperatório (ml/h de cirurgia): obtido por complementação à marca de volume de isoflurano presente no vaporizador, realizada anteriormente ao início da anestesia com utilização de seringa de 10ml.
-

1.7 Desfechos principais

A entubação traqueal, a incisão e manipulação da pele e parede abdominal são considerados os estímulos nociceptivos mais intensos do ato operatório.

Na avaliação da resposta hemodinâmica do sistema nervoso autônomo aos estímulos nociceptivos foram utilizadas a frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Optamos por estes parâmetros, por serem utilizados na clínica diária para avaliação da qualidade anestésica do transoperatória.^{6,7}

- I) **Momento Zero (M0):** monitorização da FC, PAS e PAD após medicação pré-anestésica com midazolam e anterior à indução anestésica, coletadas no momento da monitorização, sendo estes parâmetros considerados como basais ;
 - II) **Momento 1 (M1):** medida da FC,PAS e PAD, após administração das drogas para indução anestésica e anterior à entubação traqueal ;
 - III) **Momento 2 (M2):** medida da FC, PAS e PAD após entubação traqueal. O valor da FC foi obtido considerando o maior valor registrado no escope ECG durante manobra de entubação traqueal,
-

observado pela enfermeira. A PAS e PAD foram obtidas por medição realizada imediatamente após a realização da entubação;

IV) **Momento 3 (M3):** medida da FC, PAS e PAD obtidas imediatamente antes à incisão cirúrgica;

V) **Momento 4 (M4):** medida da FC, PAS e PAD obtidas após incisão cirúrgica e durante colocação do trocater de vídeolaparoscopia trans-umbelical - técnica de Hasson ;

VI) **Momento 5 (M5):** medida da FC, PAS e PAD obtidas no momento de insuflação máxima de 12mmHg de pneumoperitônio com CO₂ por insuflador eletrônico Storz.

VII) **Momento 6 e 7 (M6 e M7):** medida da FC, PAS e PAD obtidas durante colocação dos segundo e terceiro trocateres para vídeolaparoscopia, nos flancos abdominais direito e esquerdo, respectivamente;

VIII) Presença de efeitos adversos na indução anestésica e no trans-operatório: considerado qualquer evento contrário ao esperado;

IX) Necessidade de administração de doses complementares de fentanil para manutenção de parâmetros hemodinâmicos transoperatórios com aumento máximo de 20% nos considerados como basais para o paciente.

1.8 Aspectos estatísticos

Para efeito de cálculo amostral, os pesquisadores adotam a pressão arterial sistólica, no momento 4 (M4) como desfecho principal. Assumem que para haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e dexmedetomidina, deveria ocorrer uma diferença superior a 15% na pressão arterial sistólica, assumindo um desvio padrão (DP) de 10% e um poder de 90%. Foi estimado que deveriam ser alocados um mínimo de 11 pacientes em cada grupo.

As variáveis contínuas foram apresentadas através de médias e desvio padrão (\pm DP). A comparação entre as médias, das características gerais, foi realizada pelo teste t de Student e o comportamento entre os dois grupos em relação as variáveis contínuas do desfecho principal, do momento M0 ao M7, realizada pela análise das variâncias para medidas de repetição (ANOVA).

A comparação post hoc nos momentos específicos, M2,M4,M6 e M7 entre os dois grupos foram realizados com o procedimento de Finner;⁸ assim como, o comportamento das médias entre estes momentos e os valores basais (M0), dentro do mesmo grupo.

As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos ou através de percentagens e sua comparação realizada através do teste qui-quadrado ou teste de Fisher, quando necessário.

Em todas as comparações foi considerado um alfa crítico de 0,05.

Para análise foi utilizado o programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Science) versão 11.0.

1.9 Aspectos éticos e de proteção dos direitos humanos

Os responsáveis pelos pacientes foram informados e explicados do objetivo da pesquisa, sendo detalhado a metodologia, os possíveis benefícios e eventuais riscos da administração do fármaco em estudo. Foram informados, ainda, da garantia de sigilo de todos os dados recolhidos dos pacientes eleitos para a pesquisa, sendo empregados apenas em caráter investigativo científico e garantido o total direito de privacidade dos achados de cada criança. Os pacientes que, não forem liberados pelos responsáveis, tiveram a garantia de que receberiam todos os cuidados e tratamento daqueles que participaram do estudo.

Após serem todas as dúvidas esclarecidas e, no caso de concordarem que seu filho fosse incluído no estudo, os pais ou responsáveis deveriam assinar o termo de consentimento pós-informado.

Neste estudo, os autores tomaram o cuidado de atender às determinações estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde, na Resolução 196/98, capítulos III – “Aspectos Éticos da Pesquisa em Seres Humanos”, IV – “Consentimento Livre e Esclarecido”, V – “Riscos e Benefícios”, VI – “Protocolo da Pesquisa” e VII – “Comitê de ética em Pesquisa”.

Nesta pesquisa os autores se propuseram a avaliar a uso da dexmedetomidina em anestesia para apendicectomia através de videolaparoscopia em crianças. Entretanto, deve-se se ressaltar que seu emprego em adultos está claramente solidificada no meio científico internacional em diversas situações anestésicas. A maioria dessas conclusões aponta para uma série de benefícios na utilização desta droga, propiciando níveis anestésicos constantes e estabilidade hemodinâmica transoperatória, motivo que impulsionou a idéia desta pesquisa.

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorenzini C. O risco e o prognóstico em anestesia. In: Manica J et al. Anestesiologia: princípios e técnicas. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2004. p. 346-57
 2. Tan LH, Hwang NC. The effect of mixing lidocaine with propofol on the dose of propofol required for induction of anesthesia. *Anesth Analg* 2003;97: 461-4
 3. Fisher DM. Anesthesia equipment for pediatrics. In: George A Gregory. *Pediatric Anesthesia*. 3th ed. USA: Churchill Livingstone;1994.p.197-225
 4. Siker D. Pediatric fluids, eletrolytes and nutrition. In: George A Gregory. *Pediatric Anesthesia*. 3th ed. USA: Churchill Livingstone;1994.p 83-117
 5. Bruno F, Santana JCB, Lago P, et al. Distúrbios hidroeletrolíticos na criança. In: Piva JP, Garcia PCR. *Piva & Celiny Medicina Intensiva em Pediatria*. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.317-33
 6. Stanski D. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD. *Anesthesia*.4th ed. USA: Churchill Livingstone; 1994.p.1127-59
-

7. Kaul HL, Bharti N. Monitoring depth of anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2002; 46: 323-32
8. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple testes of significance. *Biometrika.* 1988; 75: 800-2

CAPÍTULO III

**Dexmedetomidina em apendicectomia por vídeolaparoscopia em crianças:
estudo duplocego, randomizado e placebo controlado**

**Dexmedetomidina for videolaparoscopy appendectomy in children:
double blind, randomized and placebo controlled study.**

DEXMEDETOMIDINA NA VIDEOLAPAROSCOPIA DE CRIANÇAS

Maria Cristina Smania¹, Jefferson Pedro Piva²,

1 -Médica anesthesiologista do Serviço de Anestesia do Hospital São Lucas da PUCRS.
Mestranda do Curso de Pós Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da
Faculdade de Medicina da PUCRS

E-mail: mcsmania.ez@terra.com.br - currículo cadastrado na plataforma Lattes do
CNPQ

2 -Professor adjunto do Departamento de Pediatria. Faculdade de Medicina da
PUCRS. Chefe associado da UTIP do Hospital São Lucas da PUCRS

E-mail: jpiva@puhrs.br - currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPQ

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Cristina Smania

Rua São Vicente, 117 apto 301

Porto Alegre-RS CEP: 90630-180

RESUMO

Objetivos: Avaliar a resposta hemodinâmica aos estímulos nociceptivos com o uso da dexmedetomidina na complementação anestésica ao isoflurano, em pacientes pediátricos submetidos à apendicectomia por videolaparoscopia. Verificar, também, a necessidades de doses complementares de fentanil para manutenção dos parâmetros hemodinâmicos no trans-operatório.

Método: Estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado envolvendo 26 crianças submetidas à apendicectomia por videolaparoscopia no Hospital São Lucas da PUCRS (maio 2004 a fevereiro 2005); sendo alocados a: (a) Grupo Dexmedetomidina (n=13), administrada (1µg/kg em 10 minutos e manutenção de 0,5µg/kg/h) como coadjuvante à anestesia inalatória com isoflurano; (b) Grupo Controle(n=13), que recebia solução fisiológica com volume e velocidade de infusão semelhante ao grupo anterior. Os grupos foram comparados em relação a pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e necessidade de doses suplementares de fentanil nos vários momentos cirúrgicos e anestésicos.

