



## ARTIGO ORIGINAL

## Estudo comparativo da clonidina com a dexmedetomidina para a sedação do paciente crítico sob ventilação mecânica

### *Comparison between clonidine and dexmedetomidine for Sedation of mechanically ventilated critically ill patients*

Eduardo Jardim Berbigier<sup>1</sup>, Ricardo Jardim Berbigier<sup>2</sup>, Rachel Duarte Moritz<sup>3</sup>, Fernando Osni Machado<sup>4</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Comparar a segurança e efetividade da clonidina com a dexmedetomidina para a sedação de pacientes críticos. Estabelecer a relação entre essas duas drogas e o desenvolvimento de *Delirium* bem como seu impacto no sistema imune. **Método:** Ensaio clínico, aberto, randomizado, aprovado pela Comissão de Ética da Instituição. Foram analisados pacientes que necessitassem de ventilação mecânica por um período mínimo de 24 horas, sem doença neurológica prévia, hipotensão ou bradiarritmia. A segurança dos fármacos foi avaliada pelo seu impacto nos níveis de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC). CAM-ICU e níveis de cortisol foram avaliados sequencialmente para mensurar impacto no *Delirium* e no sistema imune. A efetividade foi analisada pelo tempo em que os pacientes mantiveram-se sob sedação ideal (Ramsay 2/4, RASS-3/+1). Para análise estatística foram utilizados os testes t de Student e  $\chi^2$  (significante  $p \leq 0,05$ ). **Resultados:** Foram avaliados 29 pacientes, 14 receberam clonidina (G1) e 15 dexmedetomidina (G2). As características clínico-demográficas foram semelhantes nesses grupos. A dose média administrada de clonidina foi 0,82  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  e de dexmedetomidina foi 0,62  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . As duas drogas causaram redução na PAM e FC. Houve

uma tendência que os pacientes do G2 permanecessem mais tempo com sedação ideal (Rass: G1=58,5%, G2=71,9%, Ramsay: G1=54,7%, G2=68,4%) ( $p=NS$ ). Os níveis de cortisol não sofreram variação significativa após 24hs de infusão das drogas (G1:34,0/35,2  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , G2:40,9/62,0  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ). Houve uma tendência de que *Delirium* fosse mais frequentemente diagnosticado no G2 ao final do protocolo (28,6% vs. 45,5%  $p=NS$ ). **Conclusão:** A dexmedetomidina e a clonidina mostraram-se efetivas e seguras para a sedação dos pacientes críticos sob ventilação mecânica.

**Descritores:** Clonidina. Dexmedetomidina. Sedação consciente. Hemodinâmica. *Delirium*. Imunomodulação.

#### Abstract

**Objectives:** To evaluate the safety and efficacy of clonidine compared to dexmedetomidine for sedation in critically ill patients. Establish the relation between the usage of these drugs and the development of *Delirium* and it's the impact on the immune system. **Methods:** Open randomized clinical trial approved by the ethics committee of research, conducted in the Intensive Care Unit of the University Hospital - Federal University of Santa Catarina - Brazil. Patients who received mechanical ventilation and who didn't present neurological deficits or bradiarritmia, were evaluated for 24hs. Drug safety was assessed by hemodynamic stability (MAP and HR). Efficacy was assessed by the time patients were kept under ideal sedation levels (Ramsay 2-4, RASS -3 - + 1). CAM-ICU and cortisol levels were sequentially assessed to evaluate the impact on *Delirium* and on the immune system. Clonidine and dexmedetomidine initial dosages were 0.4 and 0.3  $\text{mcg}/\text{Kg}/\text{h}$ , respectively. Statistical analysis was performed using Student-t and  $\chi^2$  considering  $p \leq 0.05$  as significant. **Results:** 29 patients were evaluated. Cloni-

1. Médico-residente em Medicina Intensiva e aluno do programa de Mestrado Profissional associado à Residência Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina Polydoro Ernani de São Thiago – Florianópolis – Santa Catarina.

2. Aluno do curso de graduação em medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

3. Professora-doutora do curso de Medicina e coordenadora do Mestrado Profissional associado à Residência Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina Polydoro Ernani de São Thiago.

4. Professor-doutor do curso de Medicina, do Mestrado Profissional associado à Residência Médica e médico assistente da Unidade de Terapia Intensiva - Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina Polydoro Ernani de São Thiago.

dine (G1) was used in 14 and dexmedetomidine (G2) in 15. Demographic and clinical data were similar on both groups. Mean dosages during the 24hr period were 0.82  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$  for clonidine and 0.62  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$  for dexmedetomidine. Both drugs promoted reductions on MAP and HR. G2 patients remained more time under ideal sedation levels than G1 patients (68.4% and 71.9% versus 54.7% and 58.5% considering Ramsay scale and RASS, respectively  $p=\text{NS}$ ). Although elevated, cortisol levels did not change within 24hs of drug infusion (G1: 34.0 and 35.2, G2: 40.9 and 62.0  $\mu\text{g}/\text{dL}$   $p=\text{NS}$ ). There was a trend that Delirium was more often diagnosed in G2 patients by the end of the protocol period (28.6% versus 45.5%  $p=\text{NS}$ ). **Conclusion:** Clonidine showed to be as safe and efficient as dexmedetomidine for sedation of critically ill patients under mechanical ventilation.

**Keywords:** Clonidine. Dexmedetomidine. Conscious Sedation. Hemodynamics. Delirium. Immunomodulation.

## Introdução

Sedativos e analgésicos são administrados rotineiramente aos pacientes sob ventilação mecânica invasiva (VMI). Entretanto, esses fármacos não são isentos de efeitos colaterais<sup>(1-5)</sup>. O cuidado oferecido nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) sofreu importantes mudanças nos últimos quinze anos. A sedação do paciente sob VMI, outrora mantida em níveis profundos por muitos dias seguidos, foi modificada para a utilização de regimes de sedação mais superficiais<sup>(4,5)</sup>. Esse fato, associado a outras práticas inovadoras de sedação, proporcionou maior interação do paciente com o ambiente, que por sua vez, permitiu a adesão a modalidades de VMI mais fisiológicas. Desse modo, observou-se uma diminuição significativa do tempo sob VMI, menor taxa de pneumonias e conseqüentemente, menor mortalidade<sup>(1,6)</sup>. Os sedativos mais utilizados em UTIs são os benzodiazepínicos e o propofol<sup>(1,7, 8)</sup>. A clonidina e principalmente a dexmedetomidina são os 2-agonistas mais estudados para a sedoanalgesia. Esses fármacos têm a vantagem de possuírem efeito analgésico e de promoverem sedação superficial, através da ativação de outras vias que não a dos receptores GABA<sup>(9)</sup>. A literatura tem atribuído aos  $\alpha_2$ -agonistas, não só benefícios nos desfechos de pacientes críticos provenientes de seu impacto no sistema imune, especialmente nos casos de sepse, mas também os relaciona a menor incidência de *Delirium*, que influi diretamente na morbimortalidade desses pacientes<sup>(10, 11, 13, 18-20)</sup>. Há carência de estudos que avaliem a clonidina como opção ao uso de dexmedetomidina para a sedoanalgesia de pacientes críticos e essas duas drogas não foram comparadas em ensaios clínicos até o momento.

Neste sentido, desenvolveu-se este trabalho cujo objetivo principal foi o de comparar a segurança e a efetividade da clonidina com a dexmedetomidina, utilizadas para a sedação de pacientes críticos submetidos a VMI. Como objetivos secundários, foram avaliados os efeitos dessas drogas no desenvolvimento de quadros de *Delirium* bem como no sistema imune.

## Método

Ensaio clínico, aberto e randomizado que foi conduzido na UTI do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da instituição sob o número 519-12. O consentimento pós-informado foi solicitado aos pacientes ou seus representantes legais. O conhecimento dos resultados, o sigilo das informações e o direito de recusa a participar do estudo a qualquer momento foram assegurados aos mesmos.

Pacientes de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, com previsão de ventilação mecânica por período igual ou maior a 24 horas e com nível de sedação objetivado entre 2 a 4 na escala de Ramsay<sup>(21, 22)</sup> e -3 a +1 na Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)<sup>(22, 23)</sup> foram randomizados para inclusão nos grupos clonidina (G1) ou dexmedetomidina (G2). Gestantes, pacientes com traumatismo cranioencefálico, déficit neurológico previamente documentado, pressão arterial média (PAM)  $\leq$  a 70mmHg e FC  $\leq$  60bpm, foram excluídos.

A efetividade dos fármacos foi analisada medindo-se o tempo em que os pacientes mantiveram-se sob os níveis de sedação preconizados. A segurança foi avaliada através da comparação da mortalidade em 28 dias entre os dois grupos e pelo impacto nos parâmetros circulatórios (PAM e FC) durante a infusão das drogas. As medidas foram realizadas 1, 3, 6, 12 e 24 horas após o início da infusão, sendo esses valores comparados aos basais, medidos imediatamente antes do início da infusão. O impacto no sistema imune foi avaliado através da comparação dos níveis séricos de cortisol, dosados ao início da infusão das drogas e após 24 horas da introdução das mesmas. O diagnóstico de *Delirium* foi realizado através da aplicação diária do Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)<sup>(24, 25)</sup>. A sedação de pacientes que não apresentaram níveis compatíveis com a aplicação do CAM-ICU foi ajustada e a avaliação foi realizada assim que possível.

No período de coleta de dados, as drogas estudadas só foram interrompidas em caso de FC menor ou igual a 60bpm associada à repercussão hemodinâmica, ou com FC menor do que 50bpm. Uma queda de 30% em rela-

ção à PAM inicial ou uma PAM menor do que 75mmHg foi considerada como indicação da diminuição da infusão do fármaco em estudo ou da suspensão de seu uso, em caso de refratariedade.

As doses iniciais das medicações administradas neste estudo foram 0,4µg/kg/h para clonidina<sup>(20)</sup> e de 0,3µg/kg/h de dexmedetomidina<sup>(26)</sup> e essas foram tituladas para obtenção dos níveis de sedação objetivados. A dose média foi considerada como a dose total dividida pela duração da sedação, em horas. Durante o período de infusão de clonidina ou dexmedetomidina, as infusões dos demais sedativos que vinham sendo administrados (midazolam e/ou propofol) foram gradualmente reduzidas até sua interrupção, quando possível.

O efeito analgésico dos  $\alpha$ 2-agonistas não foi avaliado neste ensaio clínico e para analgesia foi utilizado fentanil em infusão contínua bem como em "bolus", conforme necessidade.

Os dados foram tabulados e os gráficos, médias, medianas e desvios-padrões foram obtidos pela utilização do *Microsoft Office Excel*® 2003. A análise estatística foi realizada utilizando-se testes *t* de Student e teste exato de Fischer para variáveis quantitativas e  $\chi^2$ , para variáveis qualitativas, visto que todas as variáveis apresentavam distribuição normal. O software utilizado para esses cálculos foi SPSS 17.0 com valores de  $p \leq 0,05$  considerados significativos.

## Resultados

Num período de 15 meses, um total de 29 pacientes foram randomizados 1, sendo que 14 receberam clonidina (G1) e 15, dexmedetomidina (G2). As características demográficas e clínicas dos grupos podem ser observadas na Tabela 1.

As doses médias e desvio padrão (DP) de clonidina e dexmedetomidina administradas nas 24 horas foram 0,820,26 e 0,620,25µg/kg/hora, respectivamente. Infusões contínuas de sedativos suplementares (midazolam e/ou propofol) foram administradas a 6 pacientes no G1 e 5 no G2 ( $p=NS$ ). Doses adicionais de midazolam ou de propofol em forma de "bolus" foram administradas a 42,8% e 53,3% dos pacientes do G1 e G2, respectivamente ( $p=NS$ ).

A evolução dos valores médios da PAM dos pacientes estudados, ao longo do tempo, pode ser observada na Figura 1. Constatou-se uma queda nos níveis médios da PAM dos pacientes do G1 em comparação aos valores basais em todos os momentos aferidos. No entanto, a diferença entre a média das PAMs antes do início da infusão do fármaco estudado e nas horas subsequen-

tes só foi significativa quando aferida 12 horas após ( $p<0,05$ ). Nos pacientes do G2, houve queda da PAM 1, 3 e 12 horas após o início da infusão de Dexmedetomidina ( $p=NS$ ), ao passo que a média das PAMs na 6ª ( $p=NS$ ) e 24ª ( $p<0,05$ ) foi maior quando comparada aos valores basais.

Tanto a clonidina quanto a dexmedetomidina causaram diminuição da FC em todos os períodos avaliados, sendo constatada queda significativa 12 e 24 horas após a infusão dos fármacos ( $p<0,05$ ). Durante o período do estudo não houve necessidade de suspensão de nenhuma das drogas em decorrência de bradicardia. A evolução dos valores médios da FC dos pacientes analisados, ao longo do tempo, é demonstrada na Figura 2.

Houve necessidade de suspensão da clonidina em 2 pacientes. Um paciente apresentou hipotensão decorrente de choque séptico e outro manteve PAM menor que 75mmHg a despeito da diminuição da taxa de infusão da droga. Nos demais casos em que não foi completado o tempo do estudo (24horas) a suspensão do fármaco foi devida a extubação do paciente. Houve uma auto-extubação no G1, sem necessidade de reintubação.

A taxa de mortalidade em 28 dias foi de 24,1%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a mortalidade nos dois grupos (G1: 28,6% e G2: 20,0%).

Os pacientes randomizados para uso de clonidina atingiram sedação alvo em 54,7% do período avaliado na escala de Ramsay e em 58,5% na RASS. Os pacientes medicados com dexmedetomidina atingiram sedação alvo em 68,4% das medidas pela escala de Ramsay e 71,9% pela RASS ( $p=NS$ ).

Embora tenha havido uma diferença percentual, com superioridade da sedação produzida pela dexmedetomidina, em nenhum dos quatro momentos de avaliação da sedação houve diferença significativa entre o percentual de pacientes mantidos sob sedação-alvo (Figura 3).

Nos grupos analisados, não houve variação estatisticamente significativa entre os níveis de cortisol sérico antes e após 24 horas da administração dos fármacos. No G1, a média de Cortisol foi de 34,00 e 35,17µg/dL antes e ao final da infusão da clonidina, respectivamente ( $p=NS$ ). Os valores médios dosados no G2 ao início da infusão de dexmedetomidina e 24 horas após foram, respectivamente 40,87 e 62,02 ( $p=NS$ ).

No início da infusão dos fármacos, 11 dos 14 pacientes randomizados para o uso de clonidina apresentavam níveis de sedação que permitiram a avaliação de *Delirium* através do CAM-ICU e sua prevalência neste momento foi de 27,7%. Todos os pacientes do

G2 apresentavam condições de diagnóstico de *Delirium* ao início do protocolo, e sua prevalência foi de 60,0%. Ao final das 24 horas de infusão das drogas, somente 7 dos 14 pacientes randomizados para o G1 foram avaliados quanto à presença de *Delirium* (3 foram extubados antes de 24hs e 4 não apresentavam nível de sedação coerente com a aplicação do CAM-ICU). Nessa ocasião, a prevalência verificada foi de 28,6%. No G2, 3 pacientes foram extubados antes de 24hs de infusão de dexmedetomidina e 1 paciente não apresentou nível coerente com a aplicação do CAM-ICU após o período proposto. A prevalência de *Delirium* ao final do protocolo neste grupo composto por 11 pacientes foi de 45,5%. Embora entre os grupos tenha havido diferença numérica entre a prevalência de *Delirium*, esse valor não foi estatisticamente significativo, tampouco foi estatisticamente significativa a diferença entre a prevalência de *Delirium* nos 2 momentos avaliados em cada um dos grupos isoladamente ( $p=NS$ ).

## Discussão

A otimização da sedação é primordial para a evolução favorável do paciente crítico e, neste sentido, os  $\alpha_2$ -agonistas têm se mostrado drogas promissoras.

Neste estudo os grupos analisados foram semelhantes no que concerne às características clínico-demográficas. Esse fato permitiu uma adequada comparação entre os fármacos. Adiciona-se o fato de que as diferentes variáveis numéricas encontradas apresentaram distribuição normal, o que possibilitou a aplicação de testes estatísticos bastante utilizados em ensaios clínicos sob o mesmo tema, publicados anteriormente<sup>(10, 27-29)</sup>. A gravidade do quadro clínico dos pacientes avaliados foi semelhante tanto entre os dois grupos deste estudo quanto entre esses grupos e os resultados apontados na literatura revisada<sup>(10, 12, 18, 27, 29-31)</sup>. Constatou-se que a idade média dos pacientes foi inferior à descrita em trabalhos realizados com a dexmedetomidina<sup>(10, 12, 27, 29)</sup> e com a clonidina<sup>(18, 30, 31)</sup>. A maioria dos estudos referenciados apontou uma população formada predominantemente por pacientes randomizados em UTIs de países norte americanos e europeus e sob pós-operatório de cirurgias de grande porte. Portanto, a diferença de idade pode estar relacionada ao perfil da população brasileira e dos pacientes do hospital do estudo.

As doses médias utilizadas da clonidina e da dexmedetomidina foram semelhantes àquelas descritas na literatura<sup>(11, 27, 32)</sup>. Dois estudos com desenhos semelhantes avaliaram a administração de 0,25, 0,5, 1 e 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  de dexmedetomidina a 37 voluntários saudáveis<sup>(33, 34)</sup>. Foi constatado que os participantes do estudo apresentaram diminuição da PA, da FC e das catecolaminas

plasmáticas, sendo esses resultados dose-dependentes. O *Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam (SEDCOM) Study Group* comparou a segurança e a efetividade da dexmedetomidina com a do midazolam para a sedação de pacientes internados em UTI<sup>(27)</sup>. Esse ensaio randomizado, prospectivo e duplo-cego foi realizado em 2009 e incluiu 68 centros de 5 países, no período de 2 anos, totalizando 375 pacientes avaliados. Foi apontada uma menor incidência de taquicardia e de hipertensão arterial sendo relatada uma maior incidência de bradicardia nos pacientes medicados com dexmedetomidina, em comparação com aqueles que receberam midazolam (42,2%vs.18,9%;  $p < 0,001$ ). Foi também constatado que alguns pacientes do grupo da dexmedetomidina apresentaram FC inferior a 40 bpm e foram medicados com atropina.

Neste ensaio clínico, ambos os  $\alpha_2$ -agonistas utilizados causaram redução da pressão arterial dos pacientes. Os pacientes que receberam dexmedetomidina apresentaram um discreto aumento da PAM na sexta e vigésima quarta hora do estudo, que pode ser consequência de diversas intercorrências, como agitação, dor, desconforto ou até mesmo pela ação da dexmedetomidina nos adrenoreceptores  $\alpha_2\text{B}$ <sup>(35)</sup>. Uma queda significativa da PAM foi verificada no G1, ao final de 12 horas de infusão de clonidina. Entretanto, embora a clonidina tenha apresentado um maior efeito hipotensor, sua interrupção em decorrência deste efeito só foi necessária em 1 paciente. A clonidina é por definição um anti-hipertensivo<sup>(20)</sup> que possui uma afinidade oito vezes menor pelos receptores  $\alpha_2$  quando comparada à dexmedetomidina. Seu maior efeito nos receptores  $\alpha_1$ , presentes na musculatura lisa e relacionados à vasodilatação, é provavelmente a causa deste efeito exacerbado.

De modo semelhante ao efeito dos  $\alpha_2$ -agonistas na PAM dos pacientes avaliados, houve diminuição da FC média em ambos os grupos. Essa diferença foi estatisticamente significativa, nos dois grupos, quando comparadas a FC basal com as aferições realizadas doze e vinte e quatro horas após o início dos fármacos. Contudo, em nenhum caso houve necessidade de suspensão da droga em decorrência de bradicardia clinicamente significativa. Aponta-se como fator positivo o fato de que a simpátólise proporcionada pelos  $\alpha_2$ -agonistas pode servir como agente protetor miocárdico, considerando-se os altos níveis de catecolaminas circulantes nos pacientes submetidos ao estresse do tratamento em UTI<sup>(20, 35)</sup>, pois a ativação de receptores  $\alpha_2\text{A}$  pode levar à bradicardia e ao bloqueio das respostas autonômicas, com diminuição da taquicardia. Constatou-se, portanto, que a clonidina e a dexmedetomidina apresentaram impacto similar na hemodinâmica dos pacientes avaliados.



Estes dados estão de acordo com diversos relatos da literatura<sup>(29, 33, 36)</sup>.

Há robusta evidência da redução na mortalidade peri-operatória e por até 2 anos após cirurgia não cardíaca em pacientes sob risco de isquemia miocárdica que usaram clonidina<sup>(30)</sup>. Entretanto, até o momento não há dados sobre o impacto do uso desta droga na mortalidade de pacientes clínicos tratados em UTIs. Pandharipande et al. descreveram significativa redução na mortalidade de pacientes sépticos que receberam dexmedetomidina comparados aos que receberam lorazepam. Não foi possível atribuir esse efeito à proteção conferida pela dexmedetomidina, ao prejuízo pelo uso de benzodiazepínicos neste contexto, ou à associação dos dois fatos<sup>(10)</sup>. É importante ressaltar, que os benefícios do uso da dexmedetomidina no que se refere à redução no tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência em UTI, melhora do perfil imune e prevenção de *delirium* neste e em outros estudos constituem motivação suficiente para que o potencial efeito positivo na mortalidade de pacientes críticos que recebem  $\alpha_2$ -agonistas seja confirmado por ensaios clínicos com desenho adequado. As taxas de mortalidade em 28 dias foram semelhantes entre os grupos deste estudo e semelhantes também aos valores publicados em estudos que compararam dexmedetomidina a propofol e benzodiazepínicos, bem como clonidina com placebo, no contexto peri-operatório.

Os níveis de sedação objetivados nesta análise, avaliados pelas escalas de Ramsay e pela RASS, foram alcançados nos dois grupos, na maioria do período de estudo. Houve uma superioridade numérica da dexmedetomidina em relação ao tempo em que os pacientes foram mantidos sob sedação ideal, entretanto esse resultado não foi estatisticamente significativo. Dois pontos devem ser destacados em relação a esses resultados. Primeiro, o G2 apresentou 66% de pacientes sob sedação adequada antes da introdução do fármaco estudado, ao passo que, no G1, esse percentual foi de 42%. Essa diferença entre a prevalência de níveis adequados de sedação inicial mesmo antes do início da infusão de qualquer droga do estudo, pode ter influenciado os resultados. É importante ressaltar que os pacientes da UTI analisada são rotineiramente sedoanalgesiados com infusões contínuas de propofol e/ou midazolam e fentanil. Portanto, em ambos os grupos houve este viés. Ressalta-se que no momento inicial do trabalho, as doses das drogas que vinham sendo administradas aos pacientes foram reduzidas de forma padronizada nos dois grupos. Os ensaios clínicos que compararam dexmedetomidina com midazolam<sup>(27)</sup>, propofol<sup>(29, 37)</sup> e lorazepam<sup>(10)</sup> avaliaram pacientes predominantemente em

pós-operatório, portanto com efeito anestésico residual ao início da infusão dos fármacos estudados. Segundo, o tamanho reduzido da amostra pode ter contribuído para que a diferença entre o percentual de tempo sob sedação ideal, embora numericamente diferente, não tenha sustentação estatística. Destaca-se ainda o fato de ter havido superioridade percentual, mas não estatisticamente significativa, da clonidina quanto aos níveis de sedação avaliados isoladamente na vigésima quarta hora. Algumas causas podem estar relacionadas a este resultado, como eventual aumento da sedação no período noturno por parte dos plantonistas nos dois grupos, porém com impacto constatado somente no G2. Entretanto, a diferença entre o percentual de pacientes que apresentou necessidade de sedação adjuvante, 43% no G1 e 33% no G2, não foi estatisticamente significativa. Esses valores são inferiores aos 60% de pacientes do grupo tratado com dexmedetomidina que utilizaram sedação adicional com midazolam no estudo de Riker e colaboradores<sup>(27)</sup>. Outras possíveis causas para esse resultado, bem como o reduzido número de pacientes randomizados impossibilita afirmar, porém, houve uma tendência à superioridade da clonidina a longo prazo ( após 24hs) no que se refere a obtenção de níveis adequados de sedação.

Neste estudo, a dosagem seriada do cortisol visou à avaliação do impacto da clonidina e da dexmedetomidina no sistema imunológico dos pacientes. A imunomodulação relacionada ao uso de sedativos pode influenciar o curso de outros processos inflamatórios, como síndrome do desconforto respiratório agudo, falência renal aguda, *Delirium* e distúrbios de coagulação<sup>(13)</sup>. Os valores médios de cortisol encontrados nos dois grupos e nos dois momentos de avaliação foram superiores ao limite estabelecido pelo kit utilizado. No entanto, não houve alteração significativa entre o cortisol sérico dosado ao início da infusão do  $\alpha_2$ -agonista e após 24hs, em qualquer um dos grupos. Embora a dosagem sérica de interleucinas pró e anti-inflamatórias tivesse uma acurácia maior em determinar o verdadeiro impacto das duas drogas no sistema imune da população analisada, pode-se deduzir que os  $\alpha_2$ -agonistas não causaram depressão significativa do sistema imune nestes pacientes. Há dados que corroboram o benefício da manutenção do balanço no sistema imune com uso de clonidina<sup>(38)</sup> e dexmedetomidina<sup>(39)</sup> no pós-operatório.

A avaliação da presença de *Delirium* foi realizada a fim de comparar o efeito das duas drogas nesta disfunção orgânica cerebral. Não houve diferença significativa entre os dois grupos, quando comparada a prevalência de *Delirium* no momento inicial e após 24 horas. Diversos ensaios clínicos demonstram a influência negativa

dos benzodiazepínicos no desenvolvimento de *Delirium*, bem como os benefícios do uso da dexmedetomidina nesta patologia<sup>(3, 4, 40)</sup>. Levando-se em consideração os aspectos farmacodinâmicos dos  $\alpha 2$ -agonistas pode-se sugerir que a clonidina tenha efeitos semelhantes ao da dexmedetomidina neste aspecto. Entretanto, é necessária a realização de ensaios clínicos com desenho dirigido à elucidação desta hipótese.

Embora este estudo apresente as limitações comentadas anteriormente, os resultados permitiram importantes conclusões em relação ao uso dos  $\alpha 2$ -agonistas em ambiente de UTI. Observou-se que clonidina teve comportamento muito semelhante à dexmedetomidina, especialmente em relação ao impacto na hemodinâmica, sem incidência de efeitos colaterais significativos, que muitas vezes cerceiam, por parte dos médicos intensivistas, o uso desta droga. Os dados expostos e discutidos confirmam a efetividade da dexmedetomidina na sedação em UTI e expandem esses benefícios à clonidina. Essa droga pode e deve ser uma alternativa segura e efetiva ao uso de dexmedetomidina, principalmente pelo seu menor custo e maior acessibilidade, especialmente em países e instituições com orçamento limitado, como é a realidade do Brasil e da absoluta maioria das UTIs brasileiras. Essa medida pode trazer efeitos positivos tanto do ponto de vista econômicos, pela redução de gastos com medicações, como também pela possibilidade de oferecer os benefícios dos  $\alpha 2$ -agonistas a pacientes que de outra forma não teriam acesso a estes fármacos.

Tendo em vista a possibilidade de utilização ampla de clonidina como substituta da dexmedetomidina sugere-se a investigação desta hipótese através de novos ensaios clínicos.

Os resultados deste estudo permitiram a conclusão de que a dexmedetomidina e clonidina apresentaram perfis de eficácia e segurança semelhantes na sedação dos pacientes críticos selecionados.

## Referências

1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2013, 41(1):263-306.
2. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30(1):119-41. Epub 2002/03/21.
3. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology*. 2006;104(1):21-6.
4. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JAJ, et al. Prevalence and Risk Factors for Development of Delirium in Surgical and Trauma Intensive Care Unit Patients. *The Journal of Trauma*. 2008;65(1):34-41 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d.
5. Pandharipande PP, Ely EW. Sedation and analgesia in the ICU: pharmacology, protocolization, and clinical consequences. Preface. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(4):xv-xvi. Epub 2011/11/15.
6. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471-7. Epub 2000/05/18.
7. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the Intensive Care Unit. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2000;283(11):1451-9.
8. Moritz RD GR. O uso de analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares nas UTIs brasileiras. *Rev Bras Terap Intens*. 1999;11:139-45.
9. Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(4):663-74. Epub 2011/11/15.
10. Pandharipande P, Sanders R, Girard T, McGrane S, Thompson J, Shintani A, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Critical Care*. 2010;14(2):R38.
11. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(22):2644-53. Epub 2007/12/13.
12. Pandharipande P, Pun, B., Herr, D., Girard, T., Miller, R., Thompson, J., Shintani, A., Maze, M., Bernard, G., Ely, E. . Double blind randomized controlled trial comparing dexmedetomidine vs. lorazepam to reduce duration of delirium and coma in mechanically ventilated (MV) patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:A508.

13. Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & immunomodulation. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(4):687-706. Epub 2011/11/15.
14. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1322-6. Epub 2004/06/10.
15. Taniguchi T, Kurita A, Kobayashi K, Yamamoto K, Inaba H. Dose- and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *J Anesth*. 2008;22(3):221-8. Epub 2008/08/08.
16. Memis D, Hekimoglu S, Vatan I, Yandim T, Yuksel M, Sut N. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2007;98(4):550-2. Epub 2007/03/17.
17. Nader ND, Ignatowski TA, Kurek CJ, Knight PR, Spengler RN. Clonidine suppresses plasma and cerebrospinal fluid concentrations of TNF-alpha during the perioperative period. *Anesth Analg*. 2001;93(2):363-9, 3rd contents page. Epub 2001/07/28.
18. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B, et al. Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2010;10(1):58-62.
19. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2004;291(14):1753-62.
20. C Gregoretta BM, P Pelosi, P Navalesi. Clonidine in Perioperative Medicine and Intensive Care Unit: More Than An Anti-Hypertensive Drug. *Current Drug Targets*. 2009;10:799-814.
21. Ramsay M ST, Simpson ER, Goodwin R. Controlled sedation with aphaxalone-alphadolone. *BMJ*. 1974;2:656-65.
22. Nassar Junior AP, Pires Neto RC, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(4):215-9. Epub 2008/10/15.
23. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-44.
24. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine*. 2001;29(7):1370-9.
25. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, de Lima MA, et al. The validity and reliability of the portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(11):1917-22. Epub 2011/11/17.
26. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs*. 2011;71(11):1481-501. Epub 2011/08/05.
27. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2009;301(5):489-99.
28. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2009;35(2):282-90. Epub 2008/09/17.
29. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth*. 2001;87(5):684-90. Epub 2002/03/07.
30. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, et al. Effect of Clonidine on Cardiovascular Morbidity and Mortality after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2004;101(2):284-93.
31. Schneemilch CE, Bachmann H, Ulrich A, Elwert R, Halloul Z, Hachenberg T. Clonidine Decreases Stress Response in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy Under Regional Anesthesia: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;103(2): 297-302.
32. Venn RM NP, Grounds RM. . A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. . *Intensive Care Med*. 2003;29:201-7.
33. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Hu-

mans: II. Hemodynamic Changes. Anesthesiology. 1992;77(6):1134-42.

34. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Humans: I. Sedation, Ventilation, and Metabolic Rate. Anesthesiology. 1992;77(6):1125-33.
35. Pichot C, Ghignone M, Quintin L. Dexmedetomidine and Clonidine: From Second-to-First-Line Sedative Agents in the Critical Care Setting? Journal of Intensive Care Medicine. 2011.
36. Bachand R, Cholz J, Panaud M, et cols. The effects of dexmedetomidine in patients in the intensive care setting. Intensive Care Med. 1999;25 supl:S160.
37. Herr DL, Sum-Ping STJ, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2003;17(5):576-84.
38. von Dossow V, Baehr N, Moshirzadeh M, von Heymann C, Braun JP, Hein OV, et al. Clonidine attenuated early proinflammatory response in T-cell subsets after cardiac surgery. Anesth Analg. 2006;103(4):809-14. Epub 2006/09/27.
39. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. Br J Anaesth. 2001;86(5):650-6. Epub 2001/09/29.
40. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The Relationship of Post-operative Delirium With Psychoactive Medications. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1994;272(19):1518-22.

