

LÍGIA FERREIRA DOS SANTOS

Eficácia e segurança da dexmedetomidina na profilaxia da dor pós-operatória  
em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca: ensaio clínico randomizado

São Paulo

2024

LÍGIA FERREIRA DOS SANTOS

Eficácia e segurança da dexmedetomidina na profilaxia da dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca: ensaio clínico randomizado

Versão Original

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Machado César

Coorientador: Prof. Dr. Maurilio Onofre Deininger

São Paulo

2024

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Lígia Ferreira dos

Eficácia e segurança da dexmedetomidina na profilaxia da dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca : ensaio clínico randomizado / Lígia Ferreira dos Santos; Luiz Antônio Machado César, orientador; Maurílio Onofre Deininger, coorientador -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) – Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Projeto de Doutorado Interinstitucional – DINTER. Universidade Federal da Paraíba, 2024.

1.Dor pós-operatória 2.Dexmedetomidina 3.Cirurgia cardíaca  
4.Manejo da dor 5.Agonistas de receptores adrenérgicos alfa-2  
6.Ensaio clínico randomizado I.César, Luiz Antônio Machado  
II. Deininger, Maurílio Onofre, coorient. III.Título.

USP/FM-482/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Santos LF. Eficácia e segurança da dexmedetomidina na profilaxia da dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca: ensaio clínico randomizado [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Aprovada em: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Primeiramente a Deus, pela oportunidade da vida com recursos para realizar tantos objetivos, por ser o amparo constante em todos os momentos, sempre a me guiar e intuir no bem.

À minha mãe, Maria Suely, mulher especial e iluminada, de caráter reto e íntegro, a qual sempre esteve ao meu lado, fortalecendo-me e incentivando-me em todos os momentos de minha vida. Sem ela, nada disso seria possível.

À memória de meu falecido pai, José Ferreira da Silva.

Às minhas amadas irmãs Tatiana e Raíssa, que sempre me apoiaram e ajudaram, fortalecendo-me com amor e confiança.

A Thor, Abigail e José Bento, meus amados cães, que fizeram e fazem minha vida mais feliz.

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Doutora Ludhmila Abrahão Hajjar, por ter criado oportunidades institucionais ao trazer o programa DINTER para o estado da Paraíba.

Ao Professor Doutor Luiz Antônio Machado César, profissional respeitado e renomado, o qual tive o privilégio de ter como orientador.

Ao Doutor Maurilio Onofre, bom amigo e coorientador.

À Doutora Filomena Galas, exemplo e referência de profissional na área da anesthesiologia.

À querida amiga Ana Cristina Ribeiro, sempre atenciosa e prestativa.

À amiga Vaniely Kaliny Queiroz que me auxiliou com sua experiência em pesquisa.

Aos enfermeiros Orlando Felipe e Laura Macena, colaboradores diligentes desta pesquisa.

Aos pacientes, razão de tudo.

## RESUMO

Santos LF. Eficácia e segurança da dexmedetomidina na profilaxia da dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca: ensaio clínico randomizado. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução:** Dor aguda é uma das complicações após cirurgia cardíaca. Ela pode retardar a recuperação do paciente e aumentar a sua morbidade e mortalidade. Essa condição é uma síndrome complexa com componentes visceral, musculoesquelético e neurogênico, e é um importante fator de risco na patogênese da falência respiratória e resposta hiperdinâmica, com hipertensão e taquicardia. Dexmedetomidina (DEX) é um agonista  $\alpha$ -2 adrenérgico altamente seletivo que é atualmente utilizado com segurança e eficiência em procedimentos cirúrgicos. DEX tem efeito simpaticolítico, sedativo e analgésico e pode ser benéfico se usado como um adjuvante para melhorar a analgesia, modular a resposta hemodinâmica ao estresse cirúrgico e reduzir o consumo de opioides. **Objetivos:** Investigar se o uso intraoperatório da dexmedetomidina é efetivo em reduzir dor, na 24<sup>a</sup> hora após a cirurgia cardíaca, bem como diminuir o consumo de opioides, nas primeiras 24 horas pós-operatórias. **Métodos:** Este é um estudo clínico, randomizado, prospectivo e duplo-cego. Foram incluídos 102 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (cirurgia de revascularização miocárdica, troca valvar ou cirurgia combinada), com circulação extracorpórea, no período 25 de outubro de 2021 a 26 de outubro de 2023. Os pacientes foram randomizados para receber dexmedetomidina (0,3  $\mu$ g/kg/h) ou para receber placebo (SF 0,9%). O desfecho primário foi intensidade da dor pós-operatória, 24 horas após a cirurgia. O desfecho secundário foi o consumo de opioides, durante as primeiras 24 horas pós-operatórias. **Resultados:** Dos 102 pacientes, 51 foram alocados em cada grupo. Houve duas perdas de seguimento no grupo controle. Desta forma, manteve-se a análise de 51 pacientes no grupo DEX e 49 pacientes no grupo controle. Assim, observou-se diferença estatisticamente significativa nos escores de dor no grupo DEX [DEX  $\neq$  controle: U = 1525;  $p = 0,04$ ], 24 horas após a cirurgia. No entanto, não houve redução estatisticamente significativa no consumo de opioides. **Conclusão:** Administração intraoperatória de dexmedetomidina foi segura e efetiva em reduzir os níveis de dor, 24 horas após cirurgia cardíaca. No entanto, não reduziu o consumo de opioides nas primeiras 24 horas pós-operatórias.

Palavras-chave: Dor pós-operatória. Dexmedetomidina. Cirurgia cardíaca. Manejo da dor. Agonistas de receptores adrenérgicos alfa-2. Ensaio clínico randomizado.

## ABSTRACT

Santos LF. Efficacy and safety of dexmedetomidine in analgesic prophylaxis, in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

**Background:** Acute pain is one of the complications after cardiac surgery. It can delay patients' recovery and may increase patients' morbidity and mortality. Such condition is a complex syndrome with visceral, musculoskeletal and neurogenic components and it is a main risk factor in the pathogenesis of respiratory failure and hyperdynamic response, with hypertension and tachycardia. Dexmedetomidine (DEX) is a highly selective  $\alpha$ -2 adrenergic agonist that is currently used safely and effectively in surgical procedures. DEX has sympatholytic, sedative, and analgesic effects and might be beneficial if used as an adjuvant to improve analgesia; modulate hemodynamic responses to surgical stress and reduce opioid requirements. **Objectives:** To investigate whether the intraoperative use of dexmedetomidine is effective in reducing pain in the 24th hour after cardiac surgery, as well as reducing opioid consumption in the first 24 postoperative hours. **Methods:** This study was a prospective, double-blinded and randomized clinical trial. A total of 102 patients undergoing cardiac surgery (coronary artery bypass, valve replacement or combined procedure) with cardiopulmonary bypass were included from October 25, 2021 to October 26, 2023. Patients were selected to receive dexmedetomidine (0.3  $\mu$ g/kg/h) or placebo (SF 0.9%). The primary outcome was postoperative pain intensity 24 hours after surgery. The secondary outcome was opioid consumption during the first 24 postoperative hours. **Results:** Of the 102 patients, 51 were allocated to each group. There were two losses to follow-up in the control group. Thus, 51 patients in the DEX group and 49 patients in the control group were analyzed. A statistically significant difference in pain score was observed in the DEX group [DEX  $\neq$  control:  $U = 1525$ ;  $p = 0.04$ ] 24 hours after surgery. However, there was no statistically significant reduction in opioid consumption. **Conclusions:** Intraoperative dexmedetomidine infusion was safe and effective in reducing pain levels 24 hours after cardiac surgery. However, it did not reduce opioid consumption in the first 24 hours postoperatively.

Keywords: Postoperative pain. Dexmedetomidine. Cardiac surgery. Pain Management. Adrenergic alpha-2 Receptor Agonists. Randomized controlled trial.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da dexmedetomidina .....	19
Figura 2 - Fluxograma do estudo.....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas da amostra.....	30
Tabela 2 - Prevalência das doenças dos pacientes por sexo .....	31
Tabela 3 - Análise do consumo de opioides no pós-operatório .....	31
Tabela 4 - Comparação de média de consumo de fentanil durante a cirurgia .....	32
Tabela 5 - Nível de dor dos participantes de cada grupo após 24h.....	32

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

- AM - Infarto agudo do miocárdio
- AVC - Acidente vascular cerebral
- CEC - Circulação extracorpórea
- DEX - Dexmedetomidina
- DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica
- HAS - Hipertensão arterial sistêmica
- POI - Pós-operatório imediato
- UTI - Unidade de terapia intensiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
2.1	PRIMÁRIO .....	16
2.2	SECUNDÁRIO.....	16
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>
4.1	DESENHO DO ESTUDO .....	23
<b>4.1.1</b>	<b>Definição de grupo intervenção .....</b>	<b>23</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Definição de grupo controle .....</b>	<b>23</b>
4.2	LOCAL, POPULAÇÃO E PERÍODO .....	23
4.3	ASPECTOS ÉTICOS, APROVAÇÃO POR COMITÊS CIENTÍFICOS E RECURSOS FINANCEIROS .....	24
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	24
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	24
4.6	RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO .....	25
4.7	TÉCNICA ANESTÉSICA E PÓS-OPERATÓRIO NA UTIL.....	26
4.8	DEFECHO PRIMÁRIO .....	27
4.9	DEFECHO SECUNDÁRIO .....	27
4.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	27
<b>4.10.1</b>	<b>Análise de dados.....</b>	<b>27</b>
<b>4.10.2</b>	<b>Participantes.....</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
5.1	ANÁLISES DESCRITIVAS .....	30
5.1.1	Comparação de médias .....	32
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>38</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>45</b>

# **1 INTRODUÇÃO**

A escolha e o uso adequado de sedativos-hipnóticos e agentes analgésicos são parte integral na promoção do conforto e segurança do paciente. Escolher o agente ou combinação deles é essencial para aliviar o estímulo algíco, o estresse e a ansiedade, minimizando o risco de eventos adversos<sup>1</sup>.