Resultados: Nos momentos de maior estímulo doloroso (entubação, colocação dos trocaters abdominais), observamos que frequência cardíaca e pressão arterial sistólica aumentaram significativamente ($p < 0,001$) no grupo placebo em comparação ao grupo dexmedetomidina. Houve maior estabilidade hemodinâmica aos estímulos nociceptivos quando a dexmedetomidina foi empregada na complementação anestésica ao isoflurano. A necessidade de doses adicionais de fentanil, na manutenção dos parâmetros hemodinâmicos estáveis foi semelhante entre os dois grupos.

Conclusões: A dexmedetomidina, quando utilizada como coadjuvante ao isoflurano na anestesia de crianças submetidas à apendicectomia por videolaparoscopia, parece bloquear de forma efetiva a resposta hemodinâmica aos estímulos nociceptivos. No entanto, não interfere na necessidade de doses complementares de fentanil para manutenção de parâmetros hemodinâmicos estáveis, no trans-operatório dos mesmos pacientes.

Palavras-chaves: Dexmedetomidina, alfa-agonistas adrenérgicos, laparoscopia, anestesia, criança, apendicectomia.

ABSTRACT

Objectives: Evaluate the hemodynamic response to the nociceptives stimuli in children submitted to videolaparoscopic apendicectomy under balanced anesthesia with isoflurane and dexmedetomidine. Verify, as well, the necessity of supplemental fentanyl infusion for maintaining the hemodynamics parameters during the surgery period.

Methods: Randomized, double blind and placebo controlled study enrolling 26 children submitted to videolaparoscopic apendicectomy at Hospital São Lucas, PUCRS University (May 2004 to February 2005), being allocated to: (a) Dexmedetomidine group (n=23), which was infused (1µg/kg in 10 minutes and maintenance of 0,5µg/kg/h) as adjunct to the inhaled anesthesia with isoflurane; (b) Control group (n=23), which received normal saline at the same volume an infusion rate of dexmedetomidine infusion. The groups were compared in respect to systolic and diastolic arterial blood pressures, heart rate and needs for supplemental dosis of fentanyl during the different surgery and anesthetic periods. Were used the t test, chi square, Anova and Finner.

Results: During the higher nociceptives moments (airway access and abdominal catheter placement) the heart rate and systolic arterial blood pressure increased significantly ($p < 0,001$) in the placebo group compared to the dexmedetomidine group. The hemodynamics response to the nociceptives stimuli was more stable when the dexmedetomidine was used associated to the inhaled anesthesia with isoflurane. The needs for supplemental doses of fentanyl and the hemodynamics parameters were similar in both groups.

Conclusion: Dexmedetomidine when used associated to the inhaled isoflurane in anesthesia of children submitted to videolaparoscopic apendicectomy seems to break up efficiently the hemodynamics responses to the nociceptive stimulus. However, when compared to placebo, the use of dexmedetomidine does not increase the necessity of supplemental doses of fentanyl for maintaining hemodinamics parameters during the perioperative period.

Key words: Dexmedetomidine, adrenoceptor alpha-agonist, laparoscopy, anesthesia, children, apendicectomy.

INTRODUÇÃO

Os avanços tecnológicos e a progressiva experiência acumulada com o uso da videolaparoscopia proporcionaram um aumento significativo de suas indicações em pacientes pediátricos. Atualmente, o uso da videolaparoscopia para tratamento de apendicite em crianças tem sido adotado com uma frequência crescente.¹ A anestesia balanceada, utilizando agentes inalatórios complementados com doses de diferentes opióides, tem sido a opção mais utilizada para a realização destes procedimentos.¹

A dexmedetomidina é um seletivo e potente α_2 -adrenoceptor agonista, com propriedades hipnóticas, analgésicas e simpaticolíticas.^{2,3,4} Em pacientes cirúrgicos tem demonstrado diminuir o consumo de outros anestésicos,^{5,6,7} a resposta simpática aos estímulos nociceptivos^{6,8} e proporcionar maior estabilidade hemodinâmica transoperatória.⁶

Os estudos clínicos envolvendo a dexmedetomidina em crianças são ainda limitados.⁹ A maioria das publicações nesta faixa etária resume-se a relatos de caso, com sua utilização no transoperatório,¹⁰ em UTI no auxílio da ventilação assistida;¹¹ e, reversão da dependência aos opióides.¹²

O presente estudo teve como objetivo avaliar a resposta hemodinâmica aos estímulos nociceptivos pelo uso da dexmedetomidina na complementação anestésica ao isoflurano, em pacientes pediátricos submetidos à

apendicectomia por técnica videolaparoscópica. Avaliamos, também, a necessidade de doses complementares de fentanil para manutenção dos parâmetros hemodinâmicos estáveis durante o transoperatório.

MÉTODOS

Realizamos um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado, onde foram incluídos todas as crianças, entre 2 e 14 anos de idade, internadas no Hospital São Lucas da PUCRS, no período de maio de 2004 a fevereiro de 2005, com diagnóstico de apendicite aguda e que se submeteriam a apendicectomia pela técnica videolaparoscópica. A indicação da abordagem cirúrgica, por laparotomia ou videolaparoscopia, era uma decisão de exclusiva competência do cirurgião assistente do caso, sem interferência dos pesquisadores.

Foram incluídos, apenas, pacientes classificados como ASA I e II e, que os pais ou responsáveis, após serem informados e esclarecidos sobre a realização da pesquisa, concordaram em assinar o termo de consentimento. O estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina e Hospital São Lucas da PUCRS.

Crianças com história conhecida de alergia a um dos fármacos padronizados na pesquisa (midazolam, fentanil, propofol, atracurio, isoflurano ou dexmedetomidina) eram excluídas do estudo.

Na admissão ao bloco cirúrgico os pacientes eram randomizados em: (a) Grupo Dexmedetomidina: utilizaram este medicamento como coadjuvante à anestesia inalatória com isoflurano. A dexmedetomidina era diluída em solução

salina (2µg/ml), administrada em 10 minutos (1µg/kg - fase rápida) e manutenção (0,5µg/kg/h) até término do fechamento da pele; (b) Grupo Controle (ou, placebo): utilizou solução salina (SF 0,9%) como coadjuvante à anestesia inalatória com isoflurano. Os volumes e velocidade de infusão eram exatamente iguais aos utilizados na infusão de dexmedetomidina.

As crianças encontravam-se em jejum igual ou superior a 6 horas, com acesso venoso periférico, solução hidrosalina prescrita pelo plantonista da pediatria ou pelo cirurgião pediátrico, além do uso de antibióticoterapia de amplo espectro (gentamicina 7mg/Kg/dia e clindamicina 10mg/Kg/dose a cada 6h). Neste momento iniciava a hidratação que seria mantida no transoperatória com solução salina a 0,9%, sendo as etapas anestésicas as que seguem:

1) Pré-anestesia: Todos os pacientes recebiam, na sala de admissão ao bloco cirúrgico, como medicação pré-anestésica, midazolam (0,1 mg/kg EV; máximo de 5mg) e eram encaminhados à sala cirúrgica.

2) Monitorização anestésica: Utilizamos o monitor Datascope Passport II- 5LXG que permitia avaliar as variáveis hemodinâmicas (ECG contínuo, derivação II; pressão arterial não invasiva; oximetria de pulso) e análise de gases anestésicos. A ventilação assistida era realizada através do aparelho Takaoka Monterey de forma a ajustar o volume corrente e/ou a frequência respiratória para manter a PaCO₂ inferior a 45mmHg, com um fluxo de 2l/min.

3) Indução e manutenção anestésica: A indução anestésica foi realizada após 10 minutos de administração endovenosa das soluções em estudo (dexmedetomidina ou placebo). Neste momento, era realizada inalação de sevoflurano 1%, para possibilitar cegamento da indução, interrompida após 5 minutos, para que no momento da indução a concentração expirada fosse 0%.

Após 10 minutos, era administrado propofol (2,0 mg/kg EV), adicionado à lidocaína 1% (1/3 do seu volume) (13); fentanil (1,5µg/kg EV) e atracúrio (0,5 mg/kg EV). Após 2 minutos sob ventilação manual com máscara e FiO₂ de 100%, era realizada entubação traqueal. A manutenção anestésica foi realizada com isoflurano 1,2%, por vaporizador Narcovap IS 707, complementado com doses fracionadas de fentanil (1µg/kg) se pressão arterial sistólica ou frequência cardíaca apresentassem aumento superior a 20% dos níveis basais. Para manutenção de relaxamento cirúrgico adequado, foram empregadas doses subseqüentes de atracúrio (1/3 da dose inicial) a cada 30 minutos de pneumoperitônio.

