



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

CINARA CARNEIRO NEVES

CLONIDINA: COORTE RETROSPECTIVA DE LACTENTES SUBMETIDOS À
VENTILAÇÃO MECÂNICA

Porto Alegre
2021

CINARA CARNEIRO NEVES

**CLONIDINA: COORTE RETROSPECTIVA DE LACTENTES SUBMETIDOS À
VENTILAÇÃO MECÂNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestrado em pediatria.

Orientador(a): Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva
Coorientador(a): Profa. Dra. Patrícia Fontela

Porto Alegre
2021

CIP - Catalogação na Publicação

Carneiro Neves, Cinara
Clonidina:coorte retrospectiva de lactentes
submetidos à ventilação mecânica / Cinara Carneiro
Neves. -- 2021.

46 f.

Orientador: Jefferson Pedro Piva.

Coorientadora: Patricia Fontela.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Clonidina. 2. Unidade de Terapia Intensiva
Pediátrica. 3. Ventilação Mecânica. 4. Sedação. I.
Piva, Jefferson Pedro, orient. II. Fontela, Patricia,
coorient. III. Título.

CINARA CARNEIRO NEVES

**CLONIDINA: COORTE RETROSPECTIVA DE LACTENTES SUBMETIDOS À
VENTILAÇÃO MECÂNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestrado em pediatria.

Aprovado em: 16 de março de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Roberto Antonaccio Carvalho
UFRGS

Dra Cinara Andreolio
HCPA

Dra Carolina Friedrich Amoretti
UNIME

“Minha vida é andar
Por esse país
Pra ver se um dia
Descanso feliz
Guardando as recordações
Das terras por onde passei
Andando pelos sertões
E dos amigos que lá deixei.”

A vida do Viajante - Luiz Gonzaga

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha família que tem acompanhado os meus sonhos e constantemente tem me apoiado.

Ao Henrique, seu apoio tem sido essencial para superar as barreiras que surgiram, que surgem e que surgirão na caminhada da vida.

Agradecer aos bons colegas de trabalho, especialmente aqueles que hoje vivem comigo um momento extremamente difícil diante dessa pandemia, mas que têm sido companheiros na minha luta diária para concluir esse sonho.

Agradecer aos excelentes professores que encontrei durante a minha formação, em especial ao Professor Jefferson Pedro Piva, que ressignificou de diversas formas o que é ser um bom ser humano, um bom médico e um bom professor. Obrigada por me ensinar a tornar muitos sonhos realidade.

“Foi um dia memorável, pois operou grandes mudanças em mim. Mas isso se dá com qualquer vida. Imagine um dia especial na sua vida e pense como teria sido seu percurso sem ele. Faça uma pausa, você que está lendo, e pense na grande corrente de ouro, de espinhos ou de flores que jamais o teria prendido não fosse o encadeamento do primeiro elo em um dia memorável. “

Charles Dickens, Grandes Esperanças

RESUMO

Introdução: Pacientes pediátricos criticamente doentes precisam muitas vezes de suporte ventilatório invasivo para tolerar o tratamento clínico. Durante o período deste suporte, a sedoanalgesia faz parte da terapia essencial para o sucesso do cuidado. A busca por opções terapêuticas que sejam efetivas, bem toleradas e de baixo custo é essencial, especialmente em países com recursos mais escassos na saúde pública. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo avaliar as doses inicial (primeiras 6h), de manutenção (primeiras 24h) e pré-extubação (últimas 24h) de infusão contínua de clonidina em menores de 2 anos submetidos à ventilação mecânica. Verificando também as doses conforme indicação de ventilação mecânica, doses cumulativas de outros sedativos e o possível efeito hemodinâmico nestes pacientes. **Métodos:** Coorte retrospectiva, com coleta de dados de pacientes de Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de Hospital terciário de referência no sul do país, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018 através de revisão de prontuário eletrônico. Além das doses avaliadas nos 3 momentos, do cumulativo de outros sedativos, analisamos também possível associação do uso da clonidina com o *Vasoactive Inotropic Score* (VIS), Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) nestes intervalos. **Resultados:** Foram avaliados, 66 pacientes durante as 6 primeiras horas, 57 pacientes durante as primeiras 24 horas e 42 pacientes com clonidina em infusão contínua até o momento da extubação. Observada uma mediana de idade de 4 meses dentre estes e mais de 70% com idade inferior a 12 meses. As principais indicações de UTI foram bronquiolite viral aguda (56%) e pneumonia / Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (15%). A mediana de infusão de clonidina nas primeiras 6 horas foi de 0,53 (IQ_{25-75%} 0,49 – 0,88) mcg/kg/hr com aumento nas primeiras 24 horas para 0,85 (IQ_{25-75%} 0,53 – 1,03) mcg/kg/h. Destaca-se que, no momento da extubação, 42 pacientes ainda estavam em uso de clonidina com mediana de 0,63 (IQ_{25-75%} 0,54 – 1,01) mcg/kg/h. Após estratificação das doses de clonidina conforme as indicações de UTI e os três momentos, não foi observada diferença estatisticamente relevante nas doses infundidas. Infusão de clonidina não ocasionou mudanças significativas nas médias de VIS, FC, PAS e PAD. **Conclusão:** A clonidina demonstra ser uma opção de sedação com boa tolerância em pacientes pediátricos submetidos a ventilação mecânica, com doses semelhantes independente da indicação de internação em ambiente de UTIP. Nas doses utilizadas neste estudo, não se observaram alterações relevantes nas variáveis hemodinâmicas.

Palavras-chave: Clonidina; Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica; Ventilação Mecânica; Sedação.

ABSTRACT

Introduction: Critically ill pediatric patients often need invasive ventilatory support to tolerate clinical treatment. During this period, sedoanalgesia is part of the essential therapy for the success of care. The search for therapeutic options that are effective, tolerated and of low cost is essential, especially in countries with scarcer resources in public health. **Objective:** This study aims to evaluate the initial (first 6h), maintenance (first 24h) and pre-extubation (last 24h) doses of continuous clonidine infusion in children younger than 2 years undergoing mechanical ventilation. Also checking the doses as indicated by mechanical ventilation, cumulative doses of other sedatives and the possible hemodynamic effect in these patients. **Methods:** Retrospective cohort, with data collection from patients in the Pediatric Intensive Care Unit of a tertiary hospital in the south of the country, from January 2017 to December 2018 through the review of electronic medical records. In addition to the doses evaluated in the 3 cases, the cumulative of other sedatives, we also analysed a possible association between the use of clonidine and the Vasoactive Inotropic Score (VIS), Heart Rate (FC), Systolic Blood Pressure (SBP) and Diastolic (DBP) in these intervals. **Results:** 66 patients were evaluated during the first 6 hours of infusion, 57 patients during the first 24 hours and 42 with clonidine in continuous clonidine infusion until the time of extubation. An average age of 4 months was observed among these, with more than 70% under the age of 12 months. The main indications for ICU were acute viral bronchiolitis (56%) and pneumonia / acute respiratory distress syndrome (ARDS) (15%). The average clonidine infusion in the first 6 hours was 0.53 (IQR 25-75% 0.49 - 0.88) mcg / kg / hr with an increase in first 24 hours of infusion to 0.85 (IQR 25-75% 0.53 - 1.03) mcg / kg / h. It is noteworthy that, at the time of extubation, 42 patients were still using clonidine with an average of 0.63 (IQR 25-75% 0.54 - 1.01) mcg / kg / h. After stratification of the clonidine doses according to the ICU indications and the three cases, no statistically significant difference was observed in the infused doses. Infusion of clonidine did not cause significant changes in the means of VIS, HR, SBP and DBP. **Conclusion:** Clonidine proves to be a sedation option with good tolerance in pediatric patients undergoing mechanical ventilation, with similar doses regardless of the indication for admission to a PICU environment. At the doses used in this study, there were no relevant changes in hemodynamic variables.

Keywords: Clonidine; Pediatric Intensive Care Unit; Artificial Respiration; Sedation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de pacientes selecionados para estudos e distribuição após aplicação de critérios de elegibilidade e devido perdas no decorrer do tempo.....	16
Figura 2 - Uso de clonidina em infusão contínua nas primeiras 6 horas após seu início	17
Figura 3 - Uso de clonidina em infusão contínua entre as horas 7 e 24 após seu início	18
Figura 4 - Uso de clonidina em infusão contínua nas últimas 24 horas até o momento da extubação	18
Figura 5 - Correlação do <i>Vasoactive Inotropic Score</i> (VIS) e a clonidina em três momentos.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos e características da população do estudo	16
Tabela 2 – Clonidina em infusão contínua (mcg/kg/h): dose inicial (final de 6h), de manutenção (ao fim das 24h) e no momento da extubação	17
Tabela 3 – Dose de clonidina em mcg/kg/h conforme indicação de UTI nos três momentos .	18
Tabela 4 – Infusão de clonidina em mcg/kg/h e uso cumulativo de outros sedativos	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVA	Bronquiolite Viral Aguda
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
FC	Frequência Cardíaca
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IS	Inotropic Score
IG	Idade Gestacional
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PALICC	Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RNs	Recém-Nascidos
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VAS	Via Aérea Difícil
VIS	Vasoactive Inotropic Score
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VNI	Ventilação Mecânica Não-Invasiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1 SEDOANALGESIA EM TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA	9
2.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA EM TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA	10
2.3 ESTABILIDADE HEMODINÂMICA EM TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA	11
3 JUSTIFICATIVA	12
4 OBJETIVOS	13
4.1 OBJETIVO GERAL.....	13
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
5 METODOLOGIA.....	14
6 RESULTADOS	16
7 DISCUSSÃO	21
8 CONCLUSÃO.....	23
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS.....	25
ARTIGO	29
APÊNDICE	39
FICHA DE PREENCHIMENTO INDIVIDUAL	39
ANEXO	40
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	40

1 INTRODUÇÃO

Durante internações em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIPs), a ausência de familiares, a presença de ruídos e a necessidade de procedimentos muitas vezes invasivos são fatores que contribuem para danos físicos e emocionais em pacientes pediátricos. Crianças admitidas nestas unidades necessitam muitas vezes de suporte ventilatório e de drogas vasoativas, além de serem submetidas a procedimentos que podem causar dor. Isso exige o uso de intervenções medicamentosas para adequado controle da ansiedade e do desconforto. Importante a abordagem terapêutica diante do quadro de dor e de agitação de pacientes pediátricos pode também fazer uso de medidas não farmacológicas, como a presença de familiares, respeito ao ciclo sono-vigília, música, entre outros (Piva, 2015).

Em pacientes necessitando de suporte mecânico ventilatório o ideal seria manter um estado de interação com o meio, com um mínimo de desconforto e, para tal fim utilizar terapias combinadas (Hünseler, *et al.* 2014; Hayden, *et al.* 2016). Cada paciente que requeira sedação e analgesia é avaliado de forma individual para que estas metas sejam alcançadas de maneira eficaz, o que inclui diminuição da ansiedade e relaxamento muscular adequados. Essa avaliação individual, a depender da fisiopatologia da doença de base, é essencial para impedir que este indivíduo seja sedado de forma excessiva ou insuficiente, causando efeitos adversos a curto ou a longo prazo (Piva, 2015; Hayden, *et al.* 2016).

Tradicionalmente, sedoanalgesia farmacológica é obtida através do uso combinado de analgésicos (frequentemente da família dos opioides) e sedativos (usualmente do grupo de benzodiazepínicos). Há grande demanda por novas pesquisas com objetivo de encontrar novas opções terapêuticas que possibilitem rodízio das drogas, visando à diminuição dos efeitos adversos (Kleiber, *et al.* 2016; Wang, *et al.* 2016). Crianças com condição crítica exigem plano terapêutico com metas de sedação individualizada. Sedação e analgesia reduzem resposta ao estresse e taxa de metabolismo basal. Assim, um nível de conforto adequado cria um ambiente seguro para o cuidado do paciente, permitindo uma recuperação esperada com sincronia com ventilador e boa tolerância aos procedimentos. Dados para indicar quais melhores agentes na faixa pediátrica são, no entanto, ainda escassos (Beckman, E. J. 2017).

Durante as tentativas de otimizar as terapias em paralelo àquelas de maior aceitação do paciente pode ocorrer, no entanto, tolerância ao fármaco utilizado, conforme o tempo de uso e o próprio perfil de metabolismo de cada criança, assim o uso destas medicações não é livre de riscos. Existe descrito em literatura o risco de desenvolvimento de tolerância, dependência e sintomas de abstinência. Desta forma, um dos pilares de segurança de uso destas medicações seria identificar a menor dose eficaz para aquele objetivo de cuidado de forma individualizada, seja controle algico ou sedação (Beckman, E. J. 2017; Ambrose, *et al.* 2000).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SEDOANALGESIA EM TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

Fentanil e morfina são os principais opioides parenterais utilizados em ambientes hospitalares. Seus principais efeitos adversos são depressão respiratória, constipação, náusea, vômito e prurido, este pode evoluir para reação alérgica grave mais comumente após o uso de morfina. Benzodiazepínicos promovem sedação, relaxamento muscular, ação ansiolítica e efeito anticonvulsivante, destes o midazolam é de curta ação e bastante utilizado para procedimentos e para sedação em terapia intensiva. Seus principais efeitos adversos são dose dependente e levam à depressão respiratória e à diminuição da resistência vascular periférica com ação hipotensora. Cetamina é antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), conhecido como um agente sedativo e analgésico de rápida ação. Efeitos adversos conhecidos são sialorreia e ação dissociativa, além de descrição de *delirium* e de fenômenos de desorientação após seu uso, sem melhora mesmo quando associado a benzodiazepínicos como pós-medicação (Piva, 2015; Beckman, E. J. 2017).

Já as medicações α_2 -agonistas são boas alternativas medicamentosas ao uso de benzodiazepínicos. A clonidina com uso recorrente na medicina veterinária possui mais literatura nesta área devido uso ser mais corriqueiro. α_2 -agonistas possuem ação nos receptores alfa-2-adrenérgicos pós-sinápticos levando a redução da ativação neuronal. Clonidina tem sido descrita como agonista parcial (Mervyn, M. 1991). No cérebro, estimula os receptores alfa-2, resultando em redução do estímulo simpático no *locus coeruleus*, principal região no sistema nervoso central envolvida no efeito sedativo desse agonista (Hayden, *et al.* 2016; Andreolio, *et al.* 2016). Clonidina e dexmedetomidina são opções terapêuticas do grupo dos alfa-2-agonistas. Clonidina é uma droga α_2 -agonista com efeito neurológico, causando sedação e analgesia. Possui também efeito anti-hipertensivo, podendo levar à hipotensão e bradicardia de acordo com dose utilizadas (WHO, 2012; Piva, 2015; Hayden, *et al.* 2016). Estudos demonstram efeitos como hipotensão e redução da pós-carga que são importantes e comuns em pacientes criticamente doentes, exigindo maior monitorização, mas também levam à redução de consumo de O₂. Com o uso da clonidina, há também a descrição sobre o desempenho de sua ação terapêutica na síndrome de abstinência, com diminuição da administração de analgésico devido hipótese de agir em redução de transmissão noradrenérgica central, reforçando discussão de modulação da dor através de ação de neurotransmissores noradrenérgicos (Mervyn, M. 1991).

Dexmedetomidina é capaz de produzir uma “sedação consciente” sem depressão respiratória, possui sua utilização e doses utilizadas com melhor documentação na faixa pediátrica quando comparada à clonidina, no entanto seu custo é maior e muitas unidades do país não possuem esta medicação disponível de forma rotineira. Dexmedetomidina também apresenta maior seletividade pelos receptores alfa-2-agonistas quando comparada com os receptores alfa-1 agonistas e com a clonidina (1620:1 da dexmedetomidina e 220:1 da clonidina) (Virtanen, *et al.* 1988).

Recentemente estudo de coorte em nossa unidade avaliou o uso da dexmedetomidina em diferentes situações clínicas. Este estudo incluiu 77 crianças entre dois meses e 18 anos e avaliou a segurança do uso de dexmedetomidina para desmame de ventilação mecânica, pós-operatório neurocirúrgico e cirurgia de via aérea superior (VAS), ventilação não-invasiva (VNI) e taquicardia supraventricular refratária. Observado que a dexmedetomidina é uma droga segura com poucos e toleráveis efeitos colaterais especialmente relacionados com sistema cardiovascular (Andreolio, *et al.* 2016). Observa-se o uso crescente e cada vez mais prolongado deste fármaco em unidades de tratamento intensivo pediátrico (Lardieri, *et al.* 2015; Tobias, 2015; Gagnon, *et al.* 2015). Uma alternativa menos onerosa que dexmedetomidina seria o uso de clonidina. No entanto, dispomos de poucos estudos sobre a dose da clonidina como sedativo

primário na faixa pediátrica, mesmo que tenhamos conhecimento mais bem descrito sobre as doses adjuvantes e para o tratamento de abstinência.

O estudo SLEEPS (*Safety profile, Efficacy and Equivalence in Pediatric intensive care Sedation study*) foi substancialmente *underpowered* no entanto demonstrou a não-inferioridade da clonidina quando comparada ao midazolam quando o objetivo foi avaliar a manutenção do paciente sedado quando submetido a ventilação mecânica neste estudo prospectivo, multicêntrico, duplo-cego e randomizado que teve como objetivo comparar o uso da clonidina com o midazolam como opções sedativas. (Wolf, A. *et al* 2014).

2.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA EM TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

Cuidado de paciente criticamente doente em unidades de terapia intensiva pediátrica e neonatal já ocorre há mais de 50 anos, sendo a prática de ventilação mecânica um procedimento invasivo rotineiro das unidades. Método este essencial para garantir a vida daqueles que necessitam de suporte quando não podem respirar sozinhos por uma doença respiratória, por uma instabilidade hemodinâmica ou por uma recuperação de procedimento cirúrgico por exemplo (Newth, C. J. L. *et al* 2017).

Admissões em leitos de terapia intensiva pediátrica ocorrem por diversos motivos como descrito, mas ainda em grande maioria por doenças respiratórias agudas. Apesar de anos de inovações na área e de estudos em ventilação mecânica, ainda não existem *guidelines* consistentes para indicação de métodos ventilatórios de maior segurança para a faixa pediátrica e modos de desmame, ainda sendo muito variável os modos ventilatórios utilizados conforme as experiências de serviço e muitas práticas utilizadas são extrapolações de estudos de adultos (Conti, G., Piastra, M. 2016). No entanto, já se discute que apesar de grande variação da metodologia, o uso de protocolos diminui dias de ventilação mecânica e já há relevância em estudos realizados na faixa pediátrica (Newth, C. J. L. *et al* 2017).

Sabe-se que pacientes acometidos por Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) possuem maior morbidade associada, permanecendo maior tempo em suporte mecânico respiratório do que usualmente se espera em pacientes de pós-operatório ou em tratamento clínico de outro foco infeccioso. SDRA é uma injúria pulmonar aguda desencadeada por etiologias pulmonares ou extrapulmonares, sendo descrita pela primeira vez por Ashbaugh *et al* em 1967, mas ainda hoje um desafio no manejo de pacientes de terapia intensiva pediátrica. Em 2015, houve uma reunião e finalmente uma descrição de critérios de SDRA específicos para a faixa da pediatria através do *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference* (PALICC). Etiologias infecciosas como pneumonia e sepse já representa mais de 50% dos casos (Cheifetz, I. 2017).

A bronquiolite viral aguda (BVA) é a doença respiratória de maior prevalência em menores de 2 anos. A doença se caracteriza por ser sazonal, possui etiologia viral, mas pode evoluir com insuficiência respiratória grave e necessidade de suporte ventilatório invasivo, em maior número nos pacientes menores de 30 dias, com baixo peso e portadores de comorbidades. Mesmo nos casos mais graves, existe boa expectativa de sobrevivência diante da experiência dos serviços diante do tratamento clínico da enfermidade (Ferlini, *et al* 2016).

Mesmo com princípios básicos de proteção e ventilação protetora sabe-se, no entanto, que a própria ventilação mecânica possui altos índices de lesão relacionada ao suporte ventilatório e que este tipo de lesão também pode vir a interferir em tempo de suporte ventilatório e no desfecho como mortalidade e alta hospitalar (Conti, G. Piastra, M. 2016; Newth, C. J. L. *et al* 2017).

2.3 ESTABILIDADE HEMODINÂMICA EM TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

Paciente criticamente doente admitido em leito de terapia intensiva pode evoluir com necessidade de monitorização hemodinâmica contínua, suporte inotrópico e vasopressor por efeitos adversos de drogas, por sepse e por choque séptico, dentre outras causas. Na tentativa de descrever o uso de suporte inotrópico que um paciente necessitava, foi então descrito um escore chamado *Vasoactive Inotropic Score (VIS)*, um acréscimo do escore já utilizado em pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica descrito como *Inotropic Score (IS)*. Há descrição de estudos correlacionando mortalidade e VIS elevados, no entanto percebe-se a variação do escore e dos desfechos conforme os horários que forem mensurados após admissão na UTI, podendo ter relação somente com tempo de ventilação mecânica ou com o desfecho mortalidade (McIntosh. *et al* 2017).

Clonidina, inicialmente conhecida como droga anti-hipertensiva, espera-se então que ao ser utilizada como opção de sedoanalgesia possa ter interferência hemodinâmica, especialmente hipotensão e bradicardia. No entanto, estudos descrevem o uso da clonidina com boa tolerância hemodinâmica em cirurgia cardíaca na faixa etária neonatal. (Kleiber, N. *et al* 2016). A bradicardia também preocupante pela sua ação no débito cardíaco, no entanto percebe-se um mecanismo de compensação, além da diminuição de consumo de oxigênio, assim esses mecanismos juntamente se reorganizam e toleram os possíveis efeitos prejudiciais da redução de frequência cardíaca no débito cardíaco, favorecendo este por levar à redução da pós-carga. Estes resultados assim reforçam que há redução do VIS conforme início do uso da clonidina, reforçando esta teoria (Kleiber, N. *et al* 2018).

3 JUSTIFICATIVA

A indicação de sedoanalgesia de paciente da faixa pediátrica criticamente doente foi por muito tempo restrita a poucas opções terapêuticas. No entanto, à medida que se percebeu os efeitos adversos existentes diante das opções disponíveis, os estudos sobre novos arsenais são essenciais para permitir que haja uma rotatividade de medicações.

Diante da grande desigualdade na distribuição de recursos para a saúde pública em nosso país, estudo como este permite descrever dose de clonidina, medicação ainda pouco conhecida, mas de mesma classe da dexmedetomidina, com possibilidade de diminuir os recursos utilizados uma vez que clonidina possui valor financeiro menor.

Por fim, espera-se que esta pesquisa traga, a partir da experiência do serviço, a descrição de uma dose inicial, uma dose de manutenção e a possibilidade de uma dose de extubação de clonidina em infusão contínua de pacientes em ventilação mecânica, trazendo segurança para outros estados brasileiros iniciarem esta prática no cotidiano de seus serviços. Espera-se também que novas pesquisas partam a partir deste trabalho.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as doses inicial (primeiras 6h), de manutenção (primeiras 24h) e pré-extubação (últimas 24h) da clonidina em lactentes submetidos à ventilação mecânica.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever as doses iniciais, de manutenção e pré-extubação de clonidina de acordo com a indicação de ventilação mecânica.

Descrever as doses iniciais, de manutenção e pré-extubação de clonidina e a necessidade de doses cumulativas de outros sedativos.

Verificar a associação do uso da clonidina com o *Vasoactive Inotropic Score* (VIS), Frequência Cardíaca, Pressão Arterial Sistólica e Diastólica em três momentos (ao fim das primeiras 6h, ao fim das primeiras 24h e 24h antes da extubação).

5 METODOLOGIA

1. Delineamento

Estudo de coorte retrospectiva.

2. Local

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA.

3. Período

O período de interesse do estudo é de janeiro de 2017 a dezembro de 2018.

4. População

Pacientes admitidos na UTIP abaixo de 2 anos submetidos a ventilação mecânica.

5. Critérios de inclusão

Pacientes admitidos na UTIP abaixo de 2 anos submetidos a ventilação mecânica em uso de clonidina em infusão contínua.

6. Critérios de exclusão

Presença de cardiopatia congênita complexa, em uso de 2 ou mais anticonvulsivantes ou antipsicóticos, necessitando de hemodiálise, em uso de clonidina em infusão contínua em ventilação não-invasiva e falha deste suporte evoluindo para entubação orotraqueal. Pacientes que foram extubados em menos de 6 horas foram excluídos, quando tiveram mais de uma internação só tiveram dados levados em consideração na primeira internação e excluímos uma criança com condição crônica complexa que permaneceu internada na UTIP por mais de 100 dias.

7. Coleta de dados

Foi realizada revisão de prontuário utilizando ferramenta de coleta de dados individual (Apêndice) com posterior organização de dados em tabela única de excel. A UTIP é composta de 13 leitos com classificação nível três de gravidade pelo Ministério da Saúde pelo atendimento de pacientes graves ou de risco que dispõe de cuidados médicos e de enfermagem em tempo integral.

O uso de clonidina endovenosa em nosso serviço é frequente. Em nosso serviço, é utilizada como adjuvante a benzodiazepínicos, opioides, cetamina e neurobloqueadores em casos selecionados. Diariamente, é realizado o round composto por equipe multidisciplinar onde o caso clínico do paciente é atualizado e as metas terapêuticas definidas, dentre elas o nível de sedação. Assim, diariamente conforme o quadro clínico e a evolução do paciente é definido o nível de sedação que se deseja manter o paciente, utilizando a escala de sedação validada em serviço, escala COMFORT-B, desta forma o ajuste de medicação será realizado nas próximas horas de plantão conforme o plano traçado em round, mas podendo ser reajustado de acordo com as intercorrências clínicas do plantão. Para discutir melhor os dados estatisticamente, os benzodiazepínicos foram convertidos para midazolam na unidade de mg/kg/h, os opioides utilizados para fentanil na unidade de mcg/kg/h e cetamina calculada em taxa de infusão de mg/kg/h. Foi realizado o somatório das doses em infusão contínua e das medicações realizadas em bolus.

8. Análise Estatística

Os dados foram transcritos para uma planilha do Excel para Windows (Microsoft Office) e posteriormente analisados através do programa IBM SPSS Statistics. As variáveis contínuas foram expressas através da mediana e o intervalo interquartil (IQ25-75%) pois não apresentaram distribuição normal verificadas através do Teste de Normalidade Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta e relativa (%). Para avaliar as variáveis contínuas foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e para verificar as correlações entre as variáveis contínuas foi aplicado o teste de Spearman.

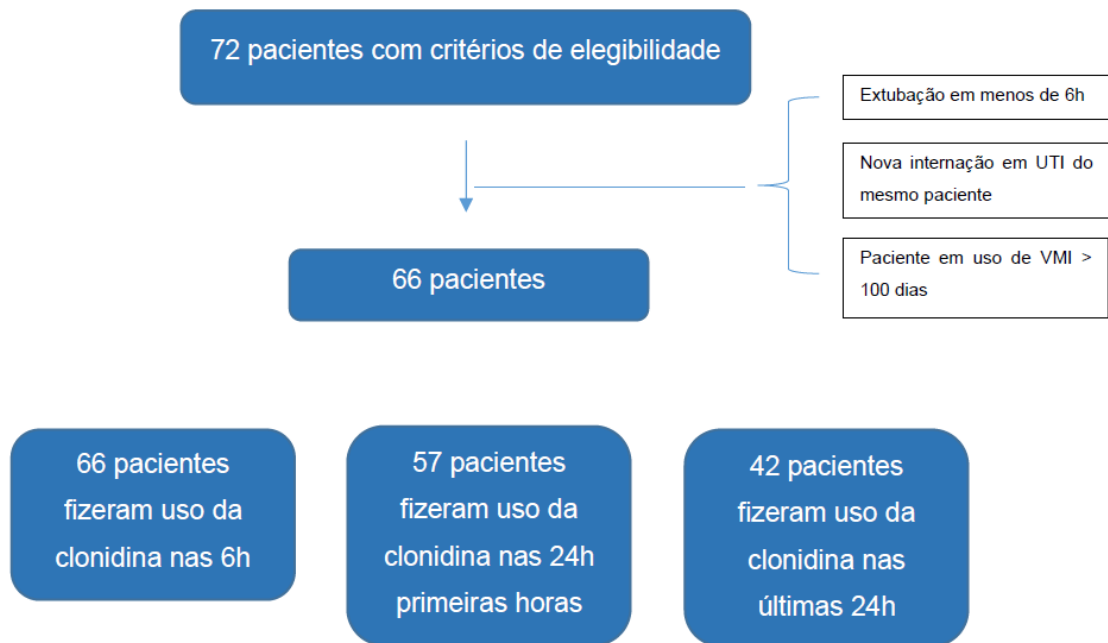
9. Aspectos éticos

Este estudo foi submetido à Plataforma Brasil, obtendo o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número: 95105718.2.0000.5327 sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados apenas para a presente pesquisa, assim como preservar a privacidade dos indivíduos participantes, evitando divulgação de dados que possam identificar os pacientes envolvidos no presente estudo.

6 RESULTADOS

No período do estudo, identificamos 170 pacientes que utilizaram clonidina endovenosa em diversas situações sendo 72 elegíveis ao estudo. Entretanto, apenas 66 crianças permaneceram no grupo de pacientes que fizeram uso da clonidina nas primeiras 6 horas. Entre as causas mais frequentes para exclusão do estudo destacam-se o fato de utilizar clonidina em mais de uma ocasião na mesma internação e ser extubado com menos de 6 horas de início da clonidina (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de pacientes selecionados para estudo e distribuição após aplicação de critérios de elegibilidade e devido perdas no decorrer do tempo.



Fonte: próprio autor. (*Perdas: 6 pacientes)

Nesta amostra o sexo masculino predominou em mais de 60% dos pacientes, observando-se uma mediana de idade de 4 (IQ_{25-75%} 2 - 10) meses, sendo que mais de 70% dos pacientes tinham idade inferior a 12 meses. As principais indicações de ventilação mecânica em UTIP foram bronquiolite viral aguda (56%) e pneumonia / SDR (15%). O tempo mediano de ventilação mecânica foi 6 (IQ_{25-75%} 4 - 9) dias. Com tempo mediano de permanência em leito de UTIP por 10 (IQ_{25-75%} 4 - 9) dias e internação Hospitalar total por 20 (IQ_{25-75%} 4 - 9) dias (Tabela 1).

A mediana de infusão de clonidina nas primeiras 6 horas foi de 0,54 mcg/kg/hr com nas primeiras 24 horas para 0,85 mcg/kg/h. Destaca-se que, no momento da extubação, 42 pacientes ainda estavam em uso de clonidina com mediana de 0,63 mcg/kg/h (Tabela 2). Não houve diferença estatística nestes 3 momentos ($p > 0,4$).

Tabela 1 – Dados demográficos e características da população do estudo

Idade, n (%)	
Mediana (IQ _{25-75%}), meses	4 (2 - 10)
< 6 meses	38 (58%)
6 meses a 12 meses	13 (20%)
12 meses a 24 meses	15 (23%)

Sexo, n (%)	
Masculino	44 (67%)
Indicação de UTIP, n (%)	
Bronquiolite	37 (56%)
Pneumonia / SDRA	10 (15%)
Pós-operatório	9 (14%)
Outros	10 (15%)
Tempo de VMI, mediana (IQ_{25-75%}), dias	6 (4 – 9)
Tempo de UTIP, mediana (IQ_{25-75%}), dias	10 (8 – 13)
Tempo de Hospital, mediana (IQ_{25-75%}), dias	20 (16 – 42)

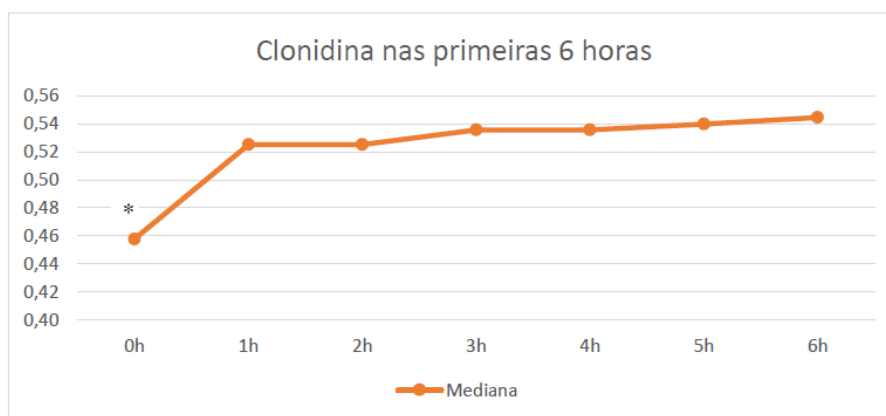
A progressão nas doses de infusão de clonidina está descrita nas figuras 2, 3 e 4. Observam-se aumentos na taxa de infusão de clonidina na primeira hora (0,46 para 0,52mcg/kg/h) (Figura 2) e na décima sétima hora (0,66 para 0,82mcg/kg/h) mantendo-se estável até o final da vigésima quarta hora ($p < 0,001$) (Figura 3).

Tabela 2 – Clonidina em infusão contínua (mcg/kg/h): dose inicial (final de 6hs), de manutenção (ao fim das 24h) e no momento da extubação.

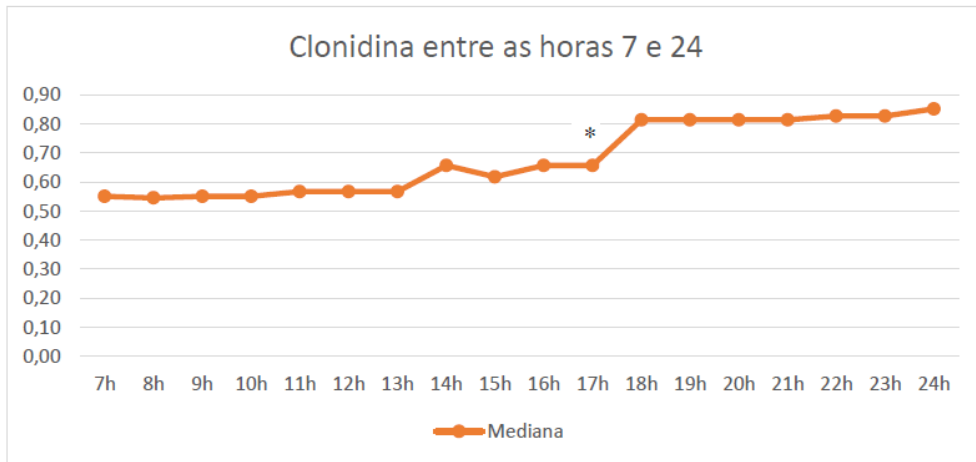
	Mediana (IQ _{25-75%})
Infusão de Clonidina em 6hs (N = 66)	0,54 (0,49 – 0,88)
Infusão de Clonidina em 24hs (N = 57)	0,85 (0,53 – 1,03)
Infusão de Clonidina na Extubação (N = 42)	0,63 (0,54 – 1,01)

Nas 24 horas pré-extubação, observa-se redução na infusão contínua de clonidina nas horas 3, 2, 1 e 0 que antecedem a retirada do tubo traqueal (Figura 4), sendo reduzida gradualmente de 0,93 até 0,63mcg/kg/h no momento da extubação ($p < 0,001$).