## Tabelas e figuras

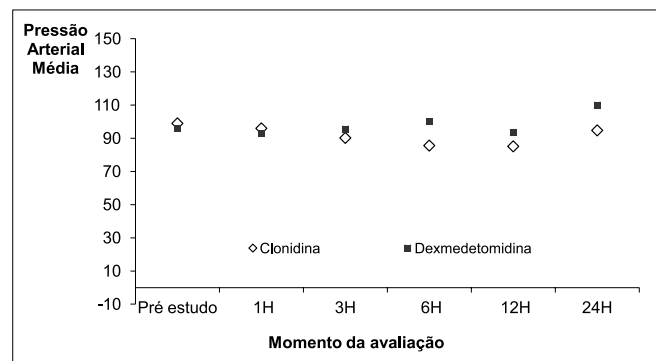
**Tabela 1** - Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes estudados

Variáveis Demográficas e Clínicas	Grupo Clonidina (n=14)	Grupo Dexmedetomidina (n=15)	Teste estatístico
Idade média (anos)	47,43 ± 18,24	57,80 ± 12,78	NS
<i>mínima/máxima</i>	20/80	41/84	
<i>Mediana</i>	49	56	
Gênero (%)			NS
<i>Homens</i>	35,71	60,00	
<i>Mulheres</i>	64,29	40,00	
Motivo do suporte ventilatório (%)			
DPOC exacerbado	21,43	40,00	NS
Sepse	35,71	33,33	NS
Pós-operatório	7,14	20,00	NS
Grande queimado	14,29	0	NS
Outro	21,43	6,67	
APACHE II (*) media	18,07 ± 6,38	19,6 ± 8,23	NS
<i>mínimo/máximo</i>	0/25	6/36	
<i>POc (#)</i>	32,23	34,63	NS
Tempo em UTI (dias)	13,87 ± 8,66	19,53 ± 15,55	NS

(\*): Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

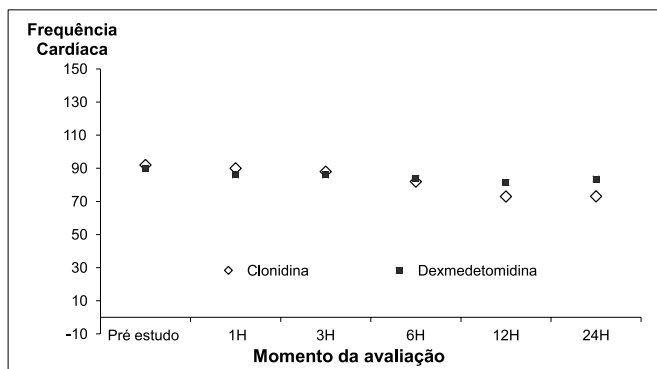
(#): Possibilidade de óbito corrigida

**Figura 1** - Valores médios da pressão arterial média (PAM) em relação ao tempo do estudo

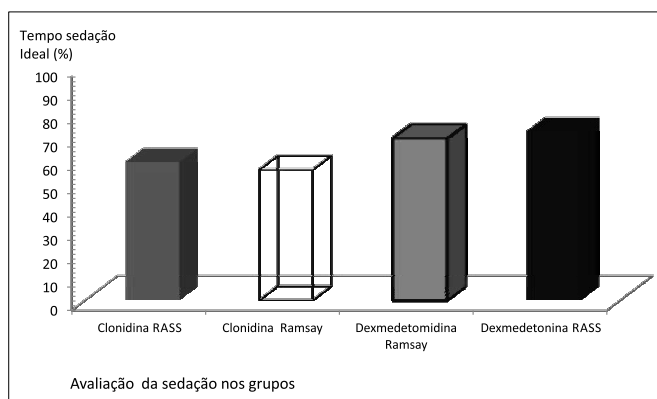




**Figura 2** – Valores médios de frequência cardíaca (FC) em relação ao tempo de estudo



**Figura 3** – Percentual de pacientes sob sedação ideal conforme escala de sedação e tempo após início da infusão



**Endereço para correspondência:**

Rachel Duarte Moritz  
 Rua João Paulo 1929. Bairro João Paulo  
 Florianópolis- SC  
 CEP: 88030-300  
 E-mail: rachel@hu.ufsc.br