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (AIED), dor é definida como “uma experiência sensorial ou emocional desagradável, associado com real ou potencial dano tecidual”. Dor pós-operatória é uma dor aguda, que é resultado de agressão cirúrgica. Ela tem suas próprias características, que a diferenciam da dor crônica, porque é previsível e autolimitada ao longo do tempo. O objetivo do tratamento da dor pós-operatória é reduzir ou eliminar a dor e o mal-estar do paciente, com o mínimo de efeitos adversos e com métodos mais econômicos<sup>2</sup>.

Os opioides permanecem uma das principais opções para alívio da dor pós-operatória, sendo largamente utilizados. Entretanto, os opioides têm efeitos indesejados tais como sedação, depressão respiratória, náusea e vômito, íleo paralítico e retenção urinária, que podem superar os benefícios trazidos pela analgesia<sup>3</sup>.

Dexmedetomidina é um agente agonista  $\alpha$ -2 adrenérgico potente e altamente seletivo ( $\alpha$ 2: $\alpha$ 1 seletividade de 1,600:1), com propriedades simpaticolíticas, analgésicas, sedativas e amnésicas, sem causar depressão respiratória, o qual reduz o consumo de opioides no intra e no pós-operatório, com a concomitante diminuição da necessidade de anestésicos<sup>3-5</sup>.

Esta droga diminui o fluxo simpático do sistema nervoso central de forma dose-dependente e tem efeitos analgésicos melhor descritos como poupadores de opioides<sup>1</sup>.

Devido sua propriedade de produzir sedação e analgesia dependente da dose administrada, este agente se torna teoricamente desejável para uso, como parte de um regime anestésico<sup>6</sup>.

Por sua ação em múltiplos locais, dentro da via nociceptiva, esta medicação pode ser administrada por diversas vias, tais como endovenosa, intramuscular, neuroaxial, bloqueio de nervos periféricos e tópico. É utilizada sozinha ou em combinação com outras drogas, para prolongar ou intensificar a anestesia<sup>7</sup>.

O uso de anestésicos adjuvantes com propriedades poupadoras de opioides pode criar alternativas que aceleram a saída da ventilação mecânica e a recuperação do paciente, o que é muito desejável para cirurgia cardíaca<sup>8</sup>.

A cirurgia cardíaca tem mudado ao longo dos anos, de altas doses de opioides, com retardo da extubação, para extubações em curto período tempo (*fast-track*). Altas doses de opioides eram justificadas pela necessidade de manter a estabilidade hemodinâmica, em pacientes com reserva cardíaca limítrofe, o que resultava em prolongado período de suporte em ventilação mecânica e suas possíveis complicações<sup>8</sup>.

Dor aguda é uma das grandes complicações após a cirurgia cardíaca, podendo retardar a recuperação do paciente e aumentar a morbidade e mortalidade dele, sendo implicada como principal fator de risco na patogênese de numerosos efeitos adversos, tais como falência respiratória, com aumento do risco de complicações ventilatórias, devido a disfunção diafragmática, e a incapacidade do paciente respirar adequadamente. Além disso, dor aguda ativa o sistema nervoso simpático, o que pode causar efeitos deletérios em diversos sistemas, incluindo cardiovascular, gastrointestinal e sistema endócrino<sup>9</sup>.

Desta forma, protocolos anestésicos concentrados em extubações precoces e redução da permanência em UTI tornaram-se padrão em cuidado deste perfil de paciente. Além disso, a implementação de estratégias de recuperação melhoradas exige o controle ideal da dor, para facilitar a mobilização precoce<sup>10</sup>.

Consequentemente, efetivo controle da dor tem um papel em reduzir desconforto e, desta forma, deve ser um pré-requisito para promover função respiratória e cardíaca adequadas, para o paciente submetido a cirurgia cardíaca.

Estudos prospectivos relacionados à severidade da dor e qualidade da analgesia pós-operatória são frequentes em várias especialidades cirúrgicas. Desta forma, a realização desta pesquisa justifica-se pela necessidade de estudar, avaliar e ampliar alternativas farmacológicas para reduzir a dor e o desconforto do paciente submetido à cirurgia cardíaca, especialmente no pós-operatório imediato (POI). Assim, contribuindo para a recuperação mais rápida do paciente e redução de custos relacionados à internação dele.

## **2 OBJETIVOS**

## 2.1 PRIMÁRIO

Avaliar o potencial efeito analgésico da dexmedetomidina no pós-operatório imediato, após a sua administração no intraoperatório da cirurgia cardíaca.

## 2.2 SECUNDÁRIO

Observar o consumo de opioides nas primeiras 24 horas após a cirurgia cardíaca.

## **3 REVISÃO DA LITERATURA**

Dexmedetomidina foi aprovada pelo norte americano *Food and Drug Administration* (FDA) em 1999 como uma medicação analgésica e sedativa, para uso em unidades de terapia intensiva<sup>11</sup>.

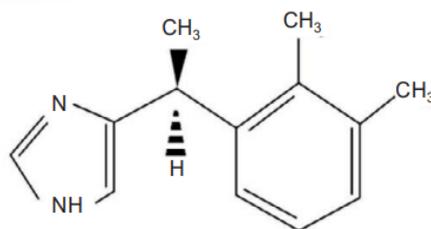
É um agonista  $\alpha$ -2 adrenérgico altamente seletivo, pois o receptor do subtipo  $\alpha$ -2A é relevante para a dor, sendo um efetivo analgésico. Sua meia-vida de eliminação é de cerca de 2 horas<sup>12</sup>. A curta meia-vida dela a torna um fármaco ideal para administração intravenosa<sup>13</sup>.

Ela pode atuar diretamente no sistema nervoso periférico e inibir as fibras C e A $\delta$ , para atenuar a transmissão periférica do estímulo nociceptivo. No sistema nervoso central, a dexmedetomidina inibe a transmissão nociceptiva do *lócus cerúleos*, através da medula espinhal, que, por sua vez, previne a liberação de neurotransmissores nociceptivos e bioquímicos na membrana pré-sináptica. Além disso, o agonismo do receptor  $\alpha$  da membrana pré-sináptica inibe a liberação de norepinefrina e evita o envio de sinais nociceptivos para o cérebro<sup>1</sup>.

As respostas fisiológicas reguladas por receptores  $\alpha$ -2 variam dependendo da sua localização. A estimulação de receptores  $\alpha$ -2 no cérebro e na medula espinhal inibem a descarga neuronal, o que leva a hipotensão, bradicardia, sedação e analgesia. As respostas de outros órgãos contendo receptores  $\alpha$ -2 incluem menos salivação, secreção e motilidade gástrica; liberação inibida de renina; índice maior de filtração glomerular; maior secreção de sódio e água nos rins; pressão intraocular menor e menor secreção de insulina do pâncreas. A estimulação de receptores  $\alpha$ -2 diminui a entrada de cálcio nos terminais nervosos, o que pode contribuir para seu efeito inibidor na liberação do neurotransmissor<sup>14</sup>.

A medula espinhal é provavelmente o maior local de ação analgésica dos agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos. Eles parecem exercer efeitos analgésicos no nível da medula espinhal e em locais supraespinhais. No entanto, a dexmedetomidina também pode proporcionar antinociceção por meio de mecanismos não espinhais, como a administração intra-articular durante cirurgia do joelho, melhorando a analgesia pós-operatória, com menos sedação que a via intravenosa<sup>15</sup>. Os mecanismos sugeridos são ativação dos receptores  $\alpha$ -2A, inibição da condução dos sinais nervosos pelas fibras C e A $\delta$  e liberação local de encefalinas<sup>7</sup>.

A dexmedetomidina é quimicamente descrita como monoclóridrato de (+) -4-(S) -[1-(2,3-dimetilfenil) etil]-1 H-imidazol. Tem peso molecular de 236,7. Ph na faixa de 4,5-7. É solúvel em água, tem pKa de 7,1. Seu coeficiente de partição em octanol: água no pH 7,4 é 2,89 (Figura 1)<sup>1</sup>.

**Figura 1 - Estrutura química da dexmedetomidina**

Ela é o dextro enantiômero farmacologicamente ativo de medetomidina, o derivado metilado de etomidina. É considerada principalmente um agonista do imidazol, assim, tendo um efeito agonista nos receptores de imidazolina<sup>16,17</sup>.

A dexmedetomidina segue a cinética linear ou de ordem zero, o que significa que uma quantidade constante do fármaco é eliminada por hora em vez de uma fração constante, o que é característico da cinética de primeira ordem. A ligação à proteína albumina e glicoproteína  $\alpha$ -1 é relatada como sendo aproximadamente 94% e permanece constante apesar das diversas concentrações do fármaco. A fração de ligação é significativamente reduzida em pacientes com disfunção hepática, quando comparada a pacientes saudáveis<sup>1</sup>.