Ao término da sutura da pele da cicatriz umbilical, era realizada infiltração local das incisões com bupivacaína 0,25% sem vasoconstritor, com volume máximo de 5ml e não ultrapassando 1,5 mg/kg de peso; aspiração da orofaringe e interrupção tanto da inalação de isoflurano como da administração da droga endovenosa contínua em estudo (dexmedetomidina ou placebo).

4) Manutenção dos parâmetros hemodinâmicos no trans-operatório: Foram pré-determinados ajustes visando prevenir hipotensão e baixo débito cardíaco, assim como proporcionar níveis adequados de analgesia.

a) se redução (igual ou superior a 20%) da pressão arterial sistólica basal, era infundido solução fisiológica em quantidade equivalente a sua necessidade basal horária ^{14,15} administrada em 5 minutos e repetida até três vezes, se valores pressóricos se mantivessem diminuídos;

b) se diminuição da pressão arterial sistólica (igual ou superior a 30% dos valores basais), era reduzida a concentração de isoflurano de 1,2% para 0,5% com concomitante aumento do volume de hidratação (igual ao item anterior). Posteriormente, se os níveis pressóricos ainda estivessem diminuídos, a infusão da droga em estudo era reduzida em 50%. Caso não houvesse recuperação dos níveis pressóricos para o máximo de 20% de queda dos níveis basais a droga endovenosa seria interrompida e o paciente retirado do estudo, sendo classificado como falha;

c) se diminuição da frequência cardíaca a níveis inferiores a 30% dos parâmetros considerados como basais para o paciente era administrada solução contendo atropina na dose de 0,01mg/kg por via endovenosa. Esta dose podia ser repetida em 5 minutos, se não houvesse recuperação para valores acima da diminuição tolerável de 30%. O paciente seria retirado do estudo se não houvesse resposta à atropina ou se a diminuição da frequência cardíaca tivesse como consequência hipotensão por baixo débito;

d) se houvesse aumento de pressão arterial sistólica e/ou frequência cardíaca (acima de 20% dos parâmetros basais do paciente) seria administrado fentanil (1µg/kg), em intervalos de 5 minutos, até níveis retornarem a valores anteriores.

Variáveis em estudo:

Os dados eram coletados em protocolo padronizado elaborado pelos pesquisadores, sendo, ainda, avaliados os dados demográficos, o grau de hidratação pré e transoperatória, o volume infundido, o uso de analgésicos, o tempo cirúrgico e o volume de isoflurano administrado.

Desfechos principais:

Para avaliação da resposta hemodinâmica do sistema nervoso autônomo aos estímulos nociceptivos foram utilizadas a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), nos seguintes momentos cirúrgicos:

Momento Zero (M0): após medicação pré-anestésica com midazolam e anterior à indução anestésica, sendo estes parâmetros considerados como basais;

Momento 1 (M1): após administração das drogas para indução anestésica e anterior à entubação traqueal;

Momento 2 (M2): após entubação traqueal. O valor da FC foi obtido considerando o maior valor registrado no escope ECG durante manobra de entubação traqueal, observado pela enfermeira. A PAS e PAD foram obtidas por medição realizada imediatamente após a realização da entubação;

Momento 3 (M3): medida da FC, PAS e PAD obtidas imediatamente antes à incisão cirúrgica;

Momento 4 (M4): imediatamente após incisão cirúrgica e durante colocação do trocarter de vídeolaparoscopia trans-umbelical - técnica de Hasson;

Momento 5 (M5): no momento de insuflação máxima de 12mmHg de pneumoperitônio com CO₂ por insuflador eletrônico Storz;

Momento 6 e 7 (M6 e M7): durante colocação dos segundo e terceiro trocarteres para videolaparoscopia, nos flancos abdominais direito e esquerdo, respectivamente;

Definimos como efeitos adversos (tanto na indução anestésica como no transoperatório), qualquer evento não esperado; e, a necessidade de doses

complementares de fentanil para manutenção de parâmetros hemodinâmicos trans-operatórios como o aumento máximo de 20% nos basais para o paciente(M0)

Aspectos estatísticos:

Para efeito de cálculo amostral, os pesquisadores adotaram a pressão arterial sistólica, no momento 4 (M4) como desfecho principal. Assumiram que, para haver diferença significativa entre os dois grupos, deveria ocorrer uma diferença superior a 15% na pressão arterial sistólica, um desvio padrão (DP) de 10 mmHg e um poder de 90%. Para tal fim, deveriam ser alocados um mínimo de 11 pacientes em cada grupo.

A comparação entre as médias (características gerais), foi realizada pelo teste t de Student. Enquanto o comportamento entre os dois grupos para as variáveis contínuas do desfecho principal (momento M0 ao M7), foram comparadas pela análise das variâncias para medidas de repetição (ANOVA).

A comparação *post hoc* nos momentos específicos, M2,M4,M6 e M7 entre os dois grupos foram realizados com o procedimento de Finner (16); assim como, o comportamento das médias entre estes momentos e os valores basais (M0), dentro do mesmo grupo.

As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos ou através de percentagens e sua comparação foi realizada através do teste qui-quadrado ou teste de Fisher, quando necessário.

Em todas as comparações foi considerado um alfa crítico de 0,05.

Para análise foi utilizado o programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Science) versão 11.0.

RESULTADOS

Entre maio de 2004 e fevereiro de 2005, no Hospital São Lucas da PUCRS, foram realizadas 35 apendicectomias em crianças pela técnica videolaparoscópica. Deste total, 27 crianças foram anestesiadas pela pesquisadora, sendo apenas uma não incluída no estudo por falta de autorização dos responsáveis. Dos 26 pacientes estudados, 13 foram alocados ao grupo em que a dexmedetomidina foi utilizada como droga coadjuvante da anestesia e 13 ao grupo placebo.

Os dois grupos eram homogêneos (Tabela 1), pois, não diferiam significativamente em relação à idade, peso, sexo e parâmetros hemodinâmicos basais. A única exceção foi em relação ao tempo de jejum pré-operatório que foi maior ($p=0,03$) no grupo da dexmedetomidina. Deve-se ressaltar, também, o diminuto volume de hidratação parenteral pré-operatória utilizado em ambos os grupos, com volume aproximado de $36\text{ml}/\text{m}^2/\text{h}$.

Tabela 1- Características gerais dos pacientes;

| Característica | DMD n=13 | PLACEBO n=13 | p |
|---|-------------|-----------------|--------|
| Idade (anos) | 9,2± 1,6 | 9,2± 2,0 | p=0,93 |
| Peso (kg) | 37,3±11,2 | 38,8±13,9 | p=0,76 |
| Sexo F/M | 3/10 | 3/10 | p=1,00 |
| ASA I/II | 0/13 | 0/13 | p=1,00 |
| PAS M0 (mmHg) | 111 ± 11,4 | 115 ± 8,3 | p=0,30 |
| PAD M0 (mmHg) | 62 ± 8,8 | 68 ± 8,6 | p=0,14 |
| FC M0 (bpm) | 96 ± 14,5 | 101 ±14,6 | p=0,33 |
| Tempo cirúrgico(min) | 101,5±27,05 | 84,05±14,6 | p=0,05 |
| Jejum pré-operatório (h) | 17,8±6,7 | 12,2±6,0 | p=0,03 |
| Hidratação jejum pré-operatório (ml/m ² /h) | 36,0 ±26,9 | 33,8 ±19,8 | p=0,80 |
| Hidratação transoperatória (ml/Kg/h) | 5,09±1,81 | 5,29±1,91 | p=0,79 |
| Analgésico nas últimas 6 horas | 4 | 3 | p=0,50 |
| Vômitos nas últimas 24 horas | 5 | 4 | p=0,50 |

DMD: Dexmedetomidina; ASA: classificação do estado físico pela Sociedade Americana de Anestesiologia; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; M0: medidas realizadas nas condições basais (admissão ao bloco cirúrgico, após administração da pré-medicação com midazolam).

Os resultados obtidos na pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e na frequência cardíaca, nos diferentes momentos analisados, estão relacionados na Tabela 2 e representados nas Figuras 1,2 e3.

Tabela 2- Variáveis hemodinâmicas nos diversos momentos cirúrgicos observados nos grupos dexmedetomidina (DMD) e placebo.

| | | DMD | PLACEBO | p |
|-----------------------------|-----|-------------|-------------|--------|
| Condições basais (M0) | PAS | 111 ± 11,41 | 115 ± 8,29 | |
| | PAD | 62 ± 8,79 | 68 ± 8,60 | |
| | FC | 96 ± 14,49 | 101 ± 14,56 | |
| Pré-entubação (M1) | PAS | 95 ± 18,67 | 96 ± 9,03 | |
| | PAD | 53 ± 16,81 | 54 ± 12,50 | |
| | FC | 77 ± 12,89 | 90 ± 13,89 | |
| Entubação (M2) | PAS | 97 ± 21,23 | 113 ± 14,10 | 0,031 |
| | PAD | 57 ± 16,09 | 65 ± 13,79 | 0,20 |
| | FC | 86 ± 13,58 | 118 ± 23,81 | < 0,01 |
| Pré-incisão (M3) | PAS | 85 ± 11,17 | 95 ± 6,94 | |
| | PAD | 40 ± 10,26 | 55 ± 13,39 | |
| | FC | 81 ± 13,78 | 95 ± 13,88 | |
| Trocarter umbilical (M4) | PAS | 93 ± 11,43 | 113 ± 12,61 | < 0,01 |
| | PAD | 52 ± 11,58 | 66 ± 16,39 | 0,07 |
| | FC | 89 ± 13,10 | 116 ± 21,60 | < 0,01 |
| Pneumoperitônio (M5) | PAS | 101 ± 9,22 | 118 ± 15,85 | |
| | PAD | 57 ± 12,65 | 65 ± 15,23 | |
| | FC | 82 ± 10,47 | 107 ± 22,25 | |
| 2ºtrocarter (M6) | PAS | 107 ± 13,98 | 126 ± 15,7 | < 0,01 |
| | PAD | 58 ± 15,09 | 68 ± 15,15 | 0,15 |
| | FC | 89 ± 15,70 | 121 ± 17,82 | < 0,01 |
| 3ºtrocarter (M7) | PAS | 107 ± 14,79 | 126 ± 12,58 | < 0,01 |
| | PAD | 59 ± 13,50 | 69 ± 12,26 | 0,12 |
| | FC | 86 ± 16,10 | 120 ± 18,81 | < 0,01 |

PAS: pressão arterial sistólica (mmHg); PAD: pressão arterial diastólica (mmHg);
FC: frequência cardíaca (bpm); p = comparações realizadas pelo procedimento de Finner

As variáveis hemodinâmicas estudadas no transoperatório de apendicectomia por videolaparoscopia, nos grupos da dexmedetomidina e placebo, apresentaram o seguinte comportamento:

Pressão Arterial Sistólica (PAS): Observamos um aumento significativo da pressão arterial sistólica no grupo placebo em relação ao grupo em que a dexmedetomidina foi utilizada como coadjuvante da anestesia geral ($p=0,009$; ANOVA). Figura 1.

Comparando-se os dois grupos foram evidenciadas diferenças significativas nos valores da pressão arterial sistólica nos momentos M2, M4, M6 e M7 ($p=0,03$; $<0,01$; $<0,01$ e $<0,01$, respectivamente); sendo os valores médios encontrados, nestes momentos, maiores no grupo placebo em comparação ao da dexmedetomidina.

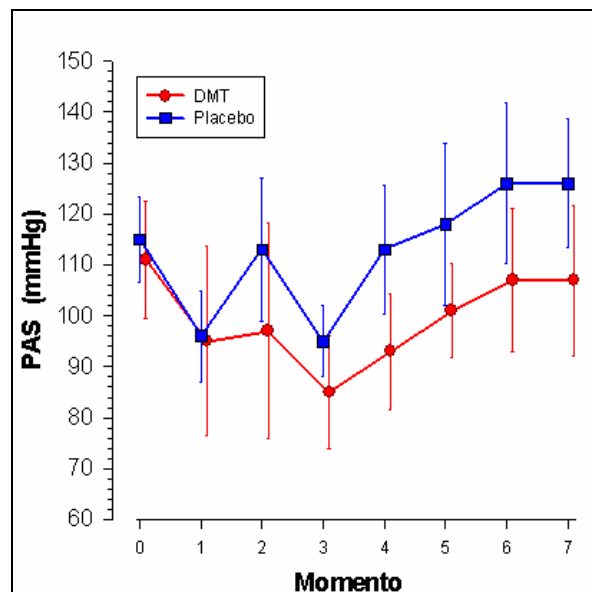


Figura 1- Médias da Pressão Arterial Sistólica (PAS) no grupo da Dexmedetomidina (DMT) e no grupo Placebo:

Pressão Arterial Diastólica (PAD): Não foram observadas diferenças significativas nos valores da pressão arterial diastólica, tanto na comparação entre os dois grupos ($p=0,32$; ANOVA), como na análise dos momentos específicos M2, M4, M6 e M7 ($p=0,20;0,07;0,15$ e $0,12$, respectivamente) (Figura 2).

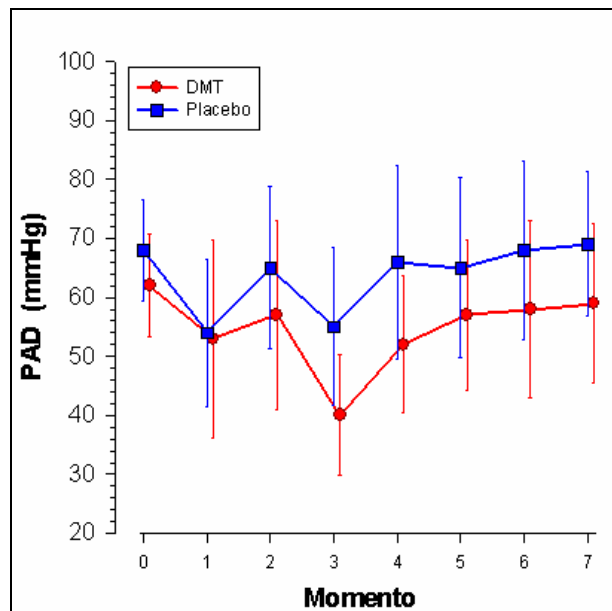


Figura 2 - Médias da Pressão Arterial Diastólica (PAD) no grupo da Dexmedetomidina (DMD) e no grupo Placebo.

Frequência Cardíaca: Os valores médios da frequência cardíaca foram superiores no grupo placebo ($p=0,001$; ANOVA), nos diferentes momentos M2, M4, M6 e M7 quando comparado ao grupo dexmedetomidina ($p<0,01$, nos quatro momentos) (Figura 3).

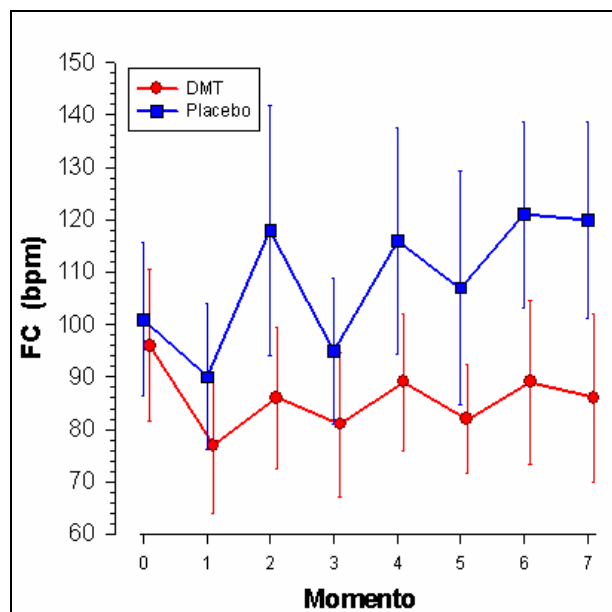


Figura 3- Médias da Frequência Cardíaca (FC) no grupo da Dexmedetomidina (DMT) e no grupo Placebo.

Na comparação dos momentos de maior estímulo (M2, M4, M6 e M7) em relação aos níveis considerados basais (M0), dentro do próprio grupo, observamos que:

Pressão Arterial Sistólica: Quando comparada aos valores basais (M0) foram observadas reduções significativas nos valores da pressão arterial sistólica no grupo da dexmedetomidina, nos momentos M2 e M4 ($p=0,01$ e $<0,01$, respectivamente); e diferenças não significativas nos M6 e M7.

No entanto, o grupo placebo revelou aumento significativo em M6 e M7 da pressão arterial sistólica, quando comparados com os níveis basais ($p=0,04$ e $0,03$, respectivamente), enquanto nos M2 e M4 não houve diferença significativa ($p=0,71$ e $0,60$, respectivamente).

Pressão Arterial Diastólica: Nos dois grupos, dexmedetomidina e placebo, não foram observadas diferenças significativas, quando a pressão arterial diastólica foi comparada nos diferentes momentos (M2, M4, M6 e M7) aos níveis basais ($p=0,35$; $0,06$; $0,48$ e $0,46$, respectivamente, no grupo da dexmedetomidina; e, $p=0,50$; $0,75$; $0,98$ e $0,76$, no grupo placebo).

Freqüência Cardíaca: No grupo da dexmedetomidina não foram observados aumentos significativos na freqüência cardíaca nos três primeiros momentos avaliados (M2, M4 e M6) em relação aos níveis basais ($p=0,07$; $0,18$ e $0,15$, respectivamente). Havendo, entretanto, diminuição significativa na freqüência cardíaca no momento M7 ($p=0,01$), quando comparada aos níveis basais.

O grupo placebo, no entanto, apresentou aumento na frequência cardíaca em todos os quatro momentos analisados (M2, M4, M6 e M7), quando comparada aos níveis basais ($p < 0,01$; $= 0,03$; $< 0,01$ e $< 0,01$, respectivamente).

A adição de fentanil como coadjuvante ao isoflurano na anestesia geral durante o transoperatório foi de $2,6 \pm 1,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ no grupo placebo e $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ no grupo dexmedetomidina ($p = 0,053$).

Quanto às intercorrências, observamos que um paciente no grupo da dexmedetomidina apresentou queda da frequência cardíaca abaixo dos 30% estabelecidos para administração de atropina ao término da infusão de $1 \mu\text{g}/\text{Kg}$ em 10 minutos da droga. A bradicardia foi tratada antes da conclusão da indução anestésica padrão e a resposta terapêutica imediata.

Outros dois pacientes do grupo dexmedetomidina apresentaram queda da pressão arterial sistólica abaixo dos 30% estabelecidos para intervenção. O primeiro recuperando níveis pressóricos com infusão de soro fisiológico em uma vez as necessidades basais, em 2 minutos; o segundo, com administração de soro fisiológico e diminuição da concentração de isoflurano para 0,5% até recuperação para níveis pressóricos acima do estabelecido.

No grupo placebo, dois pacientes apresentaram agitação à inalação do sevoflurano; um paciente apresentou reação à entubação traqueal e outro paciente reagiu com movimentação na sutura da incisão da parede abdominal, anterior à interrupção da inalação do isoflurano.

DISCUSSÃO

Neste estudo clínico em que a dexmedetomidina foi comparada ao placebo, como coadjuvante ao isoflurano na anestesia de crianças que se submeteram a apendicectomia por técnica videolaparoscópica, demonstramos que: a) houve maior estabilidade hemodinâmica aos estímulos nociceptivos no grupo que utilizou a dexmedetomidina em relação ao grupo controle; b) as alterações na resposta hemodinâmica se deveram mais intensamente às variações na frequência cardíaca, durante estes estímulos; c) a medida da pressão arterial diastólica não apresentou alterações, nem entre os grupos nem em relação aos parâmetros basais de cada grupo; d) a necessidade de doses adicionais de fentanil para manter parâmetros hemodinâmicos estáveis, no trans-operatório, não foi diferente entre os dois grupos; e, e) o volume de hidratação pré-operatório administrado em ambos os grupos foi inferior às necessidades basais preconizadas.^{14,15}

A monitorização das alterações na pressão arterial e frequência cardíaca são os parâmetros habitualmente utilizados no dia-a-dia dos anestesistas para avaliação do adequado bloqueio da resposta ao estímulo cirúrgico.^{17,18} A supressão da resposta hemodinâmica aos estímulos nociceptivos, com concomitante diminuição da liberação hormonal, constitui um dos objetivos perseguidos para obtenção do “estado anestésico” adequado.¹⁹

Em nosso estudo observamos que os aumentos na pressão arterial sistólica e frequência cardíaca foram menores, com o uso da dexmedetomidina, tanto durante a intubação traqueal, coincidindo com estudos realizados em adultos,^{6,8} quanto na estimulação cirúrgica da parede abdominal durante a colocação dos trocateres laparoscópicos. No entanto, é interessante ressaltar que as maiores diferenças foram relacionadas à frequência cardíaca: enquanto no grupo placebo a frequência cardíaca apresentou um importante aumento, manteve-se em níveis inferiores ao basal no grupo da dexmedetomidina.

A dexmedetomidina é descrita como tendo ação sedativa, analgésica e simpaticolítica.^{2,3,4} Doses plasmáticas de 1,2 ng/ml, próximas às atingidas com a infusão de 0,7µg/Kg/h, levam à diminuição dos níveis de noradrenalina em até 50%.²⁰ Níveis estes que se mantêm baixos mesmo em presença de estímulos nociceptivos.²⁰ Portanto, acreditamos que o controle sobre a frequência cardíaca evidenciada em nosso estudo, durante a realização dos estímulos se deve, predominantemente, pela ação bloqueadora simpática acrescida de aumento na ativação vagal exercida pela dexmedetomidina.^{4,5}

A pressão arterial sistólica, ao contrário da frequência cardíaca, se manteve estável no grupo controle, durante as manobras de entubação e colocação do trocater umbilical, com valores semelhantes aos basais. Este achado, poderia ter sido influenciado, também, pelo efeito hipotensor do propofol²¹ utilizado na indução anestésica pois, nos demais estímulos, o

comportamento foi diferente e as variações entre os grupos alcançaram valores mais elevados.

A utilização da dexmedetomidina não ocasionou diferença na pressão arterial diastólica, entre os grupos. Em outros estudos,²² no entanto, foi observado aumento significativo nos valores encontrados, principalmente quando doses de 0,6% de isoflurano foram empregadas.²² Este efeito, atribuído ao aumento na resistência vascular periférica ocasionada pela liberação de catecolaminas pelo estímulo nociceptivo seria bloqueado com a infusão da dexmedetomidina.²²

Em nosso estudo, a infusão de 0,5 µg/kg/h de dexmedetomidina como coadjuvante do isoflurano a 1,2% proporcionou o controle dos parâmetros hemodinâmicos aos estímulos em valores inferiores ou semelhantes aos basais, evidenciando controle adequado do estímulo simpático nas doses empregadas. No entanto, a necessidade de doses complementares de fentanil no transoperatório, não foram diferentes entre os dois grupos para manutenção dos parâmetros hemodinâmicos dentro dos valores pré-definidos, quando utilizamos isoflurano em concentrações constante de 1 MAC (Concentração Alveolar Mínima).

A Concentração Alveolar Mínima é definida como a mínima concentração alveolar de um agente anestésico inalatório capaz de bloquear a movimentação em 50% dos pacientes submetidos ao estímulo nociceptivo.¹⁷ Alguns estudos têm referido uma redução importante no MAC do isoflurano,

com diminuição no seu consumo, quando associado à infusão contínua de dexmedetomidina, atingindo concentrações plasmáticas de 0,3 e 0,6ng/ml.⁷

É importante considerar, no entanto, que a analgesia inadequada não é o único fator a influenciar nos parâmetros hemodinâmicos durante procedimento laparoscópico. O aumento da pressão abdominal durante a laparoscopia, mantida automaticamente em 10mmHg por insuflação com CO₂, acarreta aumento da resistência vascular periférica e diminuição do volume de ejeção^{23,24,25} Neste caso, a elevação da pressão arterial sistólica e frequência cardíaca reflexa, não seria corrigida com o aumento das doses de opióide. Apesar de não ter sido realizado cálculo amostral para esta variável acreditamos que o aumento no número de pacientes poderia fornecer maiores esclarecimentos para adequada avaliação.

Um achado ocasional, que merece especial atenção refere-se a hidratação pré-operatória realizada com um volume inferior às necessidades basais recomendadas, 75ml/m²/h.^{14,15} Acrescido a este dado, o fato que os pacientes com processo abdominal têm maior perda hídrica por íleo, vômitos e febre.²⁶ No entanto, apenas dois pacientes com o uso da dexmedetomidina apresentaram quedas na pressão arterial, no transoperatório, necessitando hidratação complementar. A explicação pode ser baseada no fato de serem incluídos, apenas, pacientes classificados em bom estado físico, ASA I e II,¹⁷ sem perda hídrica importante e com volemia preservada.²⁶ Crianças hipovolêmicas podem acentuar sua hipovolemia pela vasodilatação ocasionada

pela anestesia.²⁶ Estas crianças requerem menos anestesia, maior volume intravascular, ou ambos para manter débito cardíaco adequado.²⁶ Aceita-se que perdas volêmicas superiores a 20% seriam necessárias para ocasionar taquicardia sinusal e queda na pressão arterial.^{27,28}

Apesar de serem utilizados na clínica diária, os parâmetros hemodinâmicos não são considerados a melhor forma de avaliar a profundidade anestésica. Uma de suas maiores limitações é quando drogas com ação hemodinâmica são estudadas.^{18,19}

Atualmente, a monitorização da profundidade anestésica pode ser realizada em sala de cirurgia pelo uso de equipamentos capazes de identificar a atividade das ondas cerebrais do EEG e transformá-las em derivadas microprocessadas.^{29,30,31} Um destes equipamentos, em uso clínico, usa sinais da região frontal, digitalizados e filtrados dando origem ao Índice Bispectral – BIS.²⁹ BIS é uma escala numérica decrescente na qual o número 100 representa o paciente acordado e 0 um EEG com completo silêncio elétrico.²⁹ Valores do BIS entre 40 e 65 têm sido recomendados durante anestesia geral.³⁰ A monitorização do grau de hipnose em crianças maiores de um ano tem se mostrado inversamente proporcional à comparação entre a concentração expirada de isoflurano (Etiso) e o valor do BIS (Índice Bispectral),³² relação idêntica qualitativa e quantitativamente à encontrada em adultos³² e crianças recebendo sevoflurano.³² Este monitor, idealizado para uso em adultos, vem sendo aceito para utilização em crianças maiores de um ano.^{32,33}

A inalação de isoflurano em concentração expirada de 1,1%, acrescida de óxido nitroso foi correlacionada com BIS de 40 em crianças submetidas a cateterismo cardíaco, portanto para procedimento de pequeno estímulo nociceptivo.³⁴ Voluntários sedados com doses de 0,2 e 0,6µg/Kg/h de dexmedetomidina tiveram os valores do BIS diminuídos em 31% e 36%; mas quando estimulados, verbal ou fisicamente, os índices retornaram aos níveis basais.³⁵ No nosso estudo, utilizando a associação das duas drogas com Etiso 1,2%, os pacientes não demonstraram sinais clínicos de superficialidade anestésica, exceto em dois casos do grupo controle. Apesar de não acreditarmos na hipótese de anestesia superficial, esta não pode ser descartada, principalmente durante os maiores estímulos cirúrgicos, mesmo no grupo da dexmedetomidina.

Poderíamos ter utilizado doses menores de propofol, com menor influência na pressão arterial e frequência cardíaca durante a indução anestésica, caso dispuséssemos de monitorização através do BIS. Tem sido verificado que a administração de clonidina, protótipo dos α_2 -agonistas diminui em 20% a necessidade de propofol para manutenção do BIS em níveis adequados, no transoperatório de adultos.³⁶

A utilização do propofol em doses próximas às normalmente utilizadas na indução anestésica,³⁷ foram motivadas pela preocupação de níveis anestésicos superficiais durante as manobras de entubação, principalmente nos pacientes do grupo controle. Do mesmo modo, o fentanil utilizado na indução

anestésica, apesar de inferior à dosagem recomendada para proteção aos estímulos nociceptivos³⁸ foi utilizada como complemento ao propofol na indução anestésica.

Uma das limitações de nosso estudo foi o fato de não utilizarmos um equipamento específico para monitorização do grau de anestesia (BIS), assim como sua possível correlação com o controle das alterações hemodinâmicas provocadas pelos estímulos nociceptivos. Outra possível crítica, se refere às doses de propofol utilizadas na indução anestésica que poderiam ser consideradas um viés na avaliação das alterações hemodinâmicas avaliadas na intubação traqueal. Do mesmo modo, a presença de outros fatores, além da analgesia inapropriada, interferindo nos parâmetros hemodinâmicos transoperatórios, poderiam levar ao uso inadequado de fentanil.

Os estudos clínicos envolvendo a dexmedetomidina em crianças estão limitados à sedação para realização de estudo de ressonância magnética³⁴ e como pré-anestésico para diminuição da incidência de agitação pelo sevoflurano.³⁹ Os demais achados na literatura se resumem a relatos de caso, tanto durante o transoperatório¹⁰ quanto em UTI no auxílio para ventilação assistida¹¹ e reversão da dependência aos opióides.¹² Este parece ser o primeiro estudo duplo cego que mede o uso da dexmedetomidina em pacientes pediátricos cirúrgicos, em nosso meio.

Nesse estudo demonstramos que uma dose inicial de dexmedetomidina 1µg/kg seguida da dose de manutenção de 0,5µg/Kg/h, como coadjuvante a

anestesia inalatória ao isoflurano, em crianças submetidas à cirurgia videolaparoscópica para apendicectomia, manteve tanto a frequência cardíaca quanto a pressão arterial estáveis, incluindo os momentos de maior estímulo cirúrgico. Por outro lado, os efeitos hemodinâmicos de diminuição na frequência cardíaca e pressão arterial, grande preocupação dos autores, não se mostraram clinicamente relevantes mesmo que os pacientes tenham recebido um volume de hidratação aquém do recomendado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tobias JD. Anaesthesia for minimally invasive surgery in children. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2002; 16: 115-30
 2. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-9
 3. Scholz J, Tonner P. α_2 -adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 437-42
 4. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists; their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146-65
 5. Kagawa K, Mammoto T, Hayashi Y, Kamibayashi T, Mashimo T, Yoshiya I. The effects of imidazoline receptors and α_2 -adrenoceptors on the anesthetic requirement (MAC) for halothane in rats. *Anesthesiology* 1997; 87: 963-7
 6. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; 75: 940-6
 7. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86: 1055-60
 8. Scheinin B, Lindgren L, Randell T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126-131
-

-
9. Serling S, Dexmedetomidina in pediatric: controlled studies needed. Paediatr Anesth 2004; 14: 532
 10. Ard J, Doyle W, Bekker . Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. J Neurosurg Anesthesiol 2003; 15: 263-6
 11. Tobias JD, Berkenbosch JW. Inicial experience with dexmedetomidine in paediatric-aged patients. Paediatric Anaesthesia 2002; 12:171-5
 12. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Additional experience with dexmedetomidine in pediatric patients. South Med J 2003; 93:871-5
 13. Tan LH, Hwang NC. The effect of mixing lidocaine with propofol on the dose of propofol required for induction of anesthesia. Anesth Analg 2003;97: 461-4
 14. Siker D. Pediatric fluids, eletrolytes and nutrition. In: George A Gregory. Pediatric Anesthesia. 3th ed. USA: Churchill Livingstone; 1994.p. 83-117
 15. Bruno F, Santana JCB, Lago P, et al. Distúrbios hidroeletrolíticos na criança. In: Piva JP, Garcia PCR. Piva & Celiny Medicina Intensiva em Pediatria. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.317-33
 16. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple testes of significance. Biometrika. 1988; 75 :800 -2
 17. Stanski D. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD. Anesthesia.4th ed. USA.: Churchill Livingstone; 1994.p.1127-59
 18. Kaul HL, Bharti N. Monitoring depth of anaesthesia. Indian J Anaesth. 2002; 46: 323-32
 19. Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical ou impractical construct? Brit J Anaesth 1987; 59: 1341-5
-

-
20. Ebert TJ, Hall JE, Barney JÁ, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000. 93; 382-94
 21. Hannallah RS, Baker SB, Casey W, McGill WA, Broadman LM, Norden JM. Propofol: Effective dose and induction characteristics in unpremedicated children. *Anesthesiology* 1991; 74: 217-9
 22. Khan ZP; Munday IT; Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers.1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Brit J Anaesth* 1999; 83: 372-80
 23. Gueugniaud PY, Abisseror M, Moussa M, Godard J, Foussat C, Petit P, Dodat H. The hemodynamic effects of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery in healthy infants; assessment by continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler. *Anesth Analg* 1998; 86: 290-3
 24. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993; 76: 1067-71
 25. Wedgewood J, Doyle E. Anaesthesia and laparoscopic surgery in children. *Paed Anaesth* 2001; 11:391-9
 26. Holl JW. Anesthesia for abdominal surgery. In: George A Gregory. *Pediatric Anesthesia*. 3th ed. USA: Churchill Livingstone;1994.p 637-708
 27. Cabral AS, Bouzas LF, Bruno F, Piva JP, Garcia PCR. Trauma. In: Piva & Celiny *Medicina Intensiva em Pediatria*. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.563-79
-

-
28. Aladangady N, Aitchison TC, Beckett C, et al. Is it possible to predict the blood volume of a sick preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed.2004; 89: F 344-7
 29. Vianna PTG. Monitor de profundidade da hipnose. A eletroencefalografia bispectral. *Rev Bras Anest* 2001; 51: 418-25
 30. Morimoto Y, Hagihira S, Koizumi Y, Ishida K, Matsumoto M, Sakabe T. The relationship between Bispectral Index and eletroencephalographic parameters during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 1336-40
 31. Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefarim. Relationship between Bispectral Index, eletroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Brit J Anaesth* 2005; 94: 492-5
 32. Whyte SD, Booker PD. Bispectral Index during isoflurane anesthesia in pediatric patients. *Anesth Analg* 2004; 98: 1644-9
 33. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 2000; 90: 872-77
 34. Koroglu A, Demirbilek S, Teksan H, Sagir O, But AK, Ersoy MO. Sedative, haemodynamic and respiratory effects on dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results. *Br J Anaesth* 2005; 94: 821-4
 35. Hall JE, Uhrich TD, Toni D, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusion. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705
-

- 36.**Fehr SB, Zalunardo MP, Seifert B, Rentsch KM, Rohling RG, Pasch T, Spahn DR. Clonidine decrease propofol requirements during anaesthesia: effects on bispectral index. *Br J Anaesth* 2001; 86: 627-32
- 37.**Gurses E, Sungurtekin H, Tomatir E, Dogan H. Assessing propofol induction of anesthesia dose using bispectral index analysis. *Anesth Analg* 2004; 98: 128-31
- 38.**Nunes RR, Cavalcante SL; Ibiapina RCS; Lopes KCM. *Rev. Bras. Anesthesiol* 2000; 50: 1-7
- 39.**Ibacache M, Muñoz HR, Brandes V. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004; 98: 60-3
-

CAPÍTULO IV

1 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo, no qual a dexmedetomidina foi utilizada como coadjuvante ao isoflurano inalatório, em crianças submetidas à apendicectomia por técnica videolaparoscópica, nos permitem concluir que:

1. A dexmedetomidina, parece bloquear a resposta hemodinâmica às manobras de intubação traqueal.
 2. A dexmedetomidina, como droga coadjuvante ao isoflurano, parece bloquear a resposta hemodinâmica aos estímulos cirúrgicos.
 3. A dexmedetomidina, como droga coadjuvante ao isoflurano, não interferiu na necessidade de doses complementares de fentanil para manutenção de parâmetros hemodinâmicos estáveis, no transoperatório.
-

2 ANEXOS

Anexo 1-TERMO DE CONSENTIMENTO PARA A PESQUISA**Dexmedetomidina em crianças submetidas à cirurgia video-laparoscópica de abdome inferior**

Eu _____ fui informado que neste hospital está sendo realizada uma pesquisa em crianças que farão cirurgia do abdome por videolaparoscopia. Fui informado que existem várias opções de anestesia para este procedimento e que a administração concomitante de droga em infusão contínua às drogas inalatórias têm grandes vantagens quando comparada à administração endovenosa intermitente. Várias drogas têm sido utilizadas com esta finalidade. Esta pesquisa está utilizando a administração contínua da DEXMEDETOMIDINA em comparação à medicação endovenosa intermitente quando associada às drogas inalatórias. Os médicos participantes da pesquisa me disseram que este medicamento tem poucos casos descritos de utilização em crianças, mas a utilização de similar de mesmo grupo farmacológico, já vem sendo amplamente utilizado em pediatria sem efeitos indesejados significativos. Me afirmaram que não será coletado nenhum exame extra, apenas para documentar ou para fins desta pesquisa. Me foi garantido que a qualquer momento poderei solicitar novos esclarecimentos ou retirar meu filho ou dependente deste estudo e que esta atitude não ocasionará nenhum prejuízo ou mudança no tratamento e nos cuidados médicos recebidos. Por outro lado, qualquer possível complicação atribuída ao estudo será plenamente atendida e de responsabilidade dos pesquisadores e da instituição onde se realiza a presente pesquisa. Me foi garantido ainda que os resultados desta pesquisa serão apresentados em blocos, de forma a impossibilitar a identificação dos indivíduos participantes ou a divulgação de dados que comprometam a confiabilidade.

Sei que caso tenha novas perguntas sobre o presente estudo posso chamar a Dra. Maria Cristina Smania pelo telefone 33367734 ou 33205000, ramal 2076; e, se persistir ainda com alguma dúvida, posso entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa no telefone 33203000, ramal 3345.

Declaro que recebi cópia do presente documento.

Porto Alegre, _____ de _____ de 200__.

Assinatura do responsável

() pai () mãe () outro familiar, com comprovação de responsável

Assinatura do pesquisador

Anexo 2 – Protocolo de Pesquisa - Frente

Anexo 2 – Protocolo de Pesquisa - Verso

Anexo 3 - PLANILHA PARA CONTROLE DA ENFERMEIRA:

randomização Bloco n°__

| Cirurgia/ Nºpaciente | Cirurgia/ Nºpaciente | Cirurgia/ Nºpaciente | Cirurgia/ Nºpaciente |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| R1D | R1P | R1D | R1P |
| R1D | R1P | R1D | R1P |
| R1D | R1P | R1D | R1P |
| R1D | R1P | R1D | R1P |
| R1D | R1P | R1D | R1P |

3 APÊNDICES

Apêndice 1 - Dados Demográficos: Dexmedetomida (DMD) e Placebo

| DMD | Idade | Peso | Sexo | | PLACEBO | Idade | Peso | Sexo |
|------------|--------------|-------------|-------------|--|----------------|--------------|-------------|-------------|
| 1 | 10 | 40 | F | | 1 | 12 | 57 | F |
| 2 | 11 | 25 | M | | 2 | 12 | 60 | M |
| 3 | 10 | 27 | F | | 3 | 5 | 20 | M |
| 4 | 11 | 38 | M | | 4 | 12 | 53 | M |
| 5 | 9 | 58 | M | | 5 | 9 | 23 | M |
| 6 | 11 | 58 | M | | 6 | 9 | 23 | M |
| 7 | 7 | 22 | F | | 7 | 9 | 27 | F |
| 8 | 9 | 32 | M | | 8 | 7 | 35 | M |
| 9 | 11 | 47 | M | | 9 | 8 | 35 | F |
| 10 | 7 | 30 | M | | 10 | 9 | 54 | M |
| 11 | 10 | 33 | M | | 11 | 8 | 32 | M |
| 12 | 7 | 30 | M | | 12 | 9 | 40 | M |
| 13 | 8 | 41 | M | | 13 | 10 | 45 | M |

Apêndice 2 - Consumo de Fentanil e Isoflurano no Transoperatório

| DMD | Fentanil(μ g) | Isoflurano(ml) | Tempo(min) | PLACEBO | Fentanil(μ g) | Isoflurano(ml) | Tempo(min) |
|-----|--------------------|----------------|------------|---------|--------------------|----------------|------------|
| 1 | 1,5 | 5,5 | 120 | 1 | 1,5 | 15,42 | 70 |
| 2 | 1,5 | 13,1 | 73 | 2 | 1,5 | 17,6 | 75 |
| 3 | 2,5 | 9,3 | 110 | 3 | 3,5 | 17 | 95 |
| 4 | 1,5 | 10,3 | 93 | 4 | 2,5 | 20 | 75 |
| 5 | 2,5 | 13,6 | 53 | 5 | 2,5 | 15,3 | 102 |
| 6 | 2,5 | 14,9 | 145 | 6 | 2,5 | 15,4 | 78 |
| 7 | 1,5 | 13,27 | 113 | 7 | 1,5 | 12,6 | 95 |
| 8 | 2,5 | 14,7 | 90 | 8 | 1,5 | 16 | 86 |
| 9 | 2,5 | 15,5 | 85 | 9 | 1,5 | 16 | 68 |
| 10 | 1,5 | 7,11 | 134 | 10 | 4,5 | 15 | 115 |
| 11 | 1,5 | 14,9 | 133 | 11 | 2,5 | 5,8 | 65 |
| 12 | 1,5 | 15,2 | 79 | 12 | 3,5 | 14 | 85 |
| 13 | 1,5 | 15,8 | 91 | 13 | 4,5 | 14,5 | 83 |

Apêndice 3 – Dados Coletados: Grupo Dexmedetomidinas e Grupo Placebo

| Placebo | Jejum h | Hidratação Pré-op | H trans-op | Analgésico | Vômitos |
|---------|---------|-------------------|------------|------------|---------|
| 1 | 9 | 450 | 600 | S-DIP | N |
| 2 | 11 | 600 | 400 | S-DIP | S |
| 3 | 20 | 930 | 500 | N | S |
| 4 | 11 | 500 | 500 | N | N |
| 5 | 20 | 1260 | 500 | S-DIP | N |
| 6 | 23 | 400 | 400 | N | S |
| 7 | 30 | 1900 | 400 | N | S |
| 8 | 15 | 500 | 150 | N | N |
| 9 | 15 | 450 | 200 | N | N |
| 10 | 23 | 650 | 850 | N | N |
| 11 | 24 | 1050 | 500 | N | N |
| 12 | 22 | 350 | 400 | S-DIP | S |
| 13 | 9 | 100 | 350 | N | N |

| DMD | Jejum h | Hidratação P | H trans-op | Analgésico | Vômitos |
|-----|---------|--------------|------------|------------|---------|
| 1 | 14 | 400 | 450 | S-DIP | N |
| 2 | 7 | 150 | 500 | N | N |
| 3 | 12 | 1158 | 350 | N | S |
| 4 | 10 | 450 | 600 | S-DIP | S |
| 5 | 9 | 250 | 350 | N | N |
| 6 | 7 | 100 | 700 | N | N |
| 7 | 15 | 700 | 230 | N | N |
| 8 | 6 | 150 | 600 | N | S |
| 9 | 6 | 180 | 400 | N | S |
| 10 | 18 | 200 | 350 | N | N |
| 11 | 10 | 250 | 600 | N | N |
| 12 | 26 | 1935 | 500 | S-DIP | N |
| 13 | 19 | 1500 | 700 | N | N |

H: Hidratação (ml); Hidratação transoperatória (ml)

DIP: Dipirona; S: Sim; N: Não

Apêndice 4 – Dados Hemodinâmicos Coletados nos Diferentes Momentos

Apêndice 5 – Tabela Fármacos

| Peso(kg) | Propofol | Atracurio* | 1/3 Atrac. | Droga IV R** | Droga IV C*** | Prostigm(mg) |
|----------|----------|------------|------------|--------------|---------------|--------------|
| 10 | 2ml | 2ml | 0,66ml | 5ml/30µgmin | 2,5ml/h | 0,2 |
| 11 | 2,2 | 2,2 | 0,7 | 6ml/36µgmin | 2,5 | 0,2 |
| 12 | 2,4 | 2,4 | 0,8 | 6ml/36µgmin | 3,0 | 0,25 |
| 13 | 2,6 | 2,6 | 0,8 | 7ml/ 42' | 3,0 | 0,26 |
| 14 | 2,8 | 2,8 | 0,9 | 7ml/ 42' | 3,5 | 0,28 |
| 15 | 3,0 | 3,0 | 1,0 | 8ml/ 48' | 3,5 | 0,3 |
| 16 | 3,2 | 3,2 | 1,0 | 8ml/ 48' | 4,0 | 0,3 |
| 17 | 3,4 | 3,4 | 1,0 | 9ml/ 54' | 4,0 | 0,3 |
| 18 | 3,6 | 3,6 | 1,2 | 9ml/54' | 4,5 | 0,36 |
| 19 | 3,8 | 3,8 | 1,25 | 10ml/ 60' | 4,5 | 0,38 |
| 20 | 4,0 | 4,0 | 1,3 | 10ml/ 60' | 5,0 | 0,4 |
| 21 | 4,2 | 4,2 | 1,4 | 11ml/ 66' | 5,0 | 0,4 |
| 22 | 4,4 | 4,4 | 1,5 | 11ml/ 66' | 5,5 | 0,44 |
| 23 | 4,6 | 4,6 | 1,5 | 12ml/ 72' | 5,5 | 0,46 |
| 24 | 4,8 | 4,8 | 1,6 | 12ml/ 72' | 6,0 | 0,48 |
| 25 | 5,0 | 5,0 | 1,6 | 13ml/ 78' | 6,0 | 0,5 |
| 26 | 5,2 | 5,2 | 1,7 | 13ml/ 78' | 6,5 | 0,5 |
| 27 | 5,4 | 5,4 | 1,8 | 14ml/ 84' | 6,5 | 0,5 |
| 28 | 5,6 | 5,6 | 1,8 | 14ml/ 84' | 7,0 | 0,56 |
| 29 | 5,8 | 5,8 | 2,0 | 15ml/ 90' | 7,0 | 0,58 |
| 30 | 6,0 | 6,0 | 2,0 | 15ml/ 90' | 7,5 | 0,6 |
| 31 | 6,2 | 6,2 | 2,0 | 16ml/ 96' | 7,5 | 0,62 |
| 32 | 6,4 | 6,4 | 2,0 | 16ml/ 96' | 8,0 | 0,64 |
| 33 | 6,6 | 6,6 | 2,2 | 17ml/ 102' | 8,0 | 0,66 |
| 34 | 6,8 | 6,8 | 2,2 | 17ml/ 102' | 8,5 | 0,68 |
| 35 | 7,0 | 7,0 | 2,3 | 18ml/ 108' | 8,5 | 0,7 |
| 36 | 7,2 | 7,2 | 2,4 | 18ml/ 108' | 9,0 | 0,7 |
| 37 | 7,4 | 7,4 | 2,5 | 19ml/ 114' | 9,0 | 0,75 |
| 38 | 7,6 | 7,6 | 2,5 | 19ml/ 114' | 9,5 | 0,75 |
| 39 | 7,8 | 7,8 | 2,6 | 20ml/ 120' | 9,5 | 0,78 |
| 40 | 8,0 | 8,0 | 2,6 | 20ml/ 120' | 10,0 | 0,8 |
| 41 | 8,2 | 8,2 | 2,7 | 21ml/ 126' | 10,0 | 0,8 |
| 42 | 8,4 | 8,4 | 2,8 | 21ml/ 126' | 10,5 | 0,84 |
| 43 | 8,6 | 8,6 | 2,8 | 22ml/ 132' | 10,5 | 0,86 |
| 44 | 8,8 | 8,8 | 3,0 | 22ml/ 132' | 11,0 | 0,88 |
| 45 | 9,0 | 9,0 | 3,0 | 23ml/ 138' | 11,0 | 0,9 |
| 46 | 9,2 | 9,2 | 3,0 | 23ml/ 138' | 11,5 | 0,9 |
| 47 | 9,4 | 9,4 | 3,0 | 24ml/144' | 11,5 | 0,9 |
| 48 | 9,6 | 9,6 | 3,2 | 24ml/ 144' | 12,0 | 0,96 |
| 49 | 9,8 | 9,8 | 3,2 | 25ml/ 150' | 12,0 | 1,0 |
| 50 | 10,0 | 10,0 | 3,3 | 25ml/ 150' | 12,5 | 1,0 |
| 51 | 10,2 | 10,0 | 3,3 | 26ml/ 156' | 12,5 | 1,0 |
| 52 | 10,4 | 10,4 | 3,5 | 26ml/ 156' | 13,0 | 1,0 |
| 53 | 10,6 | 10,6 | 3,5 | 27ml/ 162' | 13,0 | 1,0 |
| 54 | 10,8 | 10,8 | 3,6 | 27ml/ 162' | 13,5 | 1,0 |
| 55 | 11,0 | 11,0 | 3,6 | 28ml/ 168' | 13,5 | 1,0 |
| 56 | 11,2 | 11,2 | 3,7 | 28ml/ 168' | 14,0 | 1,0 |
| 57 | 11,4 | 11,4 | 3,8 | 29ml/ 174' | 14,0 | 1,0 |
| 58 | 11,6 | 11,6 | 3,8 | 29ml/ 174' | 14,5 | 1,0 |
| 59 | 11,8 | 11,8 | 4,0 | 30ml/ 180' | 14,5 | 1,2 |
| 60 | 12,0 | 12,0 | 4,0 | 30ml/ 180' | 15,0 | 1,2 |
| 61 | 12,2 | 12,2 | 4,0 | 31ml/ 186' | 15,0 | 1,2 |
| 62 | 12,4 | 12,4 | 4,0 | 31ml/ 186' | 15,5 | 1,25 |
| 63 | 12,6 | 12,6 | 4,3 | 32ml/ 196' | 15,5 | 1,25 |
| 64 | 12,8 | 12,8 | 4,2 | 32ml/ 196' | 16,0 | 1,3 |
| 65 | 13,0 | 13,0 | 4,3 | 33ml/ 198' | 16,0 | 1,3 |
| 66 | 13,2 | 13,2 | 4,4 | 33ml/ 198' | 16,5 | 1,3 |
| 67 | 13,4 | 13,4 | 4,5 | 34ml/ 204' | 16,5 | 1,3 |
| 68 | 13,6 | 13,6 | 4,5 | 34ml/ 204' | 17,0 | 1,4 |
| 69 | 13,8 | 13,8 | 4,6 | 35ml/ 210' | 17,0 | 1,4 |
| 70 | 14,0 | 14,0 | 4,6 | 35ml/ 210' | 17,5 | 1,4 |

* 2,5 mg/ml; ** Droga IVR = Droga IV em infusão rápida = dose indução;

*** Droga IVC = Droga IV em infusão contínua = manutenção

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)