

PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS

THAIS FONTANEZI MACIEL

**Avaliação do grau de satisfação da sedação em pacientes pediátricos com solução oral de
Cetamina e Clonidina em procedimentos não dolorosos do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP**

Ribeirão Preto – SP

2019

PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS

THAIS FONTANEZI MACIEL

**Avaliação do grau de satisfação da sedação em pacientes pediátricos com solução oral de
Cetamina e Clonidina em procedimentos não dolorosos do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP**

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP, elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/ Divisão de Assistência Farmacêutica

Área: Farmácia Hospitalar

Orientadores: Prof. Dr. Fábio Carmona

Ms. Márcia Regina Medeiros Malfará

Supervisor(a) Titular: Laura Martins Valdevite Pereira

Ribeirão Preto – SP

2019

Lista de Tabelas

Tabela 1. Distribuição da randomização dos grupos por concentração e posologia das soluções orais.....	12
Tabela 2. Resultados de tempo para início da sedação e da duração total da sedação para os pacientes do Grupo Padrão	15
Tabela 3. Resultados de tempo para início da sedação e da duração total da sedação para os pacientes do Grupo Clo	16
Tabela 4. Resultados de tempo para início da sedação e da duração total da sedação para os pacientes do Grupo Clo + Ce.....	17
Tabela 5. Resultados de tempo para início da sedação e da duração total da sedação para os pacientes do Grupo Ce + Mi.....	18

Lista de Ilustrações

- Gráfico 1.** Tempos para início da sedação e da duração total da sedação para os Grupos Clo, Clo + Ce, Ce + Mi e Padrão 19
- Gráfico 2.** Avaliação do grau da satisfação da sedação pelo médico para os Grupos Clo, Clo + Ce, Ce + Mi e Padrão 19
- Gráfico 3.** Avaliação do grau da satisfação da sedação pelos pais e/ou responsáveis para os Grupos Clo, Clo + Ce, Ce + Mi e Padrão 20

Sumário

RESUMO	6
1. INTRODUÇÃO.....	7
1.1. Fármacos utilizados em procedimentos não dolorosos.....	7
1.2. Clonidina.....	8
1.3. Cetamina	8
1.3. Cetamina + Midazolam.....	10
2. OBJETIVOS	11
2.1. Objetivo Geral.....	11
2.2. Objetivos Específicos	11
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	12
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
5. CONCLUSÃO.....	22
6. REFERÊNCIAS	23
ANEXO 1	25
ANEXO 2	27
ANEXO 3	27

RESUMO

Sedação e analgesia envolvem o uso de medicamentos sedativos e/ou analgésicos com a finalidade de aliviar a dor e a ansiedade, diminuir a movimentação espontânea e induzir o sono de pacientes submetidos a procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Os principais fármacos utilizados para sedação pediátrica em procedimentos não dolorosos são os benzodiazepínicos, barbitúricos e Hidrato de Cloral. O Hidrato de Cloral era o medicamento de escolha no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, porém, devido ao seu uso ter sido proibido pela Anvisa, foi substituído pelo Midazolam solução oral. Visto que este medicamento apresenta baixa efetividade, este estudo propôs a utilização de Cetamina e Clonidina por via oral para a realização dos procedimentos de ressonância nuclear magnética e ecocardiograma. Foram comparados o grau de satisfação pelos médicos e também pelos pais e/ou responsáveis pela criança, além dos tempos necessários para o início da sedação e da duração da sedação. Os melhores resultados obtidos foram para a solução de Cetamina + Clonidina, a qual apresentou a maior eficácia e melhor satisfação, porém a solução de Clonidina isolada também foi muito eficaz para crianças menores de 4 anos, tendo apresentado o menor tempo de início de sedação dentre todas. Portanto, essas soluções apresentam potencial para serem padronizadas para o uso em sedação pediátrica nos procedimentos não dolorosos.

Palavras-chave: sedação, pediatria, ressonância nuclear magnética, ecocardiograma, midazolam, cetamina, clonidina.

1. INTRODUÇÃO

Sedação e analgesia envolvem o uso de um ou mais medicamentos sedativos e/ou analgésicos com o objetivo de aliviar a dor e a ansiedade, reduzir o estresse físico e psicológico, diminuindo sua movimentação espontânea, induzindo o sono e promovendo amnésia de pacientes submetidos a procedimentos diagnósticos e terapêuticos (CARLOTTI; CARMONA, 2015; CARVALHO; TROSTER, 1999).

Procedimentos potencialmente dolorosos necessitam, quase sempre, de analgesia. Enquanto isso, a sedação isolada é utilizada para procedimentos diagnósticos e terapêuticos, não dolorosos, com a finalidade de controle motor e redução da ansiedade, como na ecocardiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, eletroencefalograma entre outros (CARLOTTI; CARMONA, 2015; CARVALHO; TROSTER, 1999).

Os fármacos utilizados para a sedação deveriam preencher os critérios de segurança, via de administração indolor, início rápido de ação, duração da ação, reversibilidade, evitando-se sedação indesejada, ausência de efeitos colaterais, especialmente depressão respiratória ou cardiovascular e ausência de efeito residual. Assim, drogas de ação curta são ideais para procedimentos rápidos, evitando-se sedação muito prolongada (GUINSBURG, 1999; MIYAKE. et. al., 1998).

1.1. Fármacos utilizados em procedimentos não dolorosos

Os principais fármacos utilizados para sedação na pediatria em procedimentos não dolorosos são os benzodiazepínicos, barbitúricos e hidrato de cloral. O mais comumente utilizado era o hidrato de cloral, por via oral, porém com efeitos colaterais e um tempo prolongado de recuperação, além de efeitos colaterais graves como aspectos cancerígenos, conforme descritos na literatura, e seu uso foi proibido pela Anvisa. Atualmente, o fármaco utilizado para a sedação nesses procedimentos é o Midazolam, EV, VO, IN, na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dose ou 0,1 a 0,2 mg/kg/hora. Possui início rápido de ação (<60 s), pico de ação em 10 a 30 minutos, duração de 30 a 60 minutos (CARLOTTI; CARMONA, 2015; GUINSBURG, 1999).

Portanto, há a necessidade da disponibilidade de um fármaco adequado para a sedação nesses procedimentos, que possam ser administrados por via oral, via de primeira escolha, não invasiva, não dolorosa e que diminui os riscos de infecção, diferente de fármacos injetáveis que abrem novas portas de entrada a microrganismos.

1.2. Clonidina

A Clonidina é um fármaco agonista α_2 -adrenérgico, cuja principal ação sedativa e analgésica é através da inibição da liberação da noradrenalina. O locus coeruleus (LC), onde se localiza a maioria dos receptores, é a principal região do sistema nervoso central envolvido no efeito sedativo dos α_2 -agonistas. Não causa depressão respiratória significativa, além de ser útil nos casos de síndrome de abstinência por opióide e/ou benzodiazepínicos (CARLOTTI; CARMONA, 2015; MORITZ et. al., 2010).

A clonidina é bem absorvida e sofre baixo efeito de primeira passagem hepática e a concentração plasmática máxima é atingida dentro de 1-3 h após administração oral. Tem uma meia vida de eliminação final variando entre 5 e 25,5 horas. Sua principal via de eliminação é renal, sendo cerca de 70% em sua forma inalterada (SMANIA; GARCIA, 2005).

Pode ser administrada por via oral na dose de 1-5 μ g/kg/dose, tendo absorção completa. Alguns estudos relatam que o tempo necessário para a sedação adequada está entre 105 a 120 minutos. Dentre os efeitos adversos da clonidina são relatados tonturas, enjoo, desmaios, constipação, hipotensão arterial e bradicardia devido à redução do tônus simpático e ao aumento do tônus vagal (CARLOTTI, A. P. C. P. CARMONA, F. 2015; SMANIA; GARCIA, 2005).

1.3. Cetamina

O Cloridrato de cetamina, é um agente anestésico utilizado em intervenções diagnósticas e cirúrgicas onde não há a necessidade de relaxamento muscular. Se trata de um anestésico não barbitúrico, de ação rápida, quimicamente designado como cloridrato de dl 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexona. Produz profunda analgesia, mantendo os reflexos laringofaríngeos normais, tônus da musculatura esquelética normal ou aumentado, leve estímulo cardiorrespiratório e conseqüentemente depressão respiratória. Tem uma importante atividade para a anestesia em pacientes com instabilidade hemodinâmica, já que preserva o débito cardíaco. Além disso, sua ação anestésica protege os reflexos de laringe e faringe sem causar depressão respiratória. Diferentemente dos opióides, não causa alterações significativas na motilidade intestinal (BULA ATENSINA, 2013; CARLOTTI, A. P. C. P. CARMONA, F. 2015; KOHRS; DURIEUX, 1998).

A cetamina é absorvida rapidamente após administração parenteral. Logo após a aplicação inicia-se a elevação da pressão sanguínea, tendo seu pico de ação dentro de um minuto, e usualmente retorna aos valores pré-anestésicos em cerca de 15 minutos após a

aplicação. Pela via oral, o início de ação se dá em 30 minutos (BULA ATENSINA, 2013; MCNULTY; HAHN, 2012; QUIBELL, et. al., 2011).

Possui metabolismo hepático e eliminação principalmente renal. O cloridrato de cetamina é contraindicado em casos em que a elevação da pressão arterial possa significar um grave risco, além de pacientes que demonstraram hipersensibilidade à droga (BULA ATENSINA, 2013).

Os efeitos adversos da cetamina são dose-dependentes ocorrendo com uma frequência de 5 a 30%, sendo menos frequentes em doses baixas. Dentre seus efeitos estão, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, aumento da pressão intracraniana, intraocular e do consumo cerebral de oxigênio, alterações sensoriais, efeitos cognitivos e emocionais. Não deve ser utilizada em pacientes que apresentam hipertensão intracraniana e pulmonar, convulsões, glaucoma e alterações neurológicas (WARD; STANDAGE, 2003).

A cetamina tem sua apresentação apenas na forma injetável, e há poucos estudos sobre seu uso por via oral, uso off-label, ou seja, não é aprovada para essa indicação.

Em um estudo realizado na Universidade de Alberta, Canadá, foram utilizadas cetamina via oral em 21 pacientes com dor crônica não oncológica, que não obtinham respostas a analgésicos inclusive opióides. Foram utilizadas doses médias de 200 mg/dia. Em torno de 30% dos pacientes não toleraram o medicamento por mais de duas semanas e houve uma variabilidade na resposta ao tratamento (ENARSON et. al., 1999).

Em 2007, Ishizuka *et al*, avaliou a Cetamina por via oral associada à morfina no tratamento da dor oncológica. Foram analisados em 30 pacientes divididos em dois grupos, onde o primeiro grupo recebeu 10mg de morfina associada a 10mg de cetamina por via oral, e o outro grupo recebeu 10mg de morfina associada a placebo. Porém não foi observado aumento do efeito analgésico quando associado cetamina via oral à morfina no tratamento da dor oncológica.

Gioda, em 2016 fez uma revisão sobre o uso de cetamina por via oral na dor oncológica, onde reuniu 20 artigos que contemplavam os critérios de interesse. Ele descreve uma formulação de xarope de cetamina que é utilizada no Hospital Universitário de Valencia no tratamento da dor neuropática de difícil tratamento. Onde utilizam 10ml de cetamina 50 mg/ml em 50ml q.s.p de xarope simples, ou água destilada caso paciente seja diabético, obtendo uma concentração final de 10 mg/ml, com estabilidade de 30 dias, conservada sob refrigeração.

1.3. Cetamina + Midazolam

Funk et al realizaram um estudo na Alemanha comparando a sedação realizada anteriormente a procedimentos cirúrgicos com duração estimada superior a 30 minutos em três grupos distintos de pacientes pediátricos. Os grupos analisados utilizaram soluções orais de midazolam, cetamina ou uma combinação de midazolam com uma dose reduzida de cetamina.

Os medicamentos foram preparados para a utilização por via oral utilizando como veículo xarope de glicose com sabor de morango. Para a solução de cetamina foram utilizadas dosagens de 6mg/kg e para a solução em combinação, foi usada a metade da dose da cetamina (3mg/kg) junto a 0.5mg/kg de midazolam.

Neste estudo, observou-se que os resultados obtidos para sedação, ansiólise e comportamento no momento da separação dos pais ou responsáveis no grupo que utilizou midazolam em combinação com a cetamina foram melhores do que dos grupos que utilizaram as drogas separadamente. Além disso, a incidência de eventos adversos foi menor no grupo que utilizou a solução em combinação do que no grupo que usou a cetamina isolada. Nenhuma criança que utilizou do xarope da combinação apresentou náuseas, vômitos ou vertigens, enquanto algumas crianças que utilizaram apenas a cetamina apresentaram esses efeitos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Comparar o grau de satisfação avaliado pelo médico e pelos pais ou responsáveis do paciente da sedação promovida pela solução oral de Clonidina, solução oral de Cetamina + Midazolam, solução oral de Clonidina + Cetamina, em pacientes pediátricos na realização de ecocardiografia e ressonância magnética, utilizando o Midazolam solução oral 2mg/ml como padrão.

2.2. Objetivos Específicos

Avaliar o custo, o início e término da ação e eficácia de soluções orais, para viabilizar na instituição outras opções de soluções para procedimentos não dolorosos de curta duração.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico, experimental de fase II, duplo cego e randomizado, submetido ao Comitê de Ética local via Plataforma Brasil, incluindo 80 crianças que serão submetidas aos procedimentos de ecocardiografia e ressonância magnética nos serviços ambulatorial e de enfermaria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP). Essas crianças foram divididas em quatro grupos, onde 20 crianças receberiam uma dose de 5µg/kg (0,5mL/kg) da solução oral de clonidina 10µg/mL (Grupo Clo), 20 crianças receberiam 0,5mL/kg da solução oral de cetamina 12mg/mL + midazolam 0,4mg/mL, 20 crianças receberiam 0,5mL/kg da solução de clonidina 10 µg/mL + cetamina 12 mg/mL (Grupo Clo + Ce) e 20 crianças receberiam uma dose de 0,2mg/kg da solução oral de midazolam 2 mg/mL (Grupo Padrão).

Tabela 1. Distribuição da randomização dos grupos por concentração e posologia das soluções orais

	Grupo Padrão	Grupo Clo	Grupo Clo+Ce	Grupo Mi+Ce
Espaço amostral esperado (n)	20	20	20	20
Concentração da suspensão oral	2mg/mL	10mcg/mL	10mcg/mL de Clonidina + 12mg/mL de Cetamina	0,4mg/mL de Mizadolam + 12mg/mL de Cetamina
Dosagem a ser utilizada	0,1ml/kg (0,2mg/kg)	0,5mL/kg (5mcg/kg)	0,5mL/kg (5 mcg/Kg + 6 mg/Kg)	0,5mL/kg (0,2 mg/Kg + 6 mg/Kg)

As soluções orais dos fármacos utilizadas para a avaliação da sedação foram manipuladas pela Farmácia Alecrim. Foram preparadas uma solução oral de clonidina de 10µg/ml a partir de comprimidos de 150 µg, uma solução de clonidina 10µg/ml + cetamina 12mg/ml, a partir de comprimidos de clonidina e da ampola de solução injetável de cetamina, e uma solução de cetamina 12mg/mL + midazolam 0,4 mg/mL. Essas três suspensões apresentavam validade de 7 dias após abertura e foram preparadas semanalmente para a utilização.

A necessidade de sedação para o procedimento era avaliada pelos médicos. Antes do procedimento foi explicado aos pais ou responsáveis o estudo e aplicado o Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 1) caso concordassem. Após a assinatura do TCLE, os pacientes foram alocados em 4 blocos com 20 pacientes em cada, sendo aleatória a utilização dos fármacos para cada paciente. As soluções orais utilizadas para a sedação orais foram denominadas A, B, C e D para fins da realização do estudo cego. Um mapa ficou disponível na unidade dentro de um envelope lacrado, constando todas as informações do fármaco de cada frasco a disposição do médico, em casos de emergência caso houvesse a necessidade da quebra do estudo cego.

Para a avaliação da sedação, após o procedimento o médico informou, de acordo com a sua experiência clínica, seu grau de satisfação através de uma escala de Likert (ANEXO 2), variando de 0 a 10, onde 0 era considerado não satisfatório e 10 muito satisfatório. Para avaliação do grau de satisfação, o médico considerou o tempo até o início da sedação, a sedação propriamente dita e os efeitos colaterais.

Também foi aplicado aos pais ou responsáveis pelo paciente, uma escala de Likert (ANEXO 3) para avaliação do seu grau de satisfação, considerando a sedação durante o procedimento, o tempo até a recuperação e os efeitos colaterais.

Os pesquisadores declaram não possuir conflito de interesse.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo foi realizado em um total de 25 pacientes, tendo 19 desses realizado o exame de Ressonância Magnética (RNM) e 6, o ecocardiograma (Eco). Dois dos pacientes do Eco foram eliminados do estudo devido a divergências na realização do protocolo. Do total de paciente, treze foram do sexo masculino e dez do feminino, enquanto 69,5% dos pacientes apresentaram menos de 4 anos de idade.

A Solução A era a solução de Clonidina e foi utilizada por 4 pacientes a na RNM e por 1 no Eco. A solução de Clonidina + Cetamina foi denominada Solução B e administrada em 5 pacientes na RNM e em 2 do Eco. A Solução C, de Cetamina + Midazolam era a C, foi utilizada em 4 pacientes na RNM e 1 no Eco. A solução padrão de Midazolam foi administrada em 6 pacientes para RNM.

Os dados obtidos para o Grupo Padrão (**Tabela 2**), foram consistentes com o observado regularmente nas seções de Ressonância Magnética e Ecocardiograma Infantil. Observou-se 83% de ineficácia na sedação, mesmo tendo sido repetida a administração do medicamento em todas as crianças, utilizando a metade da primeira dose, conforme padronizado pela instituição para sedação pediátrica com Midazolam para procedimentos não dolorosos. Apesar disso, dois pacientes que apresentaram apenas sedação leve e sonolência, conseguiram realizar o procedimento completo por serem crianças mais velhas.

O Grupo mostrou apenas um resultado eficaz, que iniciou sedação profunda em apenas 14 minutos. Visto que esse resultado difere muito dos demais observados, pode-se hipotetizar que a condição clínica da paciente pode estar relacionada a esse dado. A criança apresentava microcefalia, consequência de infecção congênita por Zika vírus, que potencialmente resulta em uma morfofisiologia neurológica distintas do usual. Isso pode implicar que enquanto em crianças com um sistema nervoso sem alterações tão significativas seria necessária uma dose maior para atingir uma sedação eficaz, em crianças com microcefalia uma quantidade menor do Midazolam já é suficiente para atingir um resultado satisfatório.

O Midazolam é considerado um medicamento seguro e outros estudos demonstram que suas reações adversas graves, como alterações hemodinâmicas e respiratórias, estão geralmente relacionadas a doses maiores do medicamento. Neste estudo, não foram observadas nenhuma reação adversa grave, apesar disso um paciente do Grupo Padrão apresentou alucinações, que cessaram com um episódio de êmese 40 minutos após a primeira dose e com outro episódio, 10 minutos após a segunda dose. Ademais, outra criança apresentou agitação, reação adversa que, apesar de relatada com menor frequência na

literatura, é apontada como a mais frequente pelas equipes médica e de enfermagem da instituição (SALEM *et al*, 2015; SOMRI *et al*, 2012; SHOROGHI, 2011, BULA DORMIRE).

Tabela 2. Resultados de tempo para início da sedação e da duração total da sedação para os pacientes do Grupo Padrão

Paciente	Tempo para início da sedação (min)	Duração da sedação (min)	Necessidade de nova dose	Realizou Exame
1	125	40	SIM	SIM
2	14	20	SIM	SIM
3	Não sedou	Não sedou	SIM	SIM
4	Não sedou	Não sedou	SIM	NÃO
5	Não sedou	Não sedou	SIM	NÃO
6	Não sedou	Não sedou	SIM	NÃO

O Grupo Clo apresentou resultados conflitantes, como se pode analisar na **Tabela 3**. Duas crianças apresentaram início rápido de sedação e duração suficiente para realizar o procedimento completo, porém, as demais crianças apresentaram-se apenas sonolentas. Um paciente não apresentou sedação alguma, enquanto dois apresentaram sono leve, porém um deles conseguiu realizar o procedimento, tendo relatado que ficou apenas “com um pouco de sono” logo após a administração da dose. Alguns minutos após a administração dessa dose, esta criança mostrou-se muito prostrada, porém seus sinais vitais monitorados apresentaram-se normais.

Visto que não havia semelhanças entre as condições clínicas de nenhuma criança do Grupo Clo, observou-se que os pacientes que apresentaram sedação eficaz e os os que não apresentaram possuíam idades semelhantes. Os resultados satisfatórios ocorreram para crianças com menos de dois anos, enquanto as maiores de seis anos não dormiram, o que leva a uma hipótese de que a idade seja um fator relacionado ao sucesso da Clonidina como sedativo para procedimentos não dolorosos. Assim, é possível que a solução de Clonidina possa ser uma excelente alternativa apenas para crianças menores.

Tabela 3. Resultados de tempo para início da sedação e da duração total da sedação para os pacientes do Grupo Clo

Paciente	Tempo para início da sedação (min)	Duração da sedação (min)	Necessidade de nova dose	Realizou Exame
7	25	75	NÃO	NÃO
8	15	08	NÃO	SIM
9	50	58	SIM	NÃO
10	21	67	NÃO	SIM
11*	Não sedou	Não sedou	NÃO	NÃO

* Paciente realizou o protocolo do estudo na seção de Ecocardiograma, enquanto os demais realizaram na Seção de Ressonância Magnética.

Na **Tabela 4**, vê-se que todas as crianças do Grupo Clo + Ce apresentaram sedação eficaz, porém em 5 dos 7 pacientes foi necessária a administração da segunda dose para atingir a eficácia. Ademais, duas das crianças despertaram antes da finalização do procedimento. Uma paciente despertou poucos minutos antes do término do protocolo do exame mesmo após o uso das duas doses, contudo as imagens obtidas foram suficientes para poderem ser utilizadas pelos médicos. Outro paciente acordou na metade do protocolo, porém visto que ele havia utilizado apenas uma dose, foi possível administrar a segunda para o término da obtenção das imagens.

Apenas uma criança não apresentou sedação alguma com a solução da associação de Cetamina com Clonidina. Contudo, esse paciente apresentava tumor metastático, tendo encerrado protocolo de quimioterapia no dia da realização do exame. De acordo com relato dos médicos, a criança é extremamente dessensibilizada e refratária a hipnóticos-sedativos e tem um pequeno sucesso mesmo com sedação endovenosa.

Outro paciente apresentou alucinações leves, que são reações adversas muito frequentes da Cetamina. Porém, devido à baixa ocorrência desses sintomas psíquicos no Grupo Clo + Ce, pode-se inferir que, assim como concluiu Pretto (2014), a Clonidina reduz a ocorrência de alucinações. Apesar de o presente estudo não ter realizado a monitorização da pressão arterial dos pacientes, Pretto também determinou que outra vantagem da associação entre essas drogas foi que o efeito hipotensor da Clonidina contrabalanceou o efeito hipertensor promovido pela Cetamina em pacientes queimados.

Tabela 4. Resultados de tempo para início da sedação e da duração total da sedação para os pacientes do Grupo Clo + Ce

Paciente	Tempo para início da sedação (min)	Duração da sedação (min)	Necessidade de nova dose	Realizou Exame
12 E.R.S.	49	58	NÃO	SIM
13	65	50	SIM	SIM
14	52	80	SIM	SIM
15	48	42	SIM	SIM
16	15	47	SIM	SIM
17*	6	114	NÃO	SIM
18*	Não sedou	Não sedou	SIM	NÃO

* Pacientes realizaram o protocolo do estudo na seção de Ecocardiograma, enquanto os demais realizaram na Seção de Ressonância Magnética.

O Grupo Ce + Mi apresentou apenas dois resultados eficazes. Uma dessas crianças apresentou sedação após a administração das duas doses da solução e, ao término do procedimento, permaneceu em sedação profunda por tempo prolongado. As demais crianças ficaram apenas muito sonolentas, o que foi insuficiente para a realização da Ressonância Magnética.

Esses dados mostraram-se distintos dos observados por Funk et al (2000), que observaram uma porcentagem de sucesso relativamente maior para a combinação de Midazolam com Cetamina em comparação ao Midazolam isolado. Neste artigo, a associação dos dois fármacos foi considerada superior em eficácia principalmente devido à alta taxa de sucesso desta combinação em relação à ansiólise, fator extremamente relevante para uma droga utilizada como medicação pré-anestésica, porém de menor importância para procedimentos não dolorosos. Majindinejad et al (2015) encontraram que a combinação com Cetamina foi superior ao Midazolam isolado quanto à eficácia da sedação, porém também consideraram a associação não obteve sucesso considerável para poder ser utilizada antes de procedimentos.

Pretto (2014) também afirma que a associação da Cetamina a benzodiazepínicos, especialmente ao Midazolam, é muito utilizada para reduzir a ocorrência dos efeitos psíquicos tão frequentes da Cetamina. No presente estudo, foram obtidos dados similares, visto que

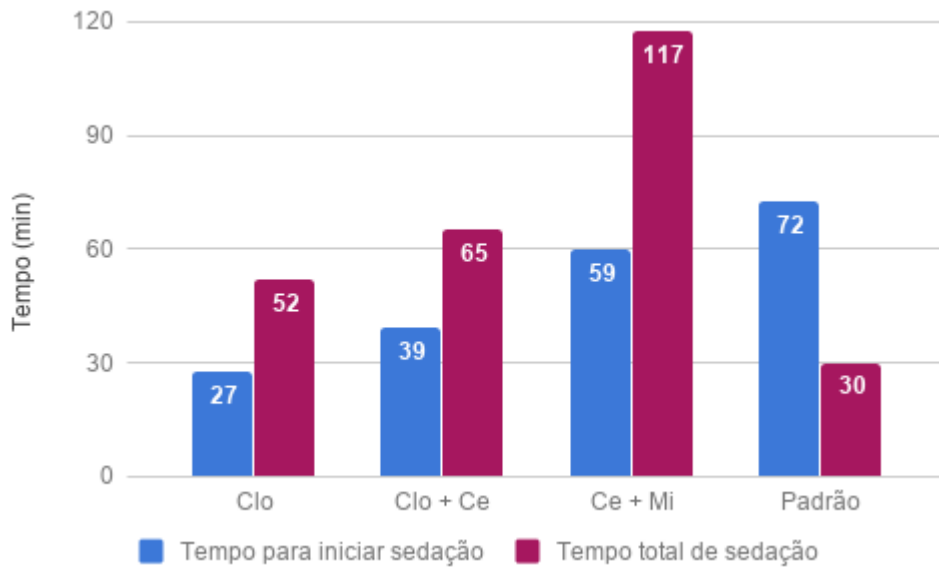
nenhuma das crianças do Grupo Ce + Mi apresentou qualquer efeito adverso, incluindo delírios ou alucinações. Portanto, apesar do pequeno número de pacientes do Grupo Ce + Mi, pode-se inferir que o uso da combinação para tais procedimentos é tão ineficaz quanto o uso do medicamento padrão, apesar de mais seguro que a Cetamina.

Tabela 5. Resultados de tempo para início da sedação e da duração total da sedação para os pacientes do Grupo Ce + Mi

Paciente	Tempo para início da sedação (min)	Duração da sedação (min)	Necessidade de nova dose	Realizou Exame
19	57	150	SIM	SIM
20	77	38	SIM	NÃO
21	Não sedou	Não sedou	SIM	NÃO
22	Não sedou	Não sedou	SIM	NÃO
23*	45	15	NÃO	SIM

As médias dos resultados obtidos quanto ao tempo para iniciar a sedação após a administração da dose e ao tempo de duração da sedação após o paciente iniciá-la estão evidenciados no **Gráfico 1**. Para a confecção deste gráfico, foram utilizados apenas os pacientes que apresentaram sedação, mesmo sendo esta leve, ou sonolência. Pode-se observar pelo gráfico, que as soluções de Clonidina e de Clonidina + Cetamina foram as que apresentaram melhor rapidez e eficácia na sedação, sendo que esta obteve mais sucesso que aquela, visto que todos os pacientes do Grupo Clo + Ce foram sedados.

Gráfico 1. Tempos para início da sedação e da duração total da sedação para os Grupos Clo, Clo + Ce, Ce + Mi e Padrão



Os resultados obtidos quanto ao grau de satisfação pelos médicos apresentam-se no **Gráfico 2**, enquanto a satisfação pelos pais e/ou responsáveis estão evidenciados no **Gráfico 3**. Os dados a seguir não incluem um paciente de cada uma das soluções teste, visto que não foram respondidas as Avaliações da Satisfação pelos médicos ou pelos pais e/ou responsáveis pelas crianças.

Gráfico 2. Avaliação do grau da satisfação da sedação pelo médico para os Grupos Clo, Clo + Ce, Ce + Mi e Padrão

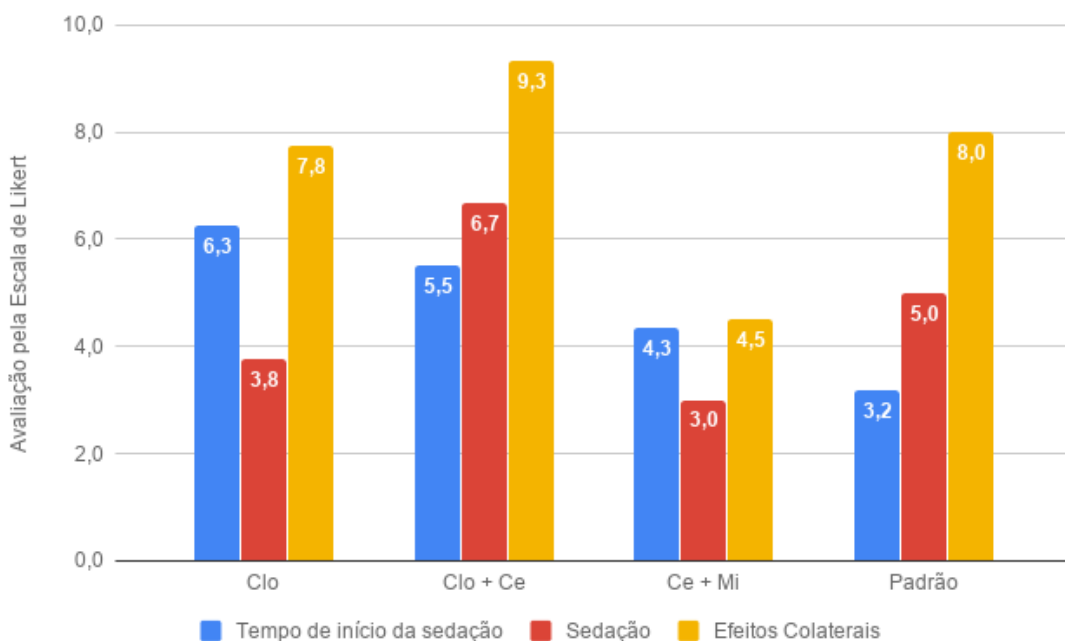
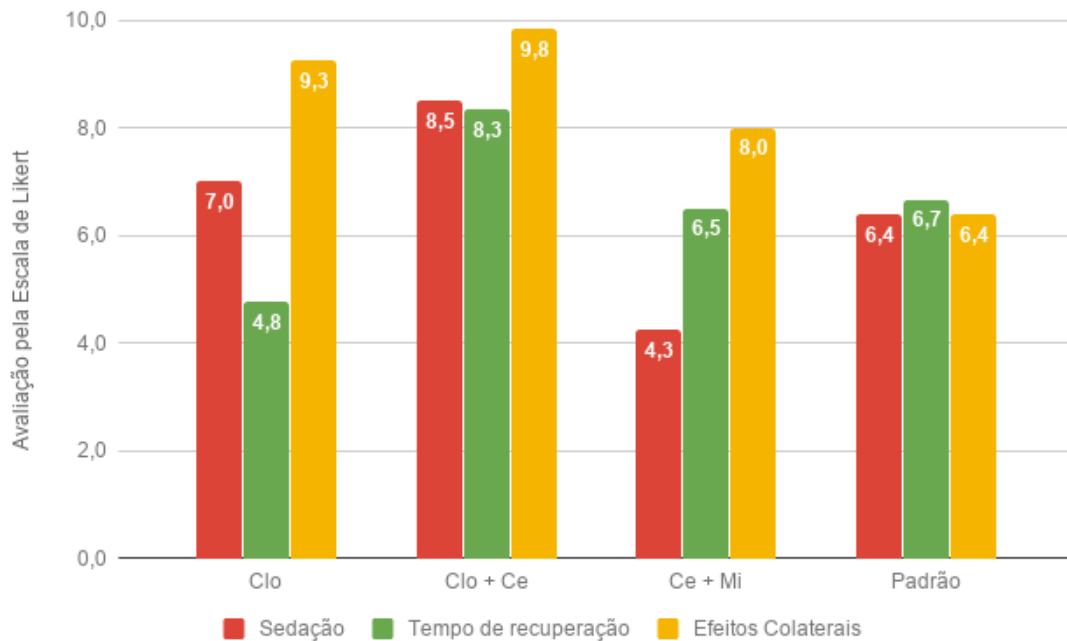


Gráfico 3. Avaliação do grau da satisfação da sedação pelos pais e/ou responsáveis para os Grupos Clo, Clo + Ce, Ce + Mi e Padrão



Conforme demonstrado pelos gráficos, a solução de Clonidina em combinação com a Cetamina foi a melhor avaliada pelos médicos e também pelos pais e/ou responsáveis. Apesar de o tempo de início da sedação não ter sido considerado ótimo, um ajuste na dosagem que possibilite uma sedação eficaz com apenas uma dose pode solucionar esse problema. A solução de Clonidina isolada foi a segunda melhor avaliada, principalmente quanto ao tempo de início da sedação. A qualidade da sedação, porém, apresentou avaliação regular, visto que duas das crianças não foram sedadas e em uma delas não foi possível realizar o procedimento.

As soluções de Cetamina + Midazolam e de Padrão obtiveram avaliações muito similares e inferiores às demais. Apesar de o Grupo Ce + Mi ter apresentado a pior avaliação quanto a efeitos colaterais para os médicos, apenas o paciente J.L.S.R. apresentou efeito residual prolongado após o término do procedimento e nenhuma outra criança apresentou eventos adversos.

Após a realização dos primeiros protocolos deste estudo foram alteradas as concentrações das soluções para o dobro da inicial a fim de reduzir o volume das doses. Isso mostrou-se necessário para facilitar a administração em crianças pequenas e reduzir o grande volume nas crianças maiores. Ademais, foi necessária a substituição da base de xarope

simples para carboximetilcelulose (CMC), com o propósito de melhorar a incorporação dos ativos à suspensão.

As soluções teste apresentaram custo equivalente ao da solução de Midazolam. Porém, visto que o insucesso da sedação com este medicamento gera um novo agendamento com anestesia geral, resultando em custos adicionais para a instituição, as soluções teste eficazes tornam-se menos onerosas. Ademais, removendo a demanda pela anestesia geral, as soluções teste também reduzem necessidade de os responsáveis pelo paciente se deslocarem com a criança novamente para o hospital e os problemas logísticos de agenda e de atrasos especialmente na seção de Ressonância Magnética.

5. CONCLUSÃO

A solução de melhor resultado no presente estudo foi a de Clonidina + Cetamina (Grupo Clo + Ce), tendo apresentado a maior eficácia e as melhores avaliações pelos médicos tanto quanto pelo pais e responsáveis, além de boa segurança. A solução de Clonidina (Grupo Clo) também se mostrou promissora em crianças menores, com tempos melhores do que os apresentados pelo Grupo Clo + Ce. Assim, pode-se inferir que ambas têm grande potencial para vir a substituir o Midazolam como medicação para a realização de procedimentos não dolorosos em pacientes pediátricos.

6. REFERÊNCIAS

ATENSINA®: cloridrato de clonidina. Farmacêutica Responsável: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828. Itaperica da Serra – SP: Boehringer Ingelheim, 2013. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2789382013&pIdAnexo=1566316>.

CARLOTTI, A. P. C. P.; CARMONA, F. Rotinas em Terapia Intensiva Pediátrica. **Editora Edgard Blücher Ltda.** p. 21-44. 2015.

CARVALHO, W. B.; TROSTER, E. J. Sedação e analgesia no pronto socorro. **Jornal de Pediatria.** v. 99, n. 75 –Supl 2, p. S294, 1999. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/conteudo/99-75-S294/port.pdf>>

DORMIRE®: midazolam. Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP: 10446. Itapira-SP: Cristália. Bula de remédio.

ENARSON, M.; HAYS, H.; WOODROFFE, M. Clinical experience with oral ketamine. **J Pain Symptom Manage.** v. 17. n. 5. p. 384-386. maio. 1999.

FUNK, W.; JAKOB, W.; RIEDL, T.; TAEGER K. Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamin vs midazolam or ketamin alone. **British Journal of Anesthesia.** v. 84, n. 3, p. 335-340, 2000. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/4112/b3e4f3506fcd6dd5494a8c3172af2dfa0d7d.pdf>>.

GIODA, R. S. Uso de Cetamina via oral na dor Oncológica. TCC apresentado ao Curso de Especialização em Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Jun. 2016.

GUINSBURG, R. Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. **J Pediatr (Rio J).** v. 75, n. 3, p. 149-60, 1999. Disponível em: <http://www.jped.com.br/conteudo/99-75-03-149/port_print.htm>.

ISHIZUKA, P.; GARCIA, J. B. S.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; MÜLICH, S. L. Avaliação da S (+) Cetamina por via oral associada à morfina no tratamento da dor oncológica. **Revista Brasileira de Anestesiologia.** v. 57. n. 1. p. 19-31. 2007.

KOHR, R.; DURIEUX, M. Ketamine: teaching an old drug new tricks. **Anesth Analg.** v. 87, n. 5, p. 1186-1193, Nov. 1998.

MAJINDINEJAD, S.; TAHERIAN, K.; ESMAILIAN, M. et al. Oral Midazolam-Ketamine versus Midazolam alone for Procedural Sedation of Children Undergoing Computed Tomography; a Randomized Clinical Trial. **Emerg (Tehran).** V. 2, n. 3, p. 64-69. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4614601/pdf/emerg-3-64.pdf>>.

MCNULTY, J.; HAHN, K. Compounded oral ketamine. **Int J Pharm Compd.** v. 16, n. 5, p. 364-368, Set/Out. 2012.

MIYAKE, R. S.; REIS, A. G.; GRISI, S. Sedação e analgesia em crianças. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 44. n. 1. São Paulo. Jan./Mar.1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42301998000100012&script=sci_arttext>

MORITZ, R. D.; MACHADO, F. O.; PINTO, E. P.; CARDOSO, G. S.; NASSAR, S. M. Avaliação do uso da clonidina para sedoanalgesia de pacientes sob ventilação mecânica prolongada, internados em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 20 n.1, p. 24-30. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2008000100004>

PRETTO, G. **Avaliação dos efeitos psíquicos, hemodinâmicos e da qualidade da analgesia, relacionados ao uso combinado de clonidina, S+ cetamina e midazolam durante a realização de curativos ou debridamentos cirúrgicos em pacientes grandes queimados. Estudo randomizado, duplo cego e placebo-controlado.** Tese apresentada à Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências. 2014. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5152/tde-24102014-101638/pt-br.php>>.

QUIBELL, R. et al. Ketamine. **J Pain Symptom Manage**. v. 41, n. 3, p. 640-649, mar. 2011.

SALEM, K.; KHOSHRANG, H.; KOUSHA M. et al. Efficacy and Safety of Orally Administered Intravenous Midazolam Versus a Commercially Prepared Syrup. **Iran J Pediatr.**, v. 25, n. 3, e494. Jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4505992/>>

SHOROGHI, M.; ARBABI, S.; FARAHBAKHSI, F. et al. Perioperative effects of oral midazolam premedication in children undergoing skin laser treatment. A double-blinded randomized placebo-controlled trial. **Acta Cir Bras**, v. 26, n. 4, p. 303-309. Jul/Ago. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/acb/v26n4/v26n4a10.pdf>>.

SMANIA, M. C.; GARCIA, P. C. R. Clonidina como droga sedativa e analgésica em pediatria. **Scientia Médica**. Porto Alegre. PUCRS. v. 15, n. 4. out/dez. 2005. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/1579/7934>>.

SOMRI, M.; PARISINOS, C.A.; KHAROUBA, J. et al. Optimising the dose of oral midazolam sedation for dental procedures in children: a prospective, randomised, and controlled study. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 22, p. 271-279. Nov. 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-263X.2011.01192.x>>.

WARD, J.; STANDAGE, C. Angina Pain Precipitated by a Continuous Subcutaneous Infusion of Ketamine. **Journal of Pain and Symptom Management**. v. 25, n. 1, p. 6–7. Jan. 2003. Disponível em: <[http://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(02\)00603-6/fulltext](http://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(02)00603-6/fulltext)>.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro Responsável/Representante Legal:

Gostaríamos de obter o seu consentimento para o menor _____, participar como voluntário da pesquisa intitulada “**Avaliação do grau de satisfação da sedação em pacientes pediátricos com solução oral de Cetamina, Clonidina e Midazolam em procedimentos não dolorosos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP**” o qual se refere a um projeto de pesquisa para um trabalho de conclusão de curso do Programa de Aprimoramento em Farmácia Hospitalar da pesquisadora Thais Fontanezi Maciel pertencente a Divisão de Assistência Farmacêutica do Hospital das Clínicas-FMRP.

O objetivo deste estudo é padronizar na instituição, diferentes tipos de medicamentos via oral, mais seguros e menos invasivos, utilizados com o objetivo de promover a sedação adequada em crianças de até 10 anos de idade submetidas a procedimentos não dolorosos. No momento, temos apenas um tipo de medicamento (Midazolam) via oral para essa finalidade, sendo que quando esse não é efetivo, a segunda alternativa é a utilização desse medicamento pela via endovenosa. Com a realização desse estudo pretende-se padronizar duas ou três apresentações de medicamentos por via oral, sendo eles a Clonidina, a associação de Clonidina + Cetamina e a associação Midazolam + Cetamina. Esses medicamentos podem proporcionar início de ação da sedação mais rápido e tempo de recuperação rápido com menos efeitos colaterais.

Sua forma de participação consiste em acompanhar e observar o menor participante durante a administração e realização do procedimento, respondendo um questionário (escala) demonstrando o seu grau de satisfação em relação a sedação, o tempo de recuperação e os efeitos colaterais.

Seu nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa, o que garante seu anonimato, e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Não será cobrado nada, não haverá gastos e não estão previstos ressarcimentos ou indenizações. Além disso, a pesquisa oferece riscos mínimos, levando em consideração que de qualquer forma a indicação da sedação foi necessária, contudo durante todo o procedimento o menor estará sob cuidados médicos. Sendo que este avaliará a necessidade ou não, de acordo com a efetividade, da troca de medicamento.

Gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento, ou ainda descontinuar sua participação se assim o preferir, sem penalização alguma ou sem prejuízo ao seu cuidado.

Desde já, agradecemos sua atenção e participação e colocamo-nos à disposição para maiores informações.

Você ficará com uma via deste Termo que será rubricado pela pesquisadora e por você, e em caso de dúvida(s) e outros esclarecimentos sobre esta pesquisa poderá entrar em contato com o pesquisador principal, Márcia Regina Medeiros Malfará, pelos telefones: (16) 99118-4418 e 3602-2292. Ou entre em contato com o CEP pelo telefone: 3602-2228.

Nome do responsável/representante legal: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____ Data: _____

ANEXO 2 - Escala de Avaliação do Grau de Satisfação da Sedação pelo Médico

CRITÉRIOS	SATISFAÇÃO										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1- Tempo de início da sedação											
2- Sedação											
3- Efeitos colaterais											
Observações:											

0- Não Satisfatório 10- Muito Satisfatório

ANEXO 3 - Escala de Avaliação do Grau de Satisfação da Sedação pelo Responsável e ou Representante Legal

CRITÉRIOS	SATISFAÇÃO										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1- Sedação											
2- Tempo até recuperação											
3- Efeitos colaterais											
Observações:											

0- Não satisfatório 10- Muito Satisfatório