Este fármaco é amplamente metabolizado no fígado pela conjugação de glicurônico e biotransformação pelo sistema de enzimas citocromo P450. Não existem metabólitos ativos ou tóxicos conhecidos. Entretanto, a liberação hepática pode ser diminuída em até 50% do normal com doença grave do fígado. Os metabólitos são eliminados em até 95% na urina e 4% nas fezes. Considerando que a maioria dos metabólitos é excretada na urina, há um risco teórico do acúmulo poder acarretar ação prolongada<sup>17,18</sup>.

A dexmedetomidina apresenta resposta bifásica, quando administrada em bólus de 1  $\mu$ g/kg, acarretando um aumento inicial na pressão sanguínea e uma queda reflexa na frequência cardíaca, por estimulação dos receptores  $\alpha$ -2B no músculo vascular liso. Esta resposta inicial dura de 5 minutos a 10 minutos e é seguida por uma leve diminuição da pressão sanguínea devido à inibição do fluxo simpático central<sup>19</sup>.

Os receptores  $\alpha$ -2 pré-sinápticos também são estimulados, e com isso, diminui a liberação de norepinefrina, causando uma queda na pressão sanguínea e frequência cardíaca, efeito mediado principalmente pela diminuição no sinal simpático e em parte pelo reflexo barorreceptor e atividade vagal elevada<sup>1</sup>.

Estudos anteriores em pacientes pós-cirurgia não cardíaca e cirurgia de grande porte tratados com dexmedetomidina mostraram que eles necessitaram de significativamente menos agentes sedativos/analgésicos, tiveram efeitos hemodinâmicos mínimos e respiratórios insignificantes, sedação cooperativa, extubação mais fácil e mortalidade reduzida<sup>20-22</sup>.

A cirurgia cardíaca tem mudado ao longo dos anos, de altas doses de opioides, com retardo da extubação, para extubações em curto período (*fast-track*). Altas doses de opioides eram justificadas pela necessidade de manter a estabilidade hemodinâmica, em pacientes com reserva cardíaca limítrofe, o que resultava em prolongado período de suporte em ventilação mecânica e suas possíveis complicações<sup>8</sup>.

Dor após esternotomia mediana, uma das complicações após a cirurgia cardíaca, pode ser difícil de tratar. Quando inadequadamente controlada, pode ser debilitante. Além disso, a dor indevidamente conduzida pode resultar em aumento das complicações pulmonares pós-operatórias, complicações cardíacas, tais como infarto do miocárdio e arritmias, e complicações de longo prazo, como síndrome da dor pós-esternotomia<sup>23-25</sup>.

Dor e suas consequências causam problemas pessoais e econômicos, e, nos Estados Unidos da América, dor aguda e crônica são responsáveis por maiores gastos com saúde do que doenças cardíacas, diabetes e câncer combinados<sup>12,26</sup>.

Dor pós-operatória aguda ou crônica permanece um dos maiores problemas pós-operatórios, que resulta em retardo na recuperação e insatisfação do paciente. Dor pós-operatória aguda é resultante da injúria cirúrgica e resolve-se com o processo de cicatrização normal. A persistência de dor, além de 3 meses após a cirurgia, não constitui uma resposta fisiológica e é definida como dor crônica ou persistente<sup>27,28</sup>.

Dor pós-esternotomia persistente pode estar correlacionado com a severidade da dor, durante os primeiros dias após a cirurgia<sup>29</sup>.

Dor pós-operatória aguda de moderada a severa intensidade, durante as primeiras 72 horas após a cirurgia, tem sido relacionada ao aumento do risco de dor pós-operatória persistente, impactando nas atividades diárias e qualidade de vida<sup>27,30-34</sup>.

A incidência relatada de dor pós-operatória após cirurgia cardíaca varia significativamente de 49% a 90% para dor pós-operatória aguda e de 21% a 67% para dor pós-operatória persistente por 3 meses até 12 meses<sup>29,35,36</sup>.

Até recentemente, o uso de opioides por via parenteral era o principal elemento do controle da dor pós-operatória, apesar de opioides estarem associados a vários efeitos adversos, tais como sedação, depressão respiratória, náusea, vômito e íleo, além da hiperalgesia induzida por opioides<sup>37</sup>.

Os objetivos da analgesia multimodal são: agir na dor por várias vias, alcançar o balanço ótimo entre tratamento efetivo e efeitos adversos e poupar o paciente dos opioides tanto quanto possível<sup>12</sup>.

Há evidências crescentes de que as abordagens anestésicas multimodais, com redução da utilização de opioides, podem tratar adequadamente a dor por meio de efeitos aditivos ou sinérgicos de diferentes tipos de analgésicos, permitindo menores doses de opioides na população que os recebe<sup>10</sup>.

Uma estratégia de anestesia geral balanceada poupadora de opioides diminui o uso de morfina, o tempo de suporte ventilatório não-invasivo e a permanência na UTI. O uso de analgesia multimodal é consistentemente associado com diminuição da dose total de opioides<sup>38</sup>.

Dexmedetomidina, sugerida como integrante de uma abordagem anestésica multimodal, é um agonista receptor  $\alpha$ -2 adrenérgico seletivo que tem se mostrado efetivo na redução do consumo de opioides no intra e no pós-operatório, com concomitante redução nas necessidades da anestesia geral<sup>6,39,40</sup>.

O uso de dexmedetomidina reduz a secreção de catecolaminas, levando a modesta redução na frequência cardíaca e na pressão arterial sistêmica, o que é particularmente benéfico e relevante em pacientes com doença cardiovascular<sup>6,41</sup>.

Em pacientes submetidos à cirurgia não-cardíaca, administração transoperatória de dexmedetomidina diminui a necessidade de anestésicos e leva a efeito simpaticolítico, com consequente estabilidade hemodinâmica e neuroendócrina<sup>42</sup>.

Desta forma, protocolos anestésicos concentrados em extubações precoces e redução da permanência em UTI tornaram-se padrão em cuidado deste perfil de paciente. Além disso, a implementação de estratégias de recuperação melhoradas exige o controle ideal da dor, para facilitar a mobilização precoce, reduzindo o tempo de internação do paciente<sup>10,23,38</sup>.

Ji et al.<sup>43</sup>, em uma coorte retrospectiva envolvendo 1260 pacientes que foram submetidos à cirurgia cardíaca, observaram que o uso perioperatório de dexmedetomidina está associado com significativa diminuição na incidência de complicações em geral, bem como demonstrou que não houve evidência de eventos hemodinâmicos nestes pacientes.

Consequentemente, o manejo efetivo da dor tem um papel essencial em reduzir o desconforto dos pacientes e, desta forma, isso deve ser um pré-requisito para promover função respiratória e cardíaca adequadas em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca<sup>9</sup>.

## **4 MÉTODOS**

## 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado e unicêntrico, o qual avaliou o efeito analgésico da dexmedetomidina no pós-operatório imediato de pacientes que foram submetidos à cirurgia cardíaca, após atenderem aos critérios de inclusão, bem como terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Durante a inclusão dos pacientes, foi realizada coleta de dados demográficos e clínicos prévios (Anexo A). Eles foram randomizados em um dos dois grupos de estudo, grupo intervenção ou grupo controle.

### 4.1.1 Definição de grupo intervenção

Os pacientes receberam infusão venosa contínua de dexmedetomidina, na dose de 0,3 µg/kg/h, após indução anestésica, até o término da cirurgia. A infusão foi interrompida durante a circulação extracorpórea (CEC).

### 4.1.2 Definição de grupo controle

Os pacientes receberam solução placebo de SF a 0,9%, durante a cirurgia cardíaca. A infusão foi interrompida durante a CEC.

## 4.2 LOCAL, POPULAÇÃO E PERÍODO

Este estudo foi realizado no Hospital Universitário da Faculdade Nova Esperança, localizado na cidade de João Pessoa - PB, o qual é credenciado pelo sistema único de saúde, para realização de cirurgia cardíaca.

A população foi composta por pacientes submetidos à cirurgia cardíaca em caráter eletivo, com o uso de circulação extracorpórea (cirurgia de revascularização miocárdica, troca valvar ou cirurgia combinada), os quais atenderam aos critérios de inclusão, após assinarem termo de consentimento livre e esclarecido.

Devido à pandemia da COVID-19, houve dificuldades e restrições para o início e execução da pesquisa.

A pesquisa foi realizada de 25 de outubro de 2021 até 26 de outubro de 2023.

#### 4.3 ASPECTOS ÉTICOS, APROVAÇÃO POR COMITÊS CIENTÍFICOS E RECURSOS FINANCEIROS

Este estudo, cuja metodologia foi feita de acordo com as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT), foi aprovado pela comissão científica do centro de ciências médicas da Universidade Federal da Paraíba. Na Plataforma Brasil, tem identificador CAAE: 33362620.2.0000.8069 (Anexo B).

No Hospital Universitário da Faculdade Nova Esperança (João Pessoa - PB), obteve fomento e anuência da instituição, por meio do Núcleo de ensino, pesquisa e extensão, para execução do mesmo em suas dependências (Anexo C).

Ele também está registrado *ClinicalTrials.gov* sob o identificador: NCT05079672.

Foi aplicado termo de consentimento livre e esclarecido para todos os pacientes incluídos na pesquisa (Anexo D).