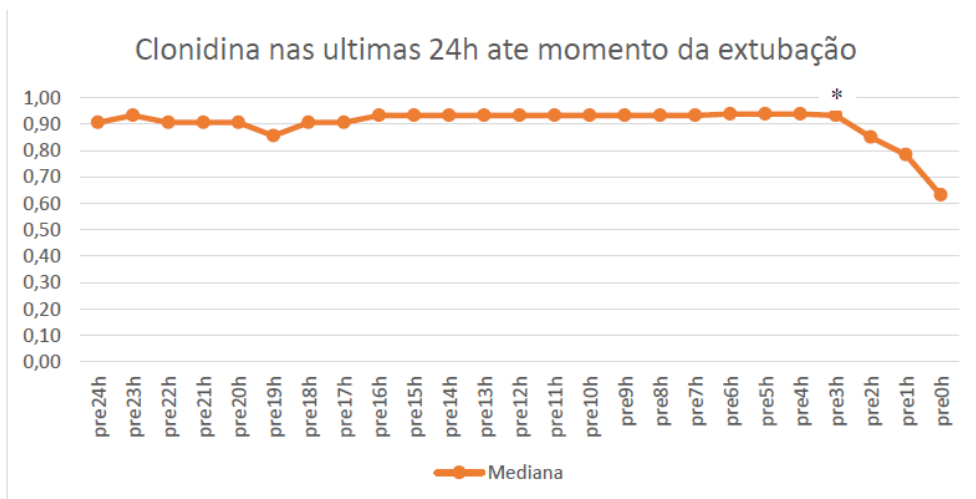
Figura 2 – Uso de Clonidina em infusão contínua nas primeiras 6 horas após seu início (* $p < 0,001$)



Fonte: próprio autor

Figura 3 – Uso de Clonidina em infusão contínua entre as horas 7 e 24 após seu início (*p < 0,001)

Fonte: próprio autor

Figura 4 – Uso de Clonidina em infusão contínua nas últimas 24 horas até o momento da extubação (*p < 0,001)

Fonte: próprio autor

Na tabela 3, estão descritas as medianas das doses de clonidina nos três momentos estudados (inicial, manutenção e pré-extubação), conforme a indicação de ventilação mecânica. Apesar de haver discreta diferença de valores de mediana, a dose de clonidina em mcg/kg/h é igual nos três momentos independentes da indicação de suporte ventilatório invasivo na UTI.

A infusão de clonidina foi usada associada a outras medicações também em infusão contínua: benzodiazepínicos (16 casos), opioide (14 casos) e cetamina (35 casos), não observando-se diferenças nas doses iniciais de clonidina nestas três associações nas primeiras 6 horas e tampouco nas 24 horas seguintes (Tabela 4).

Tabela 3 – Dose de Clonidina em mcg/kg/h conforme indicação de UTIP nos três momentos

Bronquiolite	Pneumonia / SDRA	Pós-Operatório	Outros	p
N = 37	N = 10	N = 9	N = 10	

Clonidina Inicial (N= 66)	0,56 (0,49 – 0,89)	0,58 (0,5 – 0,91)	0,50 (0,43 – 0,53)	0,54 (0,53 – 0,98)	0,17
Clonidina Manutenção (N = 57)	N = 34 0,59 (0,51 – 1,03)	N = 9 0,93 (0,66 – 1,03)	N = 5 0,83 (0,82 – 0,94)	N = 9 1,05 (0,54 – 1,14)	0,71
Clonidina Pré-Extubação (N = 42)	N = 27 0,63 (0,55 – 1,00)	N = 6 0,75 (0,56 – 1,5)	N = 4 0,46 (0,19 – 0,97)	N = 5 0,75 (0,54 – 0,94)	0,91

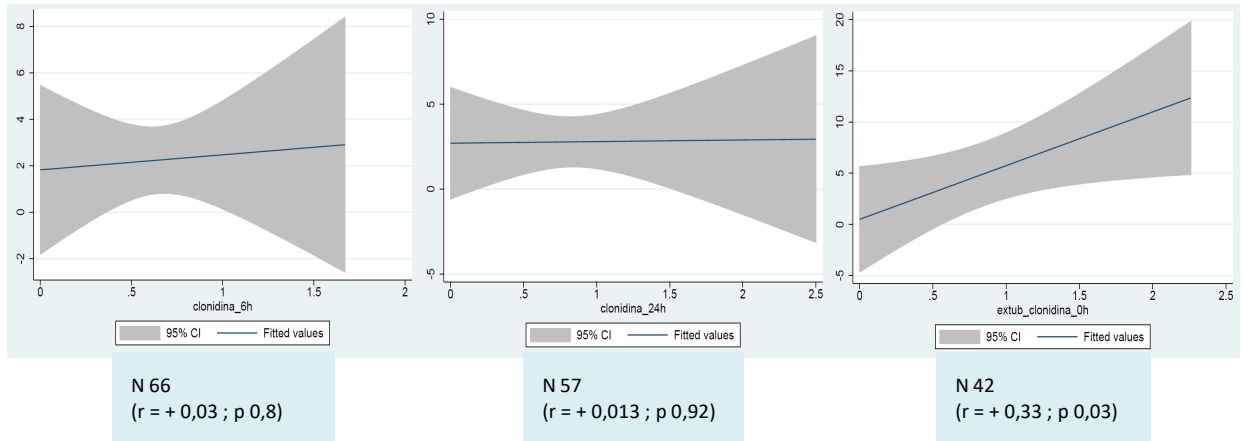
A dose pré-extubação de clonidina quando comparada com o cumulativo de outros sedativos foi composta somente por 3 pacientes, se comparada quanto ao uso de benzodiazepínico e de opioide, optado assim por não descrever estes grupos. Quando comparada ao cumulativo de cetamina, percebe-se um aumento da taxa de infusão de clonidina quando comparada com a do grupo geral.

Tabela 4 – Infusão de Clonidina (mcg/kg/h) e uso cumulativo de outros sedativos (infusões contínuas e bolus)

Ao fim de 6 horas		
	Mediana (IQ _{25-75%})	Clonidina - Mediana (IQ _{25-75%})
Benzodiazepínico (N = 16)	0,21 (0,18 – 0,36)	0,53 (0,46 – 0,57)
Opioide (N = 14)	2,06 (1,84 – 2,34)	0,52 (0,42 – 0,89)
Cetamina (N = 35)	0,89 (0,6 – 1,05)	0,54 (0,5 – 0,71)
Ao fim de 24 horas		
	Mediana (IQ _{25-75%})	Clonidina - Mediana (IQ _{25-75%})
Benzodiazepínico (N = 13)	0,20 (0,18 – 0,28)	0,93 (0,54 – 1,03)
Opioide (N = 13)	2,13 (1,89 – 2,29)	0,87 (0,53 – 1,01)
Cetamina (N = 27)	0,89 (0,67 – 1,10)	0,85 (0,55 – 1,03)
Pré-Extubação		
	Mediana (IQ _{25-75%})	Clonidina - Mediana (IQ _{25-75%})
Cetamina (N = 11)	0,65 (0,41 – 0,72)	1,88 (0,72 – 2,07)

A correlação da clonidina com *Vasoactive Inotropic Score* (VIS), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi avaliada através do teste de correlação não-paramétrico de Spearman com resultado de correlação fraca. No momento pré-extubação, houve uma correlação positiva, mas fraca da dose de clonidina com o VIS (Figura 5). Nos momentos 24 horas e pré-extubação, houve uma correlação positiva e fraca da FC e uma correlação negativa e fraca da PAD com as doses da clonidina.

Figura 5 – Correlação do *Vasoactive Inotropic Score* (VIS) e a clonidina em três momentos.



Fonte: próprio autor.

Quando estratificado por motivo que levou a indicação de UTI, pacientes com diagnóstico de bronquiolite tiveram correlação positiva e moderada da dose de clonidina e VIS quando avaliado no momento pré-extubação.

7 DISCUSSÃO

Este estudo não é o primeiro a descrever o uso da clonidina como opção de sedativo em paciente em ventilação mecânica na faixa pediátrica, mas traz uma coorte com experiência importante de serviço e pela primeira vez descreve dose de clonidina utilizada em extubação de pacientes até 2 anos em ventilação mecânica independente do suporte inotrópico.

Nas primeiras 6 horas do nosso estudo, é utilizada uma mediana de infusão de clonidina considerada baixa (0,53 mcg/kg/hr). Há descrito em literatura doses com tolerância hemodinâmica em cirurgias cardíacas de pacientes em faixa neonatal em taxa de infusão de 1 mcg/kg/h até 2 mcg/kg/h nas primeiras 30 horas (Kleiber *et al* 2016). Neste estudo, após as 6 horas de infusão, houve aumento significativo em 24 horas (0,85 mcg/kg/h) sem alteração do VIS, da FC e das medidas de PAS e de PAD. No momento da extubação, 42 pacientes ainda estavam em uso de clonidina com mediana de 0,63 mcg/kg/h. Sugerindo que o efeito de hipotensão e de bradicardia conhecido da clonidina pode ser bem tolerado em pacientes criticamente doentes em suporte ventilatório invasivo.

Em nosso serviço, o ajuste de drogas sedativas é guiado pela escala COMFORT-B conforme definido pela equipe médica nos rounds diários da UTIP. É interessante destacar que, mesmo tratando-se de indicações diferentes para VMI (pós-operatórios, bronquiolite viral aguda e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo), as doses de clonidina nestes grupos de pacientes não diferiram, sugerindo que estas doses atendiam aos objetivos propostos de manter paciente sob sedoanalgesia desejada.

Hünseler *et al.* avaliou o uso de clonidina *versus* placebo em pacientes recebendo infusão contínua de midazolam e fentanil após o 4º dia de intubação orotraqueal. O estudo contou com 219 crianças e teve como objetivo comparar o consumo de midazolam e de fentanil entre os grupos de estudo, necessidade de suporte por eventos adversos e sinais de abstinência. Houve significativa redução do consumo de fentanil ($p = 0,001$) no grupo da clonidina quando comparado ao placebo. Percebeu-se melhor resultado em crianças na faixa etária de 1 a 28 dias quando comparados às crianças maiores, acreditando-se que o maior e melhor efeito obtido com a clonidina em crianças menores deve ser atribuído à sua farmacocinética e aos menores níveis séricos em crianças maiores (Hünseler *et al*, 2014).

SLEEPS, estudo desenvolvido no Reino Unido, comparou o uso de clonidina *versus* midazolam intravenoso em 120 crianças internadas em UTIP que necessitaram ventilação mecânica e sedação por mais de 12 horas. O estudo concluiu que a clonidina é uma alternativa para o uso de midazolam, mantendo pacientes adequadamente sedados por mais de 80% do tempo desejado. No entanto, a amostra do estudo foi menor que a planejada limitando as conclusões e extrapolações destes resultados (Wolf, *et al*, 2014).

Os estudos sobre a clonidina em infusão intravenosa contínua para sedação são escassos e a maioria possui recém-nascidos (RN) como população. Kleiber *et al.* utilizou clonidina em 23 recém-nascidos (RNs) em pós-operatório de cirurgia cardíaca em doses de clonidina descritas variando de 0,5 a 2mcg/kg/h em média por 30 horas de infusão. Resultados demonstraram o decréscimo da frequência cardíaca ($p < 0,0001$), da pressão arterial diastólica ($p = 0,018$), sem outras repercussões clínicas, sendo estes achados compatíveis com indicação segura do uso da clonidina mesmo em situações tidas como contraindicação relativa como pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca.

Pohl-Schickinger *et al* utilizou clonidina em crianças (com mediana 5 meses) em pós-operatório de cirurgia cardíaca com sedação e analgesia prolongada, iniciando infusão de clonidina no dia 5 (IQR 2-5 dias) após cirurgia cardíaca. Em nenhum dos casos descritos houve necessidade de ajuste de aporte inotrópico devido efeitos adversos da clonidina com diminuição da frequência cardíaca ou da pressão arterial sistêmica importante, sugerindo o uso da clonidina intravenosa em infusão contínua como opção terapêutica.

Apesar dos conhecidos efeitos adversos da clonidina como a bradicardia e a hipotensão, estes podem também ter efeito benéfico como a redução da pós-carga auxiliando em aumento de débito cardíaco percebido no *VIS* e na tolerância clínica de pacientes criticamente doentes das unidades de terapia intensiva pediátrica (Beckman, E. J. 2017; McIntosh *et al*, 2017; Kleiber, N. *et al* 2018). Neste aspecto, em nosso estudo com as doses utilizadas de clonidina não observamos impacto nas variáveis hemodinâmicas avaliadas nestes pacientes (FC, PAS, PAD e *VIS*), uma vez que mesmo com variações de valores de sinais vitais e de ajuste inotrópico foi possível manter a conduta clínico com uso da medicação para obter a sedoanalgesia alvo.

Também vale ressaltar o efeito benéfico de controle algico e de sintomas de abstinência, como já descrito em literatura. Clonidina é uma opção terapêutica do grupo dos alfa-2-agonistas com ação sedativa, principal objetivo deste estudo, no entanto, também ação analgésica e opção terapêutica da síndrome de abstinência. Dentro e fora da UTIP, clonidina em apresentações endovenosa e enteral têm sido utilizadas também para tratamento de síndrome de abstinência após retirada de opioide, de benzodiazepínico e até mesmo da dexmedetomidina após seu uso prolongado (Lardieri, *et al*. 2015; Hayden, *et al*. 2016). Em UTIP, pacientes em menos de uma semana em suporte de VMI com sedoanalgesia apresentam maior incidência de síndrome de abstinência, assim espera-se que o desmame de suporte ventilatório e a extubação em uso da clonidina possa ser uma ferramenta terapêutica que permita melhor tolerância diante dessa comorbidade frequente em ambiente de terapia intensiva pediátrica, facilitando a retirada do tubo endotraqueal e alta mais precoce (Gagnon, *et al*. 2015; Capino, *et al* 2016).

Em nosso estudo, um dado que também merece ser destacado, é uma correlação positiva moderada do *VIS* 24 horas prévio ao momento da extubação quando relacionado à dose de clonidina e à indicação de UTI por bronquiolite. No entanto, este aumento do escore não levou a mudança de conduta com suspensão da infusão de clonidina. De qualquer forma, os outros achados demonstram a segurança que o início da infusão de clonidina com titulação conforme tolerância hemodinâmica do paciente traz segurança de uso em terapia intensiva pediátrica em pacientes com múltiplas condições graves.

É importante identificar o impacto financeiro da disponibilidade de clonidina em serviços pelos Brasil além da Dexmedetomidina. Realizada pesquisa hoje em empresas que disponibilizam a medicação, ampola de Clonidina com 1ml (150mcg/ml) tem orçamento de \$1,34, já ampola de Dexmedetomidina 2ml (100mcg/ml) tem orçamento de \$3,72. Apesar de já se conhecer dose e eficácia da Dexmedetomidina, faz-se necessário ter acesso a maior arsenal devido necessidade de rotatividade de drogas dos pacientes, mas também diante de imensa diversidade econômica que encontramos em nosso país e menor disponibilidade da medicação como rotina em serviços hospitalares do serviço público de saúde.

Entre as limitações de nosso estudo destacam-se o delineamento retrospectivo com sua intrínseca possibilidade de perda de dados, subregistro ou subnotificações de paraefeitos menores, entre outros; aliado a ausência de um protocolo rígido e predefinido para aumento e decréscimos da infusão de clonidina. Mesmo considerando tais limitações, entendemos que os dados aqui apresentados são consistentes com estudos semelhantes já publicados, envolvem uma amostra significativa de pacientes e, especialmente, por revelar a prática diária no ajuste de tais infusões. Pela consistência de nossos achados entendemos que estes dados possam ser extrapolados e utilizados em populações semelhantes ao redor do mundo.

Nossos resultados demonstram a possibilidade de se iniciar clonidina com uma dose menor em infusão contínua, identificada neste estudo, e então titular conforme nível de sedação desejado, avaliando conforme quadro clínico e meta de sedação desejada individualizada. E realizar a extubação de paciente em uso de clonidina em infusão contínua com boa tolerância hemodinâmica.

8 CONCLUSÃO

Neste estudo a dose de infusão de clonidina nas primeiras 6 horas foi de 0,54 mcg/kg/hr, nas primeiras 24 horas foi de 0,85 mcg/kg/h e da dose pré-extubação destacada foi de 0,63 mcg/kg/h. Apesar de haver discreta diferença de valores de mediana, a dose de clonidina em mcg/kg/h é igual nos três momentos independentes da indicação de suporte ventilatório invasivo na UTI.

A infusão de clonidina quando associada a outras medicações também em infusão contínua não demonstrou diferença nas primeiras 6 horas e tampouco nas 24 horas seguintes. A dose pré-extubação de clonidina quando comparada com o cumulativo de outros sedativos foi composta somente por 3 pacientes, se comparada quanto ao uso de benzodiazepínico e de opioide, optado em nosso estudo assim por não descrever estes grupos.

A correlação da clonidina com *Vasoactive Inotropic Score* (VIS), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi avaliada com resultado de correlação fraca. No momento pré-extubação, houve uma correlação positiva, mas fraca e que não levou a suspensão da medicação.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo a infusão de clonidina endovenosa mostrou-se um agente sedativo bem tolerado, sendo utilizado isolado ou associado a outras drogas sedoanalgésicas com mínimo impacto hemodinâmico. Destaca-se ainda sua infusão durante redução de suporte respiratório e extubação. Portanto, entendemos que a infusão de clonidina endovenosa, por sua eficácia, mínimos efeitos adversos e baixo custo, representa uma alternativa importante na sedação de pacientes pediátricos em ventilação mecânica. A bradicardia e hipotensão usualmente descritas não pareceram ser intercorrências importantes, sendo necessário, no entanto, manter a monitorização dos pacientes e o uso com atenção e cautela e mais estudos na faixa pediátrica.

REFERÊNCIAS

- AMBROSE, C.; *et al.* Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. **British Journal of Anaesthesia**, [S.L.], v. 84, n. 6, p. 794-796, jun. 2000.
- AMORETTI, C F *et al.* Validação de escalas de sedação em crianças submetidas à ventilação mecânica internadas em uma unidade de terapia intensiva pediátrica terciária. **Revista brasileira de terapia intensiva**, São Paulo, v. 20, n. 4, p. 325-330, Dec. 2008.
- ANDREOLIO, C; PIVA, J P; BALDASSO, E; FERLINI, R; PICCOLI, R. Prolonged infusion of dexmedetomidine in critically ill children. **Indian Pediatrics**, [S.L.], v. 53, n. 11, p. 987-989, nov. 2016.
- ARENAS-LOPEZ S, MULLA H, MANNA S, DURWARD A, MURDORCH IA, TIBBY SM. Enteral absorption and haemodynamic response of clonidine in infants post-cardiac surgery. **British Journal of Anaesthesia** [S.L.], v. 113, n. 6, p. 964-969, 2014.
- BASKER S, SINGH G, JACOB R. Clonidine in paediatrics: a review. **Indian Journal of Anaesthesia**, [S.L.], v. 53, p. 270-80, 2009.
- BECKMAN E J. Analgesia and sedation in hospitalized children. Ped SAP 2017 Book 3 Sedation and Analgesia. Disponível em: https://www.accp.com/docs/bookstore/pedsap/ped2017b3_sample.pdf (Acesso em 20 de dezembro de 2020.)
- CAPINO, A C.; MILLER, J L.; JOHNSON, P N. Clonidine for sedation and analgesia and withdrawal in critically ill infants and children. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S.L.], v. 36, n. 12, p. 1290-1299, 25 nov. 2016.
- CONTI, G; PIASTRA, M. Mechanical ventilation for children. **Current Opinion in Critical Care**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 60-66, fev. 2016.
- DEHO A, SADOZAI L, DAUGER S, PROT-LABARTHE S. Use of continuous infusion of clonidine for sedation in critically ill children: indications, efficacy and side effects. **Annals of Intensive Care.**, [S.L.], v. 6, p. 107, 2016.
- DUFFETT M, CHOONG K, FOSTER J, MENON K, MEADE M, COOK D J. Adjunctive clonidine in the sedation of mechanically ventilated children: a pilot randomized trial. **Intensive Care Med.**, [S.L.], v. 39, p. S150-S151, 2013.
- FERLINI, R *et al.* Características e evolução de crianças com bronquiolite viral aguda submetidas à ventilação mecânica. **Revista brasileira de terapia intensiva**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 55-61, Mar. 2016.
- GAGNON, D J.; RIKER, R R.; GLISIC, E K.; KELNER, A; PERREY, H M.; FRASER, G L. Transition from dexmedetomidine to enteral clonidine for ICU sedation: an observational pilot study. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 251-259, mar. 2015.

GHAZALY, M; NADEL, S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. **European Journal of Pediatrics**, [S.L.], v. 177, n. 6, p. 913-920, 13 abr. 2018.

HAYDEN, J C.; BREATNACH, C; DOHERTY, D R.; HEALY, M; HOWLETT, M M.; GALLAGHER, P J.; COUSINS, G. Efficacy of $\alpha 2$ -agonists for sedation in pediatric critical care. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 66-75, fev. 2016.

HAYDEN J, DAWKINS I, BREATNACH C, *et al.* A descriptive observational study of sedation outcomes and practices in mechanically ventilated children in an Irish PICU to inform future sedative effectiveness research studies. **European Journal of Pediatrics**, [S.L.], v. 175n. 11, p. 1640-1641, 2016.

HAYDEN J C, DOHERTY D R, DAWKINS I, LEACY F P, HEALY M, BREATNACH C V, COUSINS G, GALLAGHER P J. The effectiveness of $\alpha 2$ agonists as sedatives in pediatric critical care: a propensity score-matched cohort study. **Crit Care Medicine**, [S.L.], v. 47, n. 7, p. e580-e586, jul. 2019.

HÜNSELER, C; BALLING, G; RÖHLIG, C; BLICKHEUSER, R; TRIESCHMANN, U; LIESER, U; DOHNA-SCHWAKE, C; GEBAUER, C; MÖLLER, O; HERING, F. Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 511-522, jul. 2014.

CHEIFETZ, I M. Pediatric ARDS. **Respiratory Care**, [S.L.], v. 62, n. 6, p. 718-731, 25 maio 2017.

ISTA, E; VAN DIJK, M; TIBBOEL, D; HOOG, M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 58-63, jan. 2005.

KLEIBER, N; VAN ROSMALEN, J; TIBBOEL, D; N. DE WILDT, S. Hemodynamic tolerance to IV clonidine infusion in the PICU. **Pediatric Critical Care**, [S.L.], v. 19, n. 8, p. e409-e416, aug. 2018.

KLEIBER, N; WILDT, S N. de; CORTINA, G; CLIFFORD, M; DUCRUET, T; TIBBOEL, D; MILLAR, J. Clonidine as a first-line sedative agent after neonatal cardiac surgery. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 332-341, abr. 2016.

LARDIERI, A B.; FUSCO, N M.; SIMONE, S; WALKER, L. K; MORGAN, J A.; PARBUONI, K A. Effects of clonidine on withdrawal from long-term dexmedetomidine in the pediatric patient. **The Journal of Pediatric Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 45-53, jan. 2015.

MCINTOSH, A M.; TONG, S; DEAKYNE, S J.; DAVIDSON, J A.; SCOTT, H F. Validation of the vasoactive-inotropic score in pediatric sepsis. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 750-757, ago. 2017.

MAZE, M; *et al.* Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**. v. 74, p. 581-605, mar 1991.

MOORE, W; MALLOY, V; KAMAT, P; MCCRACKEN, C. 1123. **Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 40, p. 1-328, dez. 2012.

NASR, V G.; DINARDO, J A. Sedation and analgesia in pediatric cardiac critical care. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 17, p. 225-231, ago. 2016.

NEUBERT A, BAARSLAG MA, VAN DIJK M, *et al.* The CLOSED trial; CLonidine compared with midazolam for SEDation of paediatric patients in the intensive care unit: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. **BMJ Open**, [S.L.], v. 7, p. e016031, 2017.

NEWTH, C J L.; KHEMANI, R G.; JOUVET, P A.; SWARD, K A. Mechanical ventilation and decision support in pediatric intensive care. **Pediatric Clinics of North America**, [S.L.], v. 64, n. 5, p. 1057-1070, out. 2017.

PLAYFOR, S; JENKINS, I; BOYLES, C; CHOONARA, I; DAVIES, G; HAYWOOD, T; HINSON, G; MAYER, A; MORTON, N; RALPH, T. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. **Intensive Care Medicine**, [S.L.], v. 32, n. 8, p. 1125-1136, 13 maio 2006.

PHAN, H; NAHATA, M C. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. **Pediatric Drugs**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 49-69, 2008.

PIVA, J P; GARCIA, P C R (org.). **Medicina Intensiva Pediátrica – 2ª edição**. [S.L.], Revinter, 2015.

POHL-SCHICKINGER, A; LEMMER, J; HÜBLER, M; ALEXI-MESKISHVILI, V; REDLIN, M; BERGER, F; STILLER, B. Intravenous clonidine infusion in infants after cardiovascular surgery. **Pediatric Anesthesia**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 217-222, 22 jan. 2008.

KUDCHADKAR, S R.; YASTER, M; PUNJABI, N M. Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children. **Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 42, n. 7, p. 1592-1600, jul. 2014.

SALARIAN S, KHOSRAVI R, KHANBABAEI G, BAGHERI B. Impact of oral clonidine on duration of opioid and benzodiazepine use in mechanically ventilated children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Iranian Journal Pharmaceutical Research**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 2157-2162, 2019.

SCHILLER R M, ALLEGAERT K, HUNFELD M, VAN DEN B GE, VAN DEN A J, TIBBOEL D. Analgesics and sedatives in critically ill newborns and infants: the impact on long-term neurodevelopment. **Journal of Clinical Pharmacology**, [S.L.] v. 58, p. S140-S150, 2018.

SINHA, C; KAUR, M; TREVOR, S; UPADYA, M. A comparison of midazolam and clonidine as an oral premedication in pediatric patients. **Saudi Journal of Anaesthesia**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 8-11, 2012.

SILVA, C C *et al.* Comparação dos níveis de sedação graduados pela escala Comfort-B e pelo índice bispectral de crianças em ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva

pediátrica. **Revista brasileira terapia intensiva**, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 306-311, Dec. 2013.

TOBIAS, J D. Sedation in the pediatric intensive care unit: challenges, outcomes, and future strategies in the United States. **Pediatric Sedation Outside of The Operating Room**, [S.L.], p. 275-328, 13 set. 2014.

VIRTANEN, R; SAVOLA, J M; SAANO, V; NYMAN, L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α 2-adrenoceptor agonist. **European Journal of Pharmacology**, [S.L.], v. 150, n. 1-2, p. 9-14, maio 1988.

WANG, J; NIU, M; BAI, S. Effects of long-term infusion of sedatives on the cognitive function and expression level of RAGE in hippocampus of rats. **Journal Of Anesthesia**, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 691-695, 13 jun. 2016.

WHO Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illness, **World Health Organization**, 2012.

WOLF, A; MCKAY, A; SPOWART, C; GRANVILLE, H; BOLAND, A; PETROU, S; SUTHERLAND, A; GAMBLE, C. Prospective multicentre randomised, double-blind, equivalence study comparing clonidine and midazolam as intravenous sedative agents in critically ill children: the SLEEPS (safety profile, efficacy and equivalence in paediatric intensive care sedation) study. **Health Technology Assessment**, [S.L.], v. 18, n. 71, p. 1-212, dez. 2014.

ARTIGO

CLONIDINA EM INFUSÃO CONTÍNUA COMO ALTERNATIVA PARA SEDAÇÃO DE CRIANÇAS SUBMETIDOS A VENTILAÇÃO MECÂNICA

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar as doses de clonidina nas primeiras 6hs (inicial), de manutenção (primeiras 24h) e pré-extubação (últimas 24h), as doses cumulativas de outros sedativos e resposta hemodinâmica. **METODOLOGIA:** Realizada uma coorte retrospectiva. **PACIENTES:** Crianças até 2 anos submetidos a ventilação mecânica (VM) admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de um hospital terciário de referência no sul do país, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018, que utilizaram clonidina em infusão contínua. Avaliadas as doses inicial, de manutenção, e pós extubação de clonidina, o *Vasoactive Inotropic Score* (VIS), Frequência Cardíaca, Pressão Arterial Sistólica e Diastólica. **RESULTADOS:** Identificados 66 pacientes que utilizaram clonidina em infusão contínua com mediana de idade de 4 meses (70% menores de 12 meses). As principais indicações de VM foram bronquiolite viral aguda (56%) e pneumonia / Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (15%). A mediana de infusão de clonidina nas primeiras 6 horas (66 pacientes) foi de 0,53 (IQ_{25-75%} 0,49 – 0,88) mcg/kg/hr com aumento em 24 horas (57 pacientes) para 0,85 (IQ_{25-75%} 0,53 – 1,03) mcg/kg/h, enquanto no momento da extubação (42 pacientes) a mediana era de 0,63 (IQ_{25-75%} 0,54 – 1,01) mcg/kg/h, sem diferença entre os três momentos. Tampouco observamos diferenças nas doses de clonidina conforme as indicações de VM. Infusão de clonidina não afetou as variáveis hemodinâmicas, assim como não apresentou diferença quando associada aos adjuvantes opioides e benzodiazepínicos. **CONCLUSÃO:** A clonidina demonstra ser uma opção de sedação bem tolerada em pacientes pediátricos submetidos a ventilação mecânica, sem alterações relevantes nas variáveis hemodinâmicas.

Palavras-chave: Clonidina. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. Ventilação Mecânica. Sedação. Analgesia. Sedação.

CLONIDINA EM INFUSÃO CONTÍNUA COMO ALTERNATIVA PARA SEDAÇÃO DE CRIANÇAS SUBMETIDOS A VENTILAÇÃO MECÂNICA

Introdução

Durante internações em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIP), a ausência de familiares, a presença de ruídos e a necessidade de procedimentos muitas vezes invasivos são fatores que contribuem para danos físicos e emocionais em pacientes pediátricos^{3,4,18}. Crianças admitidas nestas unidades necessitam muitas vezes de suporte ventilatório e de drogas vasoativas, além de serem submetidos a procedimentos que podem causar dor. Isso exige o uso de intervenções medicamentosas para adequado controle da ansiedade e do desconforto^{5,3,10}. Em pacientes necessitando de suporte mecânico ventilatório o ideal seria manter um estado de interação com o meio, com um mínimo de agitação e, para tal fim utilizar terapias combinadas^{18,16,8}. A sedação e analgesia deve ser avaliado de forma individual para que estas metas sejam alcançadas de maneira eficaz, o que inclui diminuição da ansiedade e relaxamento muscular^{3,10}.

Tradicionalmente, sedoanalgesia farmacológica é obtida através do uso combinado de analgésicos (frequentemente da família dos opioides) e sedativos (usualmente do grupo de benzodiazepínicos)^{14,21,24}. Há grande demanda por novas pesquisas com objetivo de encontrar novas opções terapêuticas que possibilitem rodízio das drogas, visando à diminuição dos efeitos adversos. Sedação e analgesia reduzem resposta ao estresse e a taxa de metabolismo basal. Assim, um nível de sedoanalgesia adequada cria um ambiente seguro para o cuidado do paciente criticamente doente^{23,24,20}.

Durante as tentativas de otimizar as terapias em paralelo ao conforto do paciente podem ocorrer tolerância, *delirium*, abstinência, vasoplegia, aumento do tempo de ventilação mecânica, constipação e atraso no início de nutrição enteral^{12,24}. Opioides e benzodiazepínicos têm sido prioritariamente associados a estes efeitos adversos, desta forma há uma busca por novas alternativas tão eficazes quanto estes, mas na expectativa de encontrar opções com menor frequência destes efeitos adversos. Alguns estudos consideram o uso de clonidina para sedação de longo prazo segura, apesar dos eventos de bradicardia e de hipotensão associados. Nos trabalhos realizados em pediatria, as consequências de instabilidade hemodinâmica como bradicardia e redução da pós-carga com consequente hipotensão não levaram ao aumento de suporte inotrópico como esperado^{6,14,7,24}. Em paciente da faixa neonatal, já se tem descrito que a infusão contínua de clonidina leva à redução do consumo de fentanil e de midazolam, proporcionando analgesia e sedação adequadas com redução dos sintomas de abstinência, sem riscos identificados em curto prazo^{12,24}.

Neste estudo os autores pretendem avaliar as doses iniciais (primeiras 6h), de manutenção (primeiras 24h) e pré-extubação (últimas 24h) da clonidina em lactentes submetidos à ventilação mecânica. Serão analisadas as doses iniciais, de manutenção e de pré-extubação de clonidina de acordo com a indicação de ventilação mecânica, assim como as doses cumulativas de outros sedativos adjuvantes e verificar a associação do uso da clonidina com o *Vasoactive Inotropic Score* (VIS), Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) em três momentos (ao fim das primeiras 6h, ao fim das primeiras 24h e 24h antes da extubação).

Métodos

Estudo de coorte retrospectiva, com a inclusão de crianças menores de dois anos submetidas a VM em uso de clonidina em infusão contínua no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018 na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA (Brasil). Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em Pesquisa (CEP do HCPA) com CAAE 95105718.2.0000.5327.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um hospital universitário de referência no sul do Brasil para doenças complexas, transplante hepático, doenças oncológicas e grandes cirurgias. A UTIP possui 13 leitos, realizando em média 600 admissões anuais com 60% destes submetidos a ventilação mecânica com taxa de mortalidade de 7% ano. É também um centro de formação de residentes e de especialistas em terapia intensiva pediátrica.

O esquema de sedação de cada paciente é definido na rotina da unidade durante o round realizado pela manhã com visita multidisciplinar a beira leito cujo alvo de sedação difere conforme objetivo individual, preferência do staff e contraindicação ao uso de algum fármaco. Ao longo do dia, as doses são monitoradas pela equipe de enfermagem e equipe médica durante plantão com ajuste conforme os alvos estabelecidos.

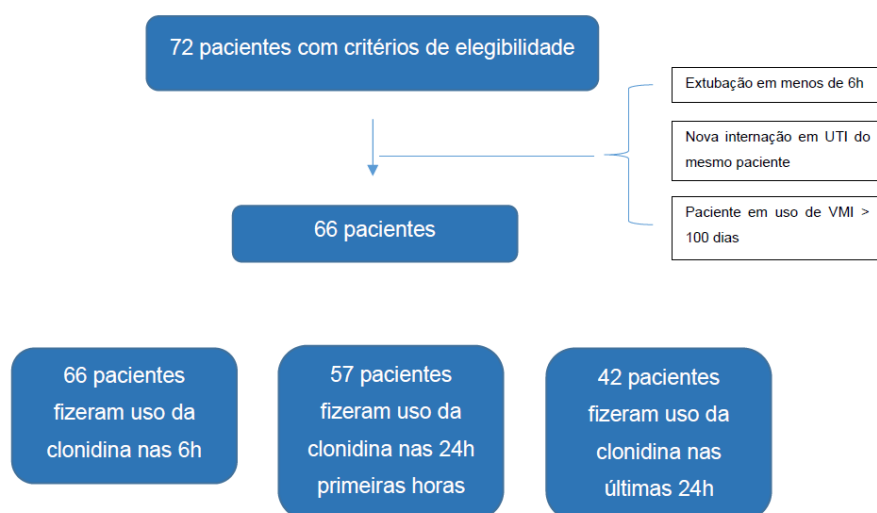
Foram incluídos todos os pacientes admitidos na UTIP abaixo de 2 anos submetidos a ventilação mecânica em uso de clonidina em infusão contínua. Os critérios de exclusão foram: presença de cardiopatia congênita complexa, em uso de 2 ou mais anticonvulsivantes ou antipsicóticos, necessitando de hemodiálise, em uso de clonidina em infusão contínua em ventilação não-invasiva e falha deste suporte evoluindo para entubação orotraqueal. Optado por excluir os pacientes que evoluíram com extubação em menos de 6 horas, portadores de condição crônica complexa com internação por mais de 100 dias e o paciente com mais de uma internação em UTIP em mesma internação hospitalar, este contribuindo com o estudo somente na primeira internação. Os dados foram avaliados por dois pesquisadores e em caso de dúvidas, estas foram dirimidas com pesquisador sênior. Foram coletadas as variáveis idade, peso, sexo, data da admissão hospitalar, data da admissão na UTIP, data da entubação, data da extubação, data da alta da UTIP, data da alta hospitalar, FC, PAM, PAD e PAS em três momentos (após 6h e 24h do início da infusão de clonidina e 24h antes do momento da extubação) e as doses de clonidina e de outros sedativos a cada hora (Infusão contínua e bolus). Não houve mortalidade de desfecho nesse estudo.

Nos resultados de desfecho, as variáveis contínuas foram expressas através da mediana e o intervalo interquartil (IQ25-75%) pois não apresentaram distribuição normal verificadas através do Teste de Normalidade Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta e relativa (%). Para avaliar as variáveis contínuas foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e para verificar as correlações entre as variáveis contínuas foi aplicado o teste de Spearman.

Resultados

No período do estudo, 170 pacientes foram identificados em uso de clonidina, sendo 72 elegíveis ao estudo. Entretanto, apenas 66 crianças preencheram os critérios de elegibilidade.

Figura 1 - Fluxograma de pacientes selecionados para estudo e distribuição após aplicação de critérios de elegibilidade e devido perdas no decorrer do tempo.



O sexo masculino predominou em mais de 60% dos pacientes, observando-se uma mediana de idade de 4 (IQ_{25-75%} 2 - 10) meses, sendo que mais de 70% dos pacientes tinham idade inferior a 12 meses. As principais indicações de ventilação mecânica em UTIP foram bronquiolite viral aguda (56%) e pneumonia / Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (15%). O tempo mediano de ventilação mecânica foi 6 (IQ_{25-75%} 4 - 9) dias. Com tempo mediano de permanência em leito de UTI por 10 (IQ_{25-75%} 4 - 9) dias e internação hospitalar total por 20 (IQ_{25-75%} 4 - 9) dias. (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos e características dos 66 pacientes submetidos a ventilação mecânica e utilizando clonidina em infusão contínua como alternativa.	
Idade, n (%)	
Mediana (IQ _{25-75%}), meses	4 (2 - 10)
< 6 meses	38 (58%)
6 meses a 12 meses	13 (20%)
12 meses a 24 meses	15 (23%)
Sexo, n (%)	
Masculino	44 (67%)
Indicação de UTIP, n (%)	
Bronquiolite	37 (56%)
Pneumonia / SDRA	10 (15%)
Pós-operatório	9 (14%)
Outros	10 (15%)
Tempo de VM, mediana (IQ_{25-75%}), dias	6 (4 - 9)

Tempo de UTIP, mediana (IQ_{25-75%}), dias	10 (8 – 13)
Tempo de Hospital, mediana (IQ_{25-75%}), dias	20 (16 – 42)

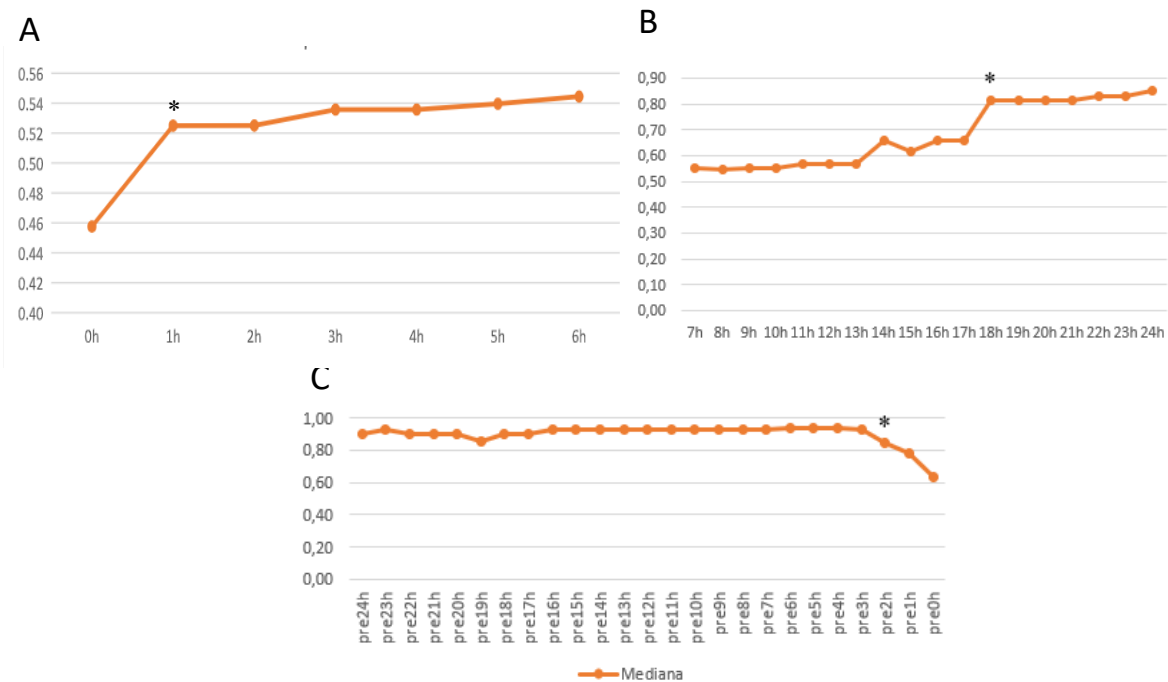
SDRA = Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; UTIP = Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; VM = Ventilação mecânica

A mediana de infusão de clonidina nas primeiras 6 horas foi de 0,54 mcg/kg/hr com aumento em 24 horas para 0,85 mcg/kg/h (tabela 2). Destaca-se nesta amostra que, no momento da extubação, 42 pacientes ainda estavam em uso de clonidina com mediana de 0,63 mcg/kg/h. Não observamos diferenças nas medianas das doses nestes 3 momentos ($p > 0,4$). Identifica-se aumento na taxa de infusão de clonidina na primeira hora (0,46 para 0,52mcg/kg/h) e na décima sétima hora (0,66 para 0,82mcg/kg/h) mantendo-se a taxa de infusão estável até o final da vigésima quarta hora ($p < 0,001$) (tabela 2). Nas 24 horas pré-extubação, observa-se taxa de infusão estável até início de redução nas horas 3, 2, 1 e 0 que antecedem a retirada do tubo traqueal, sendo reduzida gradualmente de 0,93 até 0,63mcg/kg/h no momento da extubação ($p < 0,001$) (tabela 2).

Tabela 2 – Clonidina em infusão contínua (mcg/kg/h): dose inicial (final de 6hs), de manutenção (ao fim das 24h) e no momento da extubação.

	Mediana (IQ _{25-75%})
Infusão de Clonidina em 6hs (N = 66)	0,54 (0,49 – 0,88)
Infusão de Clonidina em 24hs (N = 57)	0,85 (0,53 – 1,03)
Infusão de Clonidina na Extubação (N = 42)	0,63 (0,54 – 1,01)

Figura 2 – Mediana das doses de Clonidina em infusão contínua (A: nas primeiras 6 horas de lactentes submetidos a Ventilação mecânica; B: nas horas 7 e 24; C: nas últimas 24 horas) (*= aumento significativo na dose entre as últimas horas, $p < 0,001$)



Tampouco observamos diferenças significativas nas medianas das doses de clonidina (mcg/kg/h) nos três momentos estudados quando ajustados pela indicação de ventilação mecânica.

Quando avaliado o uso concomitante e cumulativo de outros sedativos/analgésicos (benzodiazepínicos, opioide e cetamina) associados à infusão contínua de clonidina não observamos diferenças significativas nas doses de clonidina nestas três associações nas primeiras 6 horas e tampouco nas 24 horas seguintes. Na pré-extubação, devido ao baixo número de associações, descreve-se somente casos com cumulativo de cetamina (N = 11), percebendo-se um aumento da taxa de infusão de clonidina com uma mediana de 1,88 (0,72 – 2,07) mcg/kg/h. (Tabela 3).

Tabela 3 – Infusão de Clonidina (mcg/kg/h) e uso cumulativo de outros sedativos (infusões contínuas e bolus)

Ao final de 6 horas

	Mediana (IQ _{25-75%})	Clonidina - Mediana (IQ _{25-75%})
Benzodiazepínico (N = 16)	0,21 (0,18 – 0,36)	0,53 (0,46 – 0,57)
Opioide (N = 14)	2,06 (1,84 – 2,34)	0,52 (0,42 – 0,89)
Cetamina (N = 35)	0,89 (0,6 – 1,05)	0,54 (0,5 – 0,71)

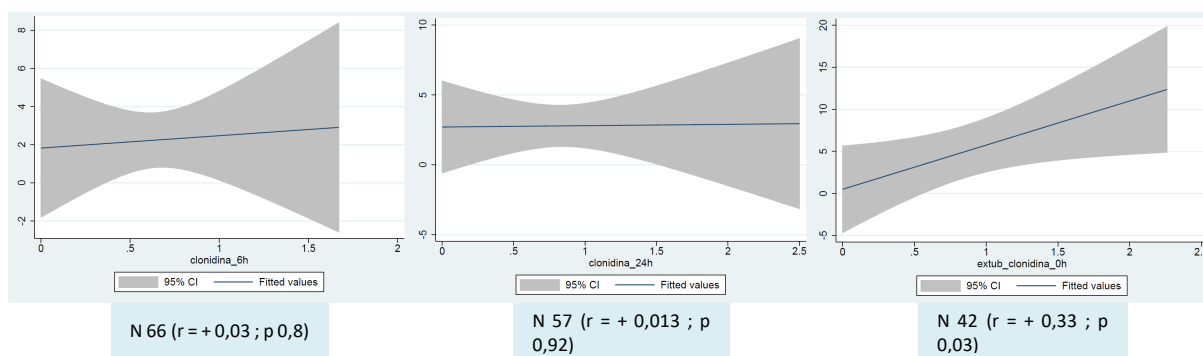
Ao final de 24 horas

	Mediana (IQ _{25-75%})	Clonidina - Mediana (IQ _{25-75%})
Benzodiazepínico (N = 13)	0,20 (0,18 – 0,28)	0,93 (0,54 – 1,03)
Opioide (N = 13)	2,13 (1,89 – 2,29)	0,87 (0,53 – 1,01)
Cetamina (N = 27)	0,89 (0,67 – 1,10)	0,85 (0,55 – 1,03)

Pré-Extubação		
	Mediana (IQ _{25-75%})	Clonidina - Mediana (IQ _{25-75%})
Cetamina (N = 11)	0,65 (0,41 – 0,72)	1,88 (0,72 – 2,07)

A correlação da clonidina com VIS, FC, PAS e PAD foi avaliada através do teste de correlação não-paramétrico de Spearman (r) observando-se uma de correlação fraca ($r < 0,4$). No momento pré-extubação, houve uma correlação positiva, mas fraca da dose de clonidina com o VIS (Figura 3).

Figura 3 – Correlação do *Vasoactive Inotropic Score* (VIS) e a clonidina em três momentos.



Discussão

Apesar da clonidina em infusão contínua ser utilizada como sedativo em crianças submetidas a VM há algum tempo, existem poucos relatos na literatura mundial²⁴. Estas descrições são ainda mais restritas envolvendo populações de países em desenvolvimento, onde as causas de VM são diferentes de países desenvolvidos e o uso de opção de α -agonista mais comum é a dexmedetomidine⁸. A grande contribuição deste estudo é descrever as doses de infusão de clonidina como sedativo em paciente pediátricos submetidos a VM, em três momentos cruciais (início, manutenção e pré-extubação). Neste particular, entendemos ser a primeira vez em literatura que é descrita a dose de clonidina utilizada no momento da extubação de pacientes até 2 anos em ventilação mecânica.

Clonidina é uma boa alternativa ao uso de benzodiazepínicos, possui ação nos receptores alfa-2-adrenergicos pós-sinápticos levando a redução da ativação neuronal, tem sido descrita como agonista parcial estimulando no cérebro os receptores alfa-2, resultando em redução do estímulo simpático no *locus coeruleus*, principal região no sistema nervoso central envolvida no efeito sedativo desse agonista^{9,10}. Possui também efeito anti-hipertensivo, podendo levar à hipotensão e bradicardia de acordo com dose utilizadas¹³. Apesar dos esperados efeitos adversos, em pacientes criticamente doentes, a clonidina parece ter uma ação benéfica com redução de pós-carga e auxílio em aumento de débito cardíaco, tendo essa interpretação confirmada com manutenção do escore VIS sem aumento do aporte de inotrópicos, mesmo quando em situações mais graves^{3,13,16}. Com o uso da clonidina, há também a descrição sobre o desempenho de sua ação terapêutica na síndrome de abstinência, com diminuição da administração de analgésico devido hipótese de agir em redução de transmissão noradrenérgica central, reforçando discussão de modulação da dor através de ação de neurotransmissores noradrenérgicos^{13,24,22}.

Dexmedetomidina é capaz de produzir uma “sedação consciente” sem depressão respiratória, possui sua utilização e doses utilizadas com melhor documentação na faixa pediátrica quando comparada à clonidina, no entanto seu custo é maior e muitas unidades do país não possuem esta medicação disponível de forma rotineira. Sabe-se que apresenta maior

seletividade pelos receptores alfa-2-agonistas quando comparada com os receptores alfa-1 agonistas da clonidina (1620:1 da dexmedetomidina e 220:1 da clonidina)⁸.

Há dados na literatura sobre o uso da clonidina sem repercussão hemodinâmica importante. Descrito por Kleiber *et al*¹⁴ estudo que utilizou clonidina em 23 recém-nascidos (RNs) em pós-operatório de cirurgia cardíaca em doses variando de 0,5 a 2mcg/kg/h em média por 30 horas de infusão. Diferentemente de nosso estudo, descreveram decréscimos da frequência cardíaca ($p < 0,0001$), da PAD ($p = 0,018$), mesmo assim, sem outras repercussões clínicas. Assim, tais achados permitem considerar o uso de clonidina mesmo em situações tidas como contraindicação relativa como pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. SLEEPS²⁴, estudo desenvolvido no Reino Unido, comparou o uso de clonidina *versus* midazolam intravenoso em 120 crianças internadas em UTIP que necessitaram ventilação mecânica e sedação por mais de 12 horas. O estudo demonstra que a clonidina mantém pacientes adequadamente sedados por mais de 80% do tempo desejado, apesar da amostra do estudo ser menor que a planejada.

Abstinência é uma grande preocupação em ambiente de UTIP, bastante relacionada ao uso prolongado de opioides e de benzodiazepínicos^{14,21,24}, alguns estudos avaliam o uso de clonidina no tratamento de sintomas físicos de abstinência, apesar de serem escassos na identificação de dose, há ênfase sobre o efeito positivo, reforçando a atenção necessária após a sua suspensão, devido ao risco de hipertensão de rebote, porém, sem contraindicar o uso^{15,24}.

Faz-se necessário ressaltar também o impacto financeiro da disponibilidade de clonidina em serviços emergentes além da Dexmedetomidina. Realizada pesquisa, no Brasil, ampola de Clonidina com 1ml (150mcg/ml) tem orçamento de \$1,34, já ampola de Dexmedetomidina 2ml (100mcg/ml) tem orçamento de \$3,72. Apesar de já se conhecer dose e eficácia da Dexmedetomidina, é importante ter acesso diante de imensa diversidade econômica que encontramos o acesso a outras opções medicamentosas com menores efeitos adversos e menores custos associados.

Entre as limitações de nosso estudo destacam-se o delineamento retrospectivo com sua intrínseca possibilidade de perda de dados, subregistro ou subnotificações de parafeitos menores, aliado a ausência de um protocolo rígido e predefinido para aumento e decréscimos da infusão de clonidina. Mesmo considerando tais limitações, entendemos que os dados aqui apresentados são consistentes com estudos semelhantes já publicados^{24,4,13}, envolve uma amostra significativa de pacientes e, especialmente, por revelar a prática diária no ajuste de tais infusões. Pela consistência de nossos achados entendemos que estes dados possam ser extrapolados e utilizados em populações semelhantes ao redor do mundo. Nossos resultados demonstram a possibilidade de se iniciar clonidina com uma dose menor em infusão contínua, sem uso de bolus de clonidina, e então titular conforme nível de sedação desejado, avaliando conforme quadro clínico e meta de sedação. Identificado também uma dose de clonidina possível de ser utilizada durante a extubação de paciente em com boa tolerância hemodinâmica.

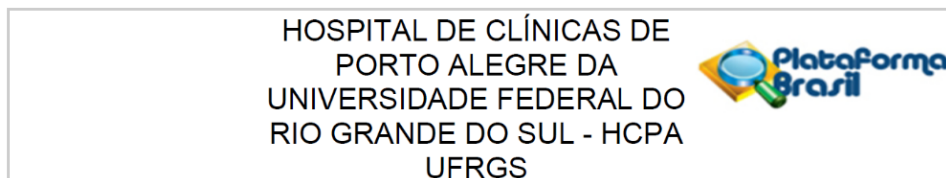
Conclusão

Neste estudo a infusão de clonidina endovenosa mostrou-se um agente sedativo bem tolerado, sendo utilizado isolado ou associado a outras drogas sedoanalgésicas com mínimo impacto hemodinâmico. Destaca-se ainda sua infusão durante redução de suporte respiratório e extubação. Portanto, entendemos que a infusão de clonidina endovenosa, por sua eficácia, mínimos efeitos adversos e baixo custo, representa uma alternativa importante na sedação de pacientes pediátricos em ventilação mecânica. A bradicardia e hipotensão usualmente descritas não pareceram ser intercorrências importantes, sendo necessário, no entanto, manter a monitorização dos pacientes e o uso com atenção e cautela.

REFERÊNCIAS

1. AMBROSE, C.; *et al.* Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. **British Journal Of Anaesthesia**, [S.L.], v. 84, n. 6, p. 794-796, jun. 2000.
2. ARENAS-LOPEZ S, MULLA H, MANNA S, DURWARD A, MURDORCH IA, TIBBY SM. Enteral absorption and haemodynamic response of clonidine in infants post-cardiac surgery. **Br J Anaesth.** [S.L.], v. 113, n. 6, p. 964-969, 2014.
3. BECKMAN EJ. Analgesia and sedation in hospitalized children. Ped SAP 2017 Book 3 Sedation and Analgesia. Available at: https://www.accp.com/docs/bookstore/pedsap/ped2017b3_sample.pdf Acessado 20 de dezembro de 2020.
4. BASKER S, SINGH G, JACOB R. Clonidine in paediatrics: a review. **Indian J Anaesth.**, [S.L.], v. 53, p. 270-80, 2009.
5. CAPINO, A C; MILLER, J L.; JOHNSON, P N. Clonidine for Sedation and Analgesia and Withdrawal in Critically Ill Infants and Children. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S.L.], v. 36, n. 12, p. 1290-1299, 25 nov. 2016.
6. DEHO A, SADOZAI L, DAUGER S, PROT-LABARTHE S. Use of continuous infusion of clonidine for sedation in critically ill children: indications, efficacy and side effects. **Ann Intensive Care.**, [S.L.], v. 6, p. 107, 2016.
7. DUFFETT M, CHOONG K, FOSTER J, MENON K, MEADE M, COOK D J. Adjunctive clonidine in the sedation of mechanically ventilated children: a pilot randomized trial. **Intensive Care Med.**, [S.L.], v. 39, p. S150-S151, 2013.
8. GAGNON, D J.; RIKER, R R.; GLISIC, E K.; KELNER, A; PERREY, H M.; FRASER, G L. Transition from Dexmedetomidine to Enteral Clonidine for ICU Sedation: an observational pilot study. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 251-259, mar. 2015.
9. HAYDEN, J C.; BREATNACH, C; DOHERTY, D R.; HEALY, M; HOWLETT, M M.; GALLAGHER, P J.; COUSINS, G. Efficacy of α 2-Agonists for Sedation in Pediatric Critical Care. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 66-75, fev. 2016.
10. HAYDEN J, DAWKINS I, BREATNACH C, *et al.* A descriptive observational study of sedation outcomes and practices in mechanically ventilated children in an Irish PICU to inform future sedative effectiveness research studies. **Eur J Pediatr.**, [S.L.], v. 175n. 11, p. 1640-1641, 2016.
11. HAYDEN J C, DOHERTY D R, DAWKINS I, LEACY F P, HEALY M, BREATNACH C V, COUSINS G, GALLAGHER P J. The Effectiveness of α 2 Agonists As Sedatives in Pediatric Critical Care: A Propensity Score-Matched Cohort Study. **Crit Care Med.**, [S.L.], v. 47, n. 7, p. e580-e586, jul. 2019.
12. HÜNSELER, C; *et al.* Continuous Infusion of Clonidine in Ventilated Newborns and Infants. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 511-522, jul. 2014.
13. KLEIBER, N; VAN ROSMALEN, J; TIBBOEL, D; N. DE WILDT, S. Hemodynamic tolerance to IV clonidine infusion in the PICU. **Pediatric Critical Care**, [S.L.], v. 19, n. 8, p. e409-e416, aug. 2018.
14. KLEIBER, N; WILDT, S N. de; CORTINA, G; CLIFFORD, M; DUCRUET, T; TIBBOEL, D; MILLAR, J. Clonidine as a First-Line Sedative Agent After Neonatal Cardiac Surgery. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 332-341, abr. 2016.

15. LARDIERI, A B.; FUSCO, N M.; SIMONE, S; WALKER, L. K; MORGAN, J A.; PARBUONI, K A. Effects of Clonidine on Withdrawal From Long-term Dexmedetomidine in the Pediatric Patient. **The Journal Of Pediatric Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 45-53, jan. 2015.
16. MCINTOSH, A M.; TONG, S; DEAKYNE, S J.; DAVIDSON, J A.; SCOTT, H F. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. **Pediatric Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 750-757, ago. 2017.
17. NEUBERT A, BAARSLAG MA, VAN DIJK M, *et al.* The CLOSED trial; CLONidine compared with midazolam for SEDation of paediatric patients in the intensive care unit: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. **BMJ Open.**, [S.L.], v. 7, p. e016031, 2017.
18. PIVA, J P; GARCIA, P C R (org.). **Medicina Intensiva Pediátrica – 2ª edição.** [S.L.], Revinter, 2015.
19. SALARIAN S, KHOSRAVI R, KHANBABAEI G, BAGHERI B. Impact of oral clonidine on duration of opioid and benzodiazepine use in mechanically ventilated children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Iran J Pharm Res.**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 2157-2162, 2019.
20. SCHILLER R M, ALLEGAERT K, HUNFELD M, VAN DEN B GE, VAN DEN A J, TIBBOEL D. Analgesics and sedatives in critically ill newborns and infants: the impact on long-term neurodevelopment. **J Clin Pharmacol.**, [S.L.] v. 58, p. S140-S150, 2018.
21. TOBIAS, J D. Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit: challenges, outcomes, and future strategies in the united states. **Pediatric Sedation Outside Of The Operating Room**, [S.L.], p. 275-328, set. 2014.
22. VIRTANEN R, SAVOLA J M, SAANO V, NYMAN L. Characterization of selectivity, specificity, and potency of medetomidine as an alpha2-adrenoreceptor agonist. **Eur J Pharmacol.** 1998;150:9-14.
23. WANG, J; NIU, M; BAI, S. Effects of long-term infusion of sedatives on the cognitive function and expression level of RAGE in hippocampus of rats. **Journal Of Anesthesia**, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 691-695, 13 jun. 2016.
24. WOLF, A; MCKAY, A; SPOWART, C; GRANVILLE, H; BOLAND, A; PETROU, S; SUTHERLAND, A; GAMBLE, C. Prospective multicentre randomised, double-blind, equivalence study comparing clonidine and midazolam as intravenous sedative agents in critically ill children: the SLEEPS (safety profile, efficacy and equivalence in paediatric intensive care sedation) study. **Health Technology Assessment**, [S.L.], v. 18, n. 71, p. 1-212, dez. 2014.

ANEXO**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Clonidina versus Midazolam: ensaio clínico com pacientes submetidos a ventilação mecânica

Pesquisador: Jefferson Pedro Piva

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 95105718.2.0000.5327

Instituição Proponente: HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE

Patrocinador Principal: FIPE/HCPA