A medicação utilizada nesta pesquisa foi doada pela União Química farmacêutica nacional S/A.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade acima de 18 anos.
- Submetido à cirurgia cardíaca (cirurgia de revascularização miocárdica, troca valvar ou cirurgia combinada), com CEC.
- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

#### 4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Cardiopatias congênitas.
- Cirurgia cardíaca prévia.
- Endocardite infecciosa.
- Diagnóstico de choque cardiogênico no pré-operatório.
- Uso atual de vasopressor.
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 35%.
- Disfunção hepática.
- Disfunção renal com necessidade de terapia de substituição renal.
- Nefrectomia ou transplante renal prévio.

- Cirurgia de emergência ou urgência.
- Infarto agudo do miocárdio nas últimas duas semanas.
- Gravidez.
- Neoplasia.
- Alergia à medicação estudada.
- Participação em outro estudo.

#### 4.6 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

Os participantes da pesquisa foram randomizados em uma proporção 1:1 para dexmedetomidina ou placebo, por uma lista gerada pelo endereço eletrônico Random.org. Tanto a randomização quanto a alocação dos pacientes foram feitas de maneira velada ou “cega” a pacientes, familiares, anestesiológista de cada procedimento cirúrgico e funcionários da instituição.

As enfermeiras participantes da pesquisa, encarregadas de realizar a avaliação e coleta do nível de dor, 24 horas após a cirurgia, na UTI, também desconheciam a alocação dos pacientes.

Um anestesiológista, que não participava do manejo anestésico dos pacientes, preparava a diluição do frasco-ampola de dexmedetomidina (200µg/2mL), em uma seringa de 20 mL. Assim, a concentração da solução na seringa era de 10 µg/mL. Esta solução era administrada em bomba de infusão contínua, no volume de infusão de 0,3µg/kg/h. Importante salientar que a solução tem aspecto translúcido, semelhante ao SF 0,9%.

Caso o paciente não tivesse sido randomizado para a intervenção, o mesmo anestesiológista, responsável pelo preparo das seringas, preparava uma seringa de 20 mL com SF 0,9%.

Desta forma, o anestesiológista encarregado do procedimento cirúrgico estava cego para o conteúdo da seringa que recebia para administrar, durante a cirurgia.

A randomização foi realizada pelo pesquisador executante do estudo, sendo este o único a ter acesso a esta informação.

#### 4.7 TÉCNICA ANESTÉSICA E PÓS-OPERATÓRIO NA UTI

Os pacientes participantes não receberam medicação pré-anestésica.

Na sala de cirurgia, os pacientes de ambos os grupos receberam a monitorização habitual com eletrocardiograma, oxímetro de pulso, pressão arterial invasiva, capnografia, termômetro esofágico e sonda vesical de demora, bem como foram puncionados um acesso venoso periférico calibroso e um acesso venoso central. A indução anestésica foi realizada com midazolam 0,1 mg/kg, fentanil 10 µg/kg, etomidato 0,3 mg/kg e rocurônio 0,6mg/kg. A intubação orotraqueal foi feita com tubo orotraqueal com *cuff*. Durante a cirurgia, o anestesiológista assistente determinou o momento para doses adicionais de midazolam, fentanil e rocurônio, baseado no procedimento cirúrgico, nos parâmetros hemodinâmicos e relaxamento muscular.

O plano anestésico foi mantido com sevoflurano em O<sub>2</sub> (50%) e ar (50%). Após estabelecida a indução anestésica, o anestesiológista executor do procedimento iniciava a infusão da solução recebida, em bomba de infusão contínua, em volume compatível com 0,3µg/kg/h.

Durante a CEC, a infusão da solução foi interrompida e uma dose adicional de 5 mg de midazolam, 50 µg a 100 µg de fentanil e 0,3 mg/kg de rocurônio foi feita. Após a saída de CEC, a infusão da medicação era retomada, sendo definitivamente descontinuada ao término da cirurgia, e o paciente encaminhado para unidade de terapia intensiva (UTI).

Ao final do procedimento, ainda na sala de cirurgia, foi feita a analgesia endovenosa complementar com dipirona 2 g mais um opioide da escolha do anestesista (tramadol 1 mg/kg ou morfina 0,1 mg/kg).

Depois do procedimento cirúrgico, os pacientes foram levados para UTI, onde tiveram mensurados o nível de dor, 24 horas após a cirurgia, por meio da escala verbal numérica (EVN) (Anexo E), para os pacientes extubados, após estímulo de tosse, ou pela escala comportamental de dor (Anexo F), para os pacientes intubados<sup>44</sup>. Foi utilizado método de correlação entre ambas as escalas, para se definir o escore de dor<sup>45</sup>.

Também foi verificado a quantidade de opioide necessária, para controle da dor, durante o pós-operatório imediato.

Durante estas primeiras 24 horas na UTI, os pacientes de ambos os grupos receberam dipirona 2 g, por via endovenoso, a cada 6 horas. E, em caso de EVN > 4, um opioide endovenoso (tramadol 1 mg/kg a cada 8/8 horas, se necessário. Morfina 2 mg se as medidas tomadas não reduzissem EVN para < 4).

As informações foram colhidas, após as primeiras 24 horas de permanência na UTI.

#### 4.8 DESFECHO PRIMÁRIO

Intensidade da dor pós-operatória, 24 horas após a cirurgia, por meio da escala EVN, para pacientes extubados, e pela escala de dor comportamental, para pacientes intubados.

#### 4.9 DESFECHO SECUNDÁRIO

Consumo de opioides, durante as primeiras 24 horas pós-operatórias.

#### 4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

##### 4.10.1 Análise de dados

Utilizou-se o *software* IBM SPSS Statistics versão 21.0 para analisar os dados. Especificamente, foram realizadas estatísticas descritivas, medidas de tendência central e frequências para uma análise geral e exploratória da amostra. Além de análise inferencial de comparação de grupos por meio do teste *t* de *Student* para as medidas quantitativas e U de Mann-Whitney para as qualitativas. Foi utilizado o nível de significância  $p < 0,05^{46}$ .

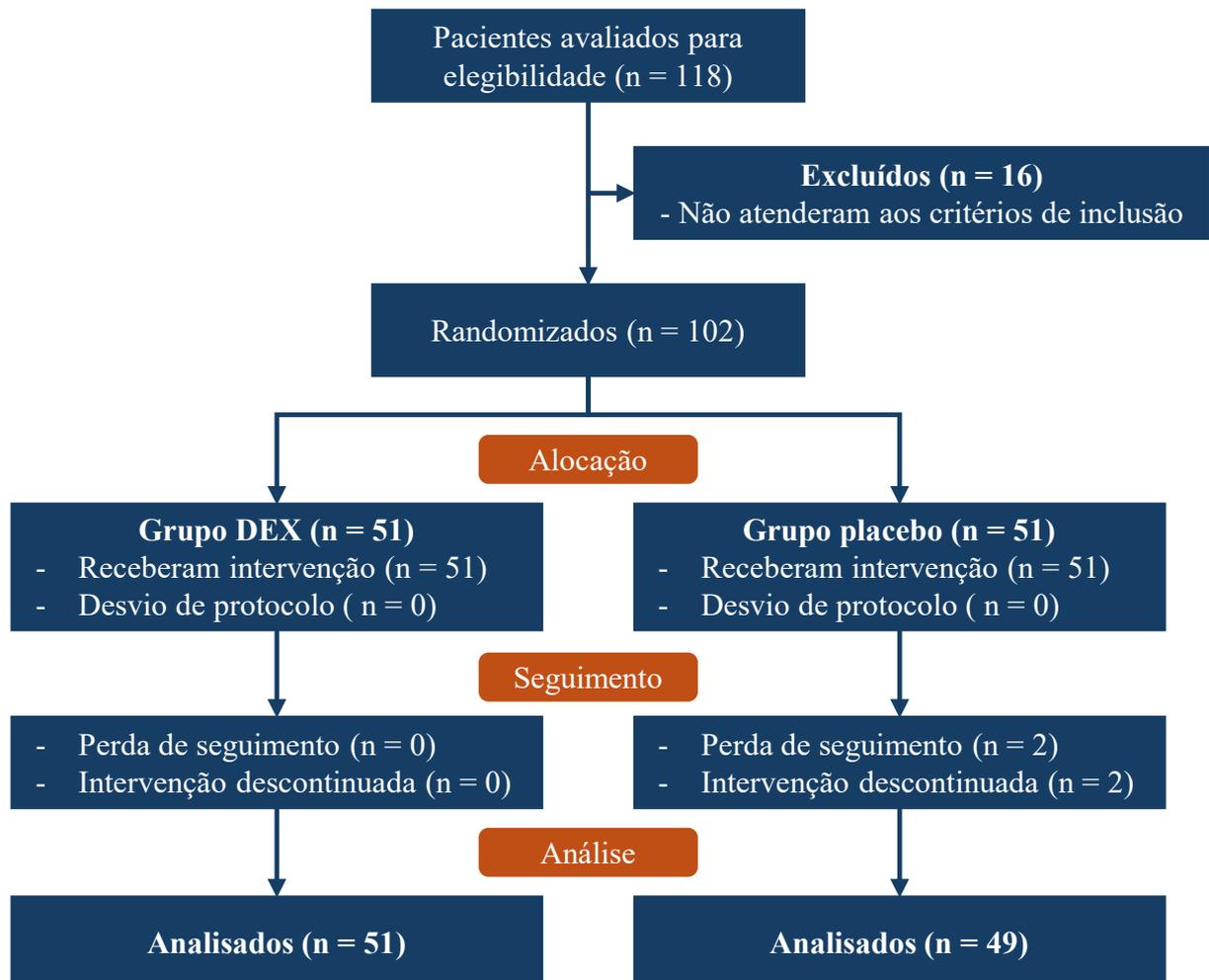
##### 4.10.2 Participantes

A amostra final da pesquisa contou com 102 pacientes que foram submetidas à cirurgia cardíaca. Contudo, dois participantes, que foram alocados aleatoriamente no grupo controle, foram excluídos, devido um ter uma cardiopatia congênita (persistência do canal arterial) e outro já ter realizado cirurgia cardíaca prévia. Então, não foram utilizados nas análises posteriores. Assim, os pacientes foram alocados de forma aleatória em um dos dois grupos do estudo: 1) que recebeu infusão contínua venosa de Dexmedetomidina (grupo DEX, com 51 pessoas), após indução anestésica até o término da cirurgia, associado às medidas habituais anestésicas, ou 2) que recebeu unicamente as medidas anestésicas habituais (grupo Controle, com 49 pessoas).

## **5 RESULTADOS**

No período de 25 outubro de 2021 até 26 outubro de 2023, foram randomizados 102 pacientes. Destes, dois participantes, que foram alocados aleatoriamente no grupo controle, foram excluídos, devido um ter uma cardiopatia congênita (persistência do canal arterial) e outro já ter realizado cirurgia cardíaca prévia. Assim, eles não foram utilizados nas análises posteriores (Figura 2).

**Figura 2 - Fluxograma do estudo**



## 5.1 ANÁLISES DESCRITIVAS

Inicialmente foram verificadas algumas características demográficas dos participantes que são de interesse para o estudo de forma geral e em cada um dos dois grupos (DEX e Controle) analisados. Os resultados são sumarizados nas tabelas a seguir.

De acordo com a Tabela 1 pode-se observar que a média de idade dos grupos foram semelhantes ao da amostra total. Essa pouca variação fica evidenciada na não significância na comparação das médias dos grupos ( $p > 0,05$ ).

Também se verificou a prevalências das doenças prévias dos participantes considerando os grupos dos quais eles faziam parte. E em sua maioria, os participantes do grupo DEX apresentaram maiores porcentagens de doenças prévias, com exceção de Dislipidemia, Arritmia e acidente vascular cerebral (AVC) que saturaram mais no grupo Controle. Essas diferenças só se mostraram significativas em doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que saturou mais no grupo DEX [ $t(98) = -2,40$ ;  $p < 0,05$ ;  $d = -0,48$ ] e AVC que apresentou maior porcentagem no grupo Controle [ $t(98) = 2,03$ ;  $p < 0,05$ ;  $d = 0,40$ ]. Por fim, buscou-se verificar o nível de EuroScore II entre os grupos DEX e Controle, e mais uma vez as médias foram bem próximas, demonstrando uma população com baixo risco de mortalidade, por isso essa diferença também não foi significativa ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 1 - Características clínicas e demográficas da amostra**

Características	Total (N = 100)	DEX (n = 51)	Controle (n = 49)	<i>p</i>
Idade (anos)	63,3 ± 9,78	63,7 ± 9,28	62,9 ± 10,3	0,66
Sexo (feminino)	40 (40,0%)	24 (47,0%)	16 (32,6%)	0,14
IAM	54 (54,0%)	31 (60,7%)	23 (46,9%)	0,16
HAS	76 (76,0%)	38 (74,5%)	38 (77,5%)	0,72
Doença vascular periférica	63 (63,0%)	35 (68,6%)	28 (57,1%)	0,23
DPOC	27 (27,0%)	19 (37,2%)	8 (16,3%)	0,01*
Dislipidemia	65 (65,0%)	31 (60,7%)	34 (69,3%)	0,37
Diabetes	45 (45,0%)	26 (50,9%)	19 (38,7%)	0,22
Arritmia cardíaca	5 (5,00%)	2 (3,92%)	3 (6,25%)	0,60
Hipotireoidismo	4 (4,00%)	3 (5,88%)	1 (2,04%)	0,33
Tabagismo	17 (17,0%)	11 (21,5%)	6 (12,2%)	0,21
AVC prévio	7 (7,00%)	1 (1,96%)	6 (12,2%)	0,04*
EuroScore II (%)	1,73 ± 0,84	1,71 ± 0,66	1,74 ± 1,01	0,84

Os valores são expressos por média ± desvio padrão; valor absoluto (porcentagem).

DEX: dexmedetomidina. NA: não se aplica. IAM: infarto agudo do miocárdio, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Quanto à prevalência de doenças dos pacientes, levando em consideração o sexo dos participantes, verificou-se que mesmo os participantes do sexo feminino sendo em menor porcentagem (40%) elas possuem maior prevalência de doenças prévias. As exceções são apenas em arritmia cardíaca e AVC. Contudo, não há diferenças estatisticamente significativas, o que se observa na Tabela 2.

**Tabela 2 - Prevalência das doenças dos pacientes por sexo**

Doenças	Total (N = 100)	Feminino (n = 40)	Masculino (n = 60)	p
IAM	54 (54,0)	22 (55,0)	32 (53,3)	0,87
HAS	76 (76,0)	33 (82,5)	43 (71,6)	0,21
Doença vascular periférica	63 (63,0)	27 (67,5)	36 (60,0)	0,45
DPOC	27 (27,0)	12 (30,0)	15 (25,0)	0,58
Dislipidemia	65 (65,0)	26 (65,0)	39 (65,0)	1,00
Diabetes	45 (45,0)	22 (55,0)	23 (38,3)	0,10
Arritmia cardíaca	5 (5,00)	2 (5,00)	3 (5,08)	0,98
Hipotireoidismo	4 (4,00)	3 (7,50)	1 (1,66)	0,14
Tabagismo	17 (17,0)	7 (17,5)	10 (16,6)	0,91
AVC prévio	7 (7,00)	0 (0,00)	7 (11,6)	NA

Nota. Os valores são expressos como valor absoluto (porcentagem).

DEX: dexmedetomidina. NA: não se aplica. IAM: infarto agudo do miocárdio, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Os resultados da Tabela 3 nos mostram a média de consumo de opioides no pós-operatório em cada um dos grupos da pesquisa. Dentre os opioides que foram administrados, houve uma redução na média de consumo de tramadol e morfina pelos participantes do grupo DEX, em comparação com os participantes do grupo controle. Contudo, essa diferença não foi significativa ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 3 - Análise do consumo de opioides no pós-operatório**

Opioides	DEX (n = 51)	Controle (n = 49)	p
Tramadol (mg)	15,8 ± 30,8	28,8 ± 58,1	0,16
Morfina (mg)	0,2 ± 1,3	0,4 ± 1,3	0,56
Fentanil (µg)	66,1 ± 187,0	56,6 ± 228,2	0,81

Os valores são expressos por média ± desvio padrão.

DEX: dexmedetomida.

Na Tabela 4, quando comparado especificamente o consumo de fentanil entre os dois grupos, durante a cirurgia, observa-se que as médias são semelhantes, por isso essa diferença não foi significativa ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 4 - Comparação de média de consumo de fentanil durante a cirurgia**

Opioide	DEX (n = 51)	Controle (n = 49)	<i>p</i>
Fentanil (µg)	1043,6 ± 285,1	1039,2 ± 207,4	0,93

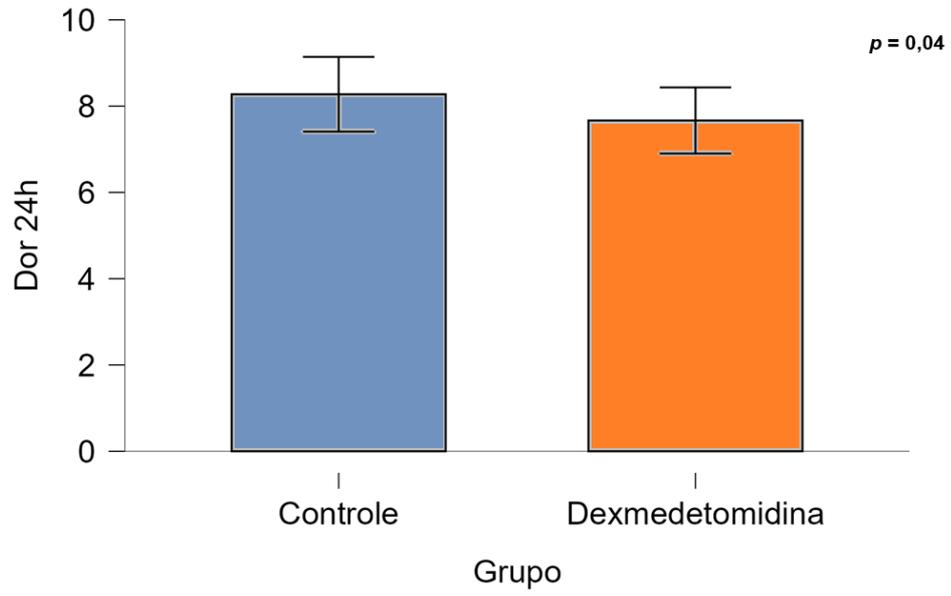
Considerando a variabilidade da medida de dor utilizada no presente estudo, na mensuração realizada na 24<sup>a</sup> hora após a intervenção cirúrgica, a pontuação máxima total de cada paciente analisado varia de 0 a 10, sendo 0 a ausência de dor e 10 a dor máxima. Como observado na Tabela 5, os participantes do grupo controle reportaram maior escore de dor na 24<sup>a</sup> hora após cirurgia (Mdn = 10), do que os participantes do grupo que teve a administração da dexmedetomidina (Mdn = 9).

**Tabela 5 - Nível de dor dos participantes de cada grupo após 24h**

	Total	Dor	
		Controle	DEX
Quantidade	100	49	51
<i>Missing</i>	0	0	0
Mediana	9,50	10	9
Mínimo	0	0	0
Máximo	10	10	10

### 5.1.1 Comparação de médias

Dado os resultados das medianas de dor encontrados anteriormente entre os grupos, buscou-se agora verificar se essas diferenças são estatisticamente significativas. Deste modo, foi realizado um teste U de Mann-Whitney para amostras independentes e se verificou que existem diferenças significativas [DEX ≠ controle:  $U = 1525$ ;  $p = 0,04$ ], demonstrando que os participantes do grupo experimental tiveram uma redução real na percepção da dor, quando comparado aos participantes do grupo controle. Essas diferenças podem ser observadas no Gráfico 1.

**Gráfico 1 - Comparação dos escores de dor entre os grupos**

## **6 DISCUSSÃO**

Mais de um milhão e quinhentos mil pacientes são submetidos à cirurgia cardíaca anualmente ao redor do mundo<sup>28</sup>.

Dor pós-operatória, aguda ou crônica, permanece um dos maiores problemas pós-operatórios, que resulta em retardo na recuperação e insatisfação do paciente<sup>27,28</sup>. Quando de moderada a severa intensidade, durante as primeiras 72 horas após a cirurgia, a dor tem sido relacionada ao aumento do risco de dor pós-operatória persistente, impactando nas atividades diárias e qualidade de vida<sup>27,30-34</sup>.

Portanto, estudos que nos dirijam à compreensão e ao controle dessa situação são de grande importância.

Este estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado avaliou o potencial efeito analgésico e poupador de opioides da dexmedetomidina, no pós-operatório imediato, em pacientes que foram submetidos à cirurgia cardíaca.

Foram incluídos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, troca valvar e cirurgia cardíaca combinada com circulação extracorpórea.

Demonstrou-se a redução da dor pós-operatória após estímulo da tosse, 24 horas após a cirurgia, nos pacientes que receberam dexmedetomidina no intraoperatório da cirurgia cardíaca com toracotomia mediana, em comparação com o grupo que recebeu placebo.

Utilizando-se a EVN, aplicada para os pacientes extubados, e a escala de dor comportamental, para os pacientes intubados, e por meio da correlação entre ambas, observou-se redução da dor no POI, para os pacientes do grupo intervenção.

O efeito analgésico da dexmedetomidina observado neste estudo está correlacionado com os achados de estudos prévios.

Em estudo clínico, randomizado, placebo controlado, cujo racional inspirou esta pesquisa, comparou-se a administração de dexmedetomidina ao placebo, em pacientes submetidos a colecistectomia por videolaparoscopia. A infusão da dexmedetomidina no intraoperatório foi associada com menor incidência de dor pós-operatória e diminuição do consumo pós-operatório de morfina<sup>3</sup>.

Gurbet et al.<sup>47</sup>, em estudo clínico prospectivo, duplo-cego e placebo controlado, o qual avaliou a infusão intraoperatória de dexmedetomidina comparada com infusão de placebo (SF 0,9%), durante histerectomia abdominal total, observaram que houve boa analgesia por pelo menos 48h após a cirurgia, associado à redução do consumo de opioides, no grupo intervenção.

Importante observar que o fato de a dexmedetomidina causar redução da necessidade de consumo de opioides é um elemento a mais a favorecer a analgesia, pois o uso deles pode desencadear a hiperalgesia induzida por opioides.

Hiperalgia induzida por opioides é um paradoxo pouco compreendido que surge da administração de opioides, que é descrita como diminuição dos limiares de dor (hiperalgesia) ou respostas dolorosas a estímulos anteriormente não nociceptivos (alodinia), após exposição a opioides<sup>37</sup>.

É demonstrado que os opioides intraoperatórios em altas doses causam um aumento significativo na intensidade da dor pós-operatória em repouso, persistindo por 24 horas após a cirurgia<sup>30</sup>.

Nas últimas década, as estratégias analgésicas poupadoras de opioides se tornaram desejáveis por minimizar os efeitos adversos relacionados aos opioides e melhorar a recuperação pós-operatória do paciente<sup>48</sup>.

Waelkens et al.<sup>49</sup>, em revisão sistemática, mostraram que, em cirurgias complexas de coluna, ao comparar-se a dexmedetomidina ao remifentanil, ambos infundidos no intraoperatório, o grupo que recebeu dexmedetomidina apresentou escore de dor significativamente menor do que o grupo remifentanil, no pós-operatório imediato e até 48 horas após a cirurgia, além de ter menor necessidade de morfina até 48 horas após a cirurgia .

Este estudo citado que demonstrou a eficácia da dexmedetomidina no alívio da dor no pós-operatório imediato, sugere que essa medicação, administrada no intraoperatório, tem efeito de reduzir a dor até 48 horas após a cirurgia. Atribui-se este resultado à cascata nociceptiva, podendo a dexmedetomidina ter favorecido o aumento do limiar do estímulo doloroso, resultando em uma pontuação de EVN reduzida, por um período maior.

Cheung et al.<sup>6</sup>, em estudo clínico randomizado, que avaliou o uso intraoperatório da dexmedetomidina em cirurgia colorretal, concluíram que a adição desta medicação resultou na redução dos escores de dor pós-operatória no repouso, quando comparado com o placebo, mas não teve efeito poupador de opioides.

Semelhante fato foi observado na presente pesquisa, pois o uso de dexmedetomidina, no transoperatório da cirurgia cardíaca, não teve impacto significativo no consumo de opioides, no pós-operatório imediato. A frequência do consumo de opioides se manteve a mesmo nos dois grupos.

Kundra et al.<sup>4</sup>, em estudo duplo-cego, prospectivo e randomizado, que utilizou 0,3 mcg/kg/h de dexmedetomidina no intraoperatório de pacientes submetidos à cirurgia de coluna lombar, também não observaram diferença estatisticamente significativa no consumo de opioide entre o grupo intervenção e o grupo placebo.

Ressalta-se que a cirurgia cardíaca é uma situação que desencadeia grande estímulo algico, seguido de toda resposta neuro-hormonal simpática, quando não adequadamente ajustado o plano anestésico, o que pode causar descontrole hemodinâmico e suas repercussões.

Assim, a dexmedetomidina se mostrou uma medicação eficaz e segura no período intraoperatório, trazendo redução dos escores de dor, nas primeiras 24 horas pós-operatórias, embora havendo redução do consumo de opioides no mesmo período, em alguns estudos e, em outros estudos, não.

A presente pesquisa acrescenta à literatura já existente um estudo clínico randomizado, placebo controlado e duplo-cego com 100 pacientes, o qual demonstra a eficácia e segurança da dexmedetomidina administrada no intraoperatório da cirurgia cardíaca, em proporcionar redução no escore de dor, na 24<sup>a</sup> hora pós-operatória, embora sem evidenciar redução no consumo de opioides, no pós-operatório imediato.

Este estudo apresenta limitações. Primeiro, foi conduzido em um único centro hospitalar, ainda sob efeito limitante de recursos para pesquisa, resultante do período pós-pandemia da COVID-19, o que poderia comprometer a generalização dos fatos.

Um segundo ponto é que o estudo contou com uma amostra pequena ( $n=100$ ).

Em terceiro lugar, existe o fato de trabalhar com a mensuração de dor, que é algo subjetivo e multifatorial, e expressa sofrimento. Valendo refletir que sofrimento tem um caráter cognitivo biopsicossocial. Dor é uma experiência subjetiva composta de componentes sensoriais, cognitivos e emocionais. Consequentemente, há múltiplas dimensões pelas quais até mesmo o gênero pode influenciar a experiência da dor<sup>50</sup>.

## **7 CONCLUSÃO**

Neste estudo clínico randomizado e placebo controlado, o qual avaliou a eficácia e a segurança da dexmedetomidina administrada durante a cirurgia cardíaca, foram observados os seguintes desfechos:

- Houve redução nos escores de dor, na 24<sup>a</sup> hora após a cirurgia cardíaca.
- Não foi observada redução no consumo de opioides, no pós-operatório imediato.

## **REFERÊNCIAS\***

---

\* De acordo com Estilo Vancouver.

1. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(1):118-33.
2. Nacher-Fuentes L, Sanchez-Pujol A, Rodriguez-Navarro S, Duran-Ayra L. Dexmedetomidine implementation in pain management in the immediate postoperative period of cardiac surgery. *Enferm Intensiva (Engl Ed)*. 2020;31(3):105-12.
3. Bielka K, Kuchyn I, Babych V, Martycshenko K, Inozemtsev O. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):44.
4. Kundra S, Taneja S, Choudhary AK, Katyal S, Garg I, Roy R. Effect of a low-dose dexmedetomidine infusion on intraoperative hemodynamics, anesthetic requirements and recovery profile in patients undergoing lumbar spine surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(2):248-53.
5. Yuki K. The immunomodulatory mechanism of dexmedetomidine. *Int Immunopharmacol*. 2021;97:107709.
6. Cheung CW, Qiu Q, Ying AC, Choi SW, Law WL, Irwin MG. The effects of intraoperative dexmedetomidine on postoperative pain, side-effects and recovery in colorectal surgery. *Anaesthesia*. 2014;69(11):1214-21.
7. Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S, Higuchi H, Shimada M, Miyawaki T. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg*. 2008;107(1):96-101.
8. Brandão PG, Lobo FR, Ramin SL, Sakr Y, Machado MN, Lobo SM. Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjuvant in Cardiac Surgery: a Cohort Study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(3):213-8.
9. Habibi V, Kiabi FH, Sharifi H. The Effect of Dexmedetomidine on the Acute Pain After Cardiothoracic Surgeries: A Systematic Review. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(4):404-17.
10. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, Perrault LP, Reddy VS, Arora RC, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg*. 2019;154(8):755-66.
11. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):233-45.
12. O'Neill A, Lirk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2022;40(3):455-68.
13. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(4):457-61.
14. Haselman MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situations. *Aana j*. 2008;76(5):335-9.

15. Al-Metwalli RR, Mowafi HA, Ismail SA, Siddiqui AK, Al-Ghamdi AM, Shafi MA, et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth*. 2008;101(3):395-9.
16. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(5):619-27.
17. Pardo MC. *Miller's Basics of Anesthesia*, Eighth Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023.
18. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg*. 2001;93(5):1205-9.
19. Penttilä J, Helminen A, Anttila M, Hinkka S, Scheinin H. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol*. 2004;82(5):359-62.
20. Abd Aziz N, Chue MC, Yong CY, Hassan Y, Awaisu A, Hassan J, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine versus morphine in post-operative cardiac surgery patients. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(2):150-4.
21. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMPared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*. 2009;111(5):1075-84.
22. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(1):153-8.
23. Maeßen T, Korir N, Van de Velde M, Kennes J, Pogatzki-Zahn E, Joshi GP. Pain management after cardiac surgery via median sternotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2023;40(10):758-68.
24. Bordoni B, Marelli F, Morabito B, Sacconi B, Severino P. Post-sternotomy pain syndrome following cardiac surgery: case report. *J Pain Res*. 10. New Zealand2017. p. 1163-9.
25. Szelkowski LA, Puri NK, Singh R, Massimiano PS. Current trends in preoperative, intraoperative, and postoperative care of the adult cardiac surgery patient. *Curr Probl Surg*. 2015;52(1):531-69.
26. Kharasch ED, Avram MJ, Clark JD. Rational Perioperative Opioid Management in the Era of the Opioid Crisis: Reply. *Anesthesiology*. 2020;133(4):942-3.
27. Korsik E, Meineri M, Zakhary WZA, Balga I, Jawad K, Ender J, et al. Persistent and acute postoperative pain after cardiac surgery with anterolateral thoracotomy or median sternotomy: A prospective observational study. *J Clin Anesth*. 2022;77:110577.

28. Jin L, Liang Y, Yu Y, Miao P, Huang Y, Xu L, et al. Evaluation of the Effect of New Multimodal Analgesia Regimen for Cardiac Surgery: A Prospective, Randomized Controlled, Single-Center Clinical Study. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1665-77.
29. Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M. Pain after cardiac surgery: a prospective cohort study of 1-year incidence and intensity. *Anesthesiology.* 2006;105(4):794-800.
30. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):991-1004.
31. van Gulik L, Janssen LI, Ahlers SJ, Bruins P, Driessen AH, van Boven WJ, et al. Risk factors for chronic thoracic pain after cardiac surgery via sternotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(6):1309-13.
32. Niraj G, Kelkar A, Kaushik V, Tang Y, Fleet D, Tait F, et al. Audit of postoperative pain management after open thoracotomy and the incidence of chronic postthoracotomy pain in more than 500 patients at a tertiary center. *J Clin Anesth.* 2017;36:174-7.
33. Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology.* 2018;129(3):590-607.
34. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367(9522):1618-25.
35. Guimarães-Pereira L, Reis P, Abelha F, Azevedo LF, Castro-Lopes JM. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. *Pain.* 2017;158(10):1869-85.
36. Mazzeffi M, Khelemsky Y. Poststernotomy pain: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(6):1163-78.
37. Kwanten LE, O'Brien B, Anwar S. Opioid-Based Anesthesia and Analgesia for Adult Cardiac Surgery: History and Narrative Review of the Literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(3):808-16.
38. Mertes PM, Kindo M, Amour J, Baufreton C, Camilleri L, Caus T, et al. Guidelines on enhanced recovery after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass or off-pump. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;41(3):101059.
39. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2013;154(7):1140-9.
40. Tang C, Hu Y, Zhang Z, Wei Z, Wang H, Geng Q, et al. Dexmedetomidine with sufentanil in intravenous patient-controlled analgesia for relief from postoperative pain, inflammation and delirium after esophageal cancer surgery. *Biosci Rep.* 2020;40(5).
41. Aantaa R, Jalonen J. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(5):361-72.

42. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 1997;86(2):331-45.
43. Ji F, Li Z, Nguyen H, Young N, Shi P, Fleming N, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013;127(15):1576-84.
44. Kotfis K, Strzelbicka M, Zegan-Barańska M, Safranow K, Brykczyński M, Żukowski M, et al. Validation of the behavioral pain scale to assess pain intensity in adult, intubated postcardiac surgery patients: A cohort observational study - POL-BPS. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12443.
45. Breivik EK, Björnsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain*. 2000;16(1):22-8.
46. Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. Sage; 2013.
47. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth*. 2006;53(7):646-52.
48. Hwang W, Lee J, Park J, Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:21.
49. Waelkens P, Alsabbagh E, Sauter A, Joshi GP, Beloeil H. Pain management after complex spine surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38(9):985-94.
50. Osborne NR, Davis KD. Sex and gender differences in pain. *Int Rev Neurobiol*. 2022;164:277-307.

## **ANEXOS**

**Anexo A - Ficha de coleta de dados****Dados demográficos:**

1. Número do caso \_\_\_\_\_
2. Data da randomização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
3. Grupo:                           \_\_\_ Intervenção DEX (1)   \_\_\_ controle (2)
4. Nome do Paciente: \_\_\_\_\_
5. RGH
6. Data de nascimento:       \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
7. Sexo:                           \_\_\_M (1) \_\_\_F (0)
8. Raça:                        Branco (1) \_\_\_Negro (2) \_\_\_Pardo (3) \_\_\_ Outro (4) \_\_\_\_\_
9. Peso (Kg):                   \_\_\_Kg
10. altura(cm):                \_\_\_cm
11. EuroScore:                \_\_\_\_\_

**Características clínica:**

1. FEVE: \_\_\_\_\_
2. Cirurgia cardíaca prévia: \_\_\_ Sim (Qual: \_\_\_\_\_)       \_\_\_ Não
3. IAM prévio: \_\_\_ Sim   \_\_\_ Não
4. HAS: \_\_\_ Sim   \_\_\_ Não
5. Doença vascular periférica: \_\_\_ Sim   \_\_\_ Não
6. DPOC: \_\_\_ SIM   \_\_\_ Não
7. Dislipidemia: \_\_\_ Sim   \_\_\_ Não
8. Diabetes: \_\_\_ Sim (Tipo:        )   \_\_\_ Não
9. Arritmia cardíaca: \_\_\_ Sim (Tipo:        )   \_\_\_ Não
10. Hipotireoidismo: \_\_\_ Sim   \_\_\_ Não
11. Creatinina basal: \_\_\_\_\_

12. Tabagismo: \_\_\_ Sim \_\_\_ Não
13. Ex- tabagismo: \_\_\_ Sim \_\_\_ Não (Parou há \_\_\_\_\_)
14. AVC prévio: \_\_\_ Sim \_\_\_ Não
15. Medicções habituais de uso domiciliar: \_\_\_\_\_

**Dados intraoperatórios:**

1. Data da cirurgia: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_
2. Hora do início da anestesia: \_\_\_:\_\_\_
3. Hora do fim da anestesia: \_\_\_:\_\_\_
4. Tipo de cirurgia: \_\_\_\_\_
5. Dexmedetomidina: Sim (1) Não (0)  
Se sim, quantidade total utilizada: \_\_\_\_\_
6. Sem CEC ( ) Com CEC ( ) Tempo de CEC (min): \_\_\_\_\_
7. Balanço hídrico (ml/kg): \_\_\_\_\_
8. Diurese(ml/kg/h): \_\_\_\_\_
9. Transfusão: Sim (1) Não (0)
  - a. Concentrado de hemácias \_\_\_\_\_ Unidades
  - b. Plasma fresco congelado: \_\_\_\_\_ Unidades
  - c. Concentrado de plaquetas: \_\_\_\_\_ Unidades
  - d. Crioprecipitado: \_\_\_\_\_ Unidades
10. Medicação analgésica:
  - a. Fentanil: \_\_\_\_\_
  - b. Morfina: \_\_\_\_\_
  - c. Outro: \_\_\_\_\_

**Desfecho pós-operatório:**

1. Data da admissão na UTI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
2. Horário da admissão: \_\_\_:\_\_\_
3. Houve reoperação: \_\_\_ Sim (Causa: \_\_\_\_\_) \_\_\_ Não
4. Ventilação Mecânica:
  - a. Data da extubação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
  - b. Hora da extubação: \_\_\_:\_\_\_
  - c. Falência da extubação: Sim (1) Não (0)
5. Quantidade e tipo de opioide utilizado:  
1º dia (24h pós-operatórias):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
6. Hemotransusão: \_\_\_ Sim \_\_\_ Não
  - a. Concentrado de hemácias \_\_\_\_\_ Unidades
  - b. Plasma fresco congelado: \_\_\_\_\_ Unidades
  - c. Concentrado de plaquetas: \_\_\_\_\_ Unidades
  - d. Crioprecipitado: \_\_\_\_\_ Unidades
7. Ur: \_\_\_\_\_ Cr: \_\_\_\_\_ (em 24 horas pós-operatórias)
8. Arritmia: \_\_\_ Sim \_\_\_ Não (Qual? \_\_\_\_\_)
9. Data da alta da UTI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
10. Data da alta hospitalar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
11. Óbito: Sim (1) Não (0)  
Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Causa: \_\_\_\_\_

## Anexo B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DEXMEDETOMIDINA NA PROFILAXIA ANALGÉSICA, EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDIOVASCULAR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

**Pesquisador:** LIGIA FERREIRA DOS SANTOS

**Área Temática:**

**Versão:** 7

**CAAE:** 33362620.2.0000.8069

**Instituição Proponente:** UFPB - Centro de Ciências Médicas/CCM

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.356.505

#### Apresentação do Projeto:

É um estudo prospectivo randomizado em que pacientes, que serão submetidos à cirurgia cardíaca, após atenderem aos critérios de inclusão, bem como terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, serão randomizados para receberem infusão contínua venosa de dexmedetomidina (grupo intervenção), após indução anestésica até o término da cirurgia, associado às medidas habituais anestésicas, ou para receberem unicamente as medidas anestésicas rotineiras. A continuidade da avaliação se estenderá para a UTI pós-operatória, onde serão colhidos dados referentes à dor, utilização de medicações analgésicas, tempo para desmame ventilatório, presença de sangramento e arritmias cardíacas, durante as primeiras 24 horas após a intervenção cirúrgica.

Este projeto de pesquisa pretende avaliar a presença de benefícios, bem como a sua ausência, após a utilização de dexmedetomidina, durante cirurgia cardiovascular. Desta forma, torna-se necessário a existência de um grupo controle, que não utilizará a medicação. A versão atual corresponde à emenda devidamente justificada.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

**Endereço:** Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

**Bairro:** CASTELO BRANCO

**CEP:** 58.051-900

**UF:** PB

**Município:** JOAO PESSOA

**Telefone:** (83)3216-7308

**E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 5.356.505

Tem-se como objetivo primário observar os efeitos analgésicos da dexmedetomidina, medicação agonista altamente seletiva dos adrenocetores alfa-2, nas primeiras 24 horas pós-operatórias, na unidade de terapia intensiva, após sua administração, durante a cirurgia cardíaca.

Objetivo Secundário:

Tem-se como objetivo secundário observar alguns efeitos da dexmedetomidina, após a sua administração, durante cirurgia cardíaca, nas primeiras 24 horas pós-operatórias, na unidade de terapia intensiva, devido à atenuação das respostas hiperdinâmicas simpaticamente mediadas, tais como: redução do consumo de opióides, do tempo para desmame ventilatório, diminuição de sangramento e arritmias cardíacas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos presentes são inerentes aos eventuais efeitos adversos da dexmedetomidina, droga alfa-2 agonista utilizada, tais como episódio de bradicardia e de hipertensão arterial sistêmica.

Benefícios:

Esta pesquisa tem como benefício avaliar a eficácia da dexmedetomidina, cuja ação pode favorecer o perioperatório da cirurgia cardiovascular, pelos seus efeitos na atenuação das respostas hiperdinâmicas, simpaticamente mediadas, e analgésicas. Desta forma, causando maior cardioestabilidade e redução do consumo de opióides, que têm alguns efeitos indesejados, tais como hiperalgesia, náusea, vômito, ileo paralítico, retenção urinária, sedação e depressão respiratória, que podem suplantam os benefícios da analgesia promovida pelo opióide, especialmente no período pós-operatório.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Justificativa da Emenda:

Entre os critérios de exclusão desta pesquisa, temos a fração de ejeção do ventrículo esquerdo

**Endereço:** Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1  
**Bairro:** CASTELO BRANCO **CEP:** 58.051-900  
**UF:** PB **Município:** JOAO PESSOA  
**Telefone:** (83)3216-7308 **E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 5.356.505

(FEVE) 40%, e, como critério de inclusão, temos cirurgia cardíaca de caráter eletivo em pacientes com 18 anos ou mais (cirurgia de revascularização miocárdica, troca valvar ou cirurgia combinada), com uso de circulação extra- corpórea (CEC). No entanto, os pacientes do sistema único de saúde (SUS) frequentemente, quando conseguem ser submetidos à cirurgia cardíaca, já apresentam FEVE 40%. Enquanto aqueles pacientes, que apresentam a FEVE igual ou maior a 40% e que serão submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, com certa frequência têm sua cirurgia realizada sem CEC. Desta forma, para que se possa

atender às necessidades deste projeto de pesquisa, sem qualquer tipo de prejuízo para os pacientes, solicito a ampliação dos critérios de inclusão, para cirurgia cardíaca eletiva em pacientes com 18 anos ou mais (cirurgia de revascularização miocárdica, troca de valva e cirurgia combinada) com ou sem o uso de circulação extra- corpórea. Enquanto, no que diz respeito aos critérios de exclusão, solicito o ajuste da fração de ejeção do ventrículo esquerdo para FEVE 35%.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentados os termos de apresentação obrigatória, conforme normativas da resolução 466/12 CNS/MS.

**Recomendações:**

Não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Parecer favorável à inclusão da emenda notificada.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ratificamos o parecer de APROVAÇÃO da EMENDA ao protocolo de pesquisa, emitido pelo Colegiado do CEP/CCM, em reunião ordinária realizada em 31 de março de 2022.

O pesquisador deverá desenvolver a pesquisa conforme delineamento aprovado no protocolo de pesquisa e só descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade, pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser apresentadas por meio de EMENDA ao CEP/CCM

**Endereço:** Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1  
**Bairro:** CASTELO BRANCO **CEP:** 58.051-900  
**UF:** PB **Município:** JOAO PESSOA  
**Telefone:** (83)3216-7308 **E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 5.356.505

de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Ao término do estudo, o pesquisador deverá apresentar, online via Plataforma Brasil, através de Notificação, o Relatório final ao CEP/CCM para emissão da Certidão Definitiva por este CEP. Informamos que qualquer alteração no projeto, dificuldades, assim como os eventos adversos deverão ser comunicados a este Comitê de Ética em Pesquisa através do Pesquisador responsável uma vez que, após aprovação da pesquisa o CEP-CCM torna-se co-responsável.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_191631_8_E4.pdf	20/03/2022 18:51:18		Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoDex_Emenda.docx	20/03/2022 18:18:06	LIGIA FERREIRA DOS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDex_2.docx	11/06/2021 15:54:35	LIGIA FERREIRA DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.docx	08/03/2021 19:45:19	LIGIA FERREIRA DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	08/03/2021 19:34:08	LIGIA FERREIRA DOS SANTOS	Aceito
Outros	carta_anuencia_incor.pdf	26/01/2021 18:48:12	LIGIA FERREIRA DOS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDex.pdf	08/06/2020 00:13:25	LIGIA FERREIRA DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	07/06/2020 23:29:41	LIGIA FERREIRA DOS SANTOS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1  
**Bairro:** CASTELO BRANCO **CEP:** 58.051-900  
**UF:** PB **Município:** JOAO PESSOA  
**Telefone:** (83)3216-7308 **E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 5.356.505

JOAO PESSOA, 18 de Abril de 2022

---

**Assinado por:**  
**MARCIA ADRIANA DIAS MEIRELLES MOREIRA**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1  
**Bairro:** CASTELO BRANCO **CEP:** 58.051-900  
**UF:** PB **Município:** JOAO PESSOA  
**Telefone:** (83)3216-7308 **E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br

**Anexo C - Termo de anuência do Hospital Nova Esperança****TERMO DE ANUÊNCIA**

Declaro para os devidos fins de direito que estamos de acordo com a execução da pesquisa intitulada "EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DEXMEDETOMIDINA NA PROFILAXIA ANALGÉSICA, EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDIOVASCULAR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO" sob responsabilidade da pesquisadora **Lígia Ferreira dos Santo**, o qual terá apoio desta instituição, Hospital Universitário Nova Esperança – HUNE CNPJ: 40.980.914/0001-80. Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como Instituição Coparticipante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso em verificar seus desenvolvimentos para que se possa cumprir os requisitos da resolução CNS 466/2012 e suas complementares, como também, no resguardo da segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para garantir de tal segurança e bem-estar.

João Pessoa, 24 de Março de 2021

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NOVA ESPERANÇA - HUNE  
Rafael F. B. Soares  
COREN-PE 329.465 - ENT  
NEPEC - NÚCLEO DE ESTÁGIO, PESQUISA E EDUCAÇÃO CONTINUADA

Assinatura e carimbo do responsável institucional

**Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

## DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DEXMEDETOMIDINA NA PROFILAXIA ANALGÉSICA, EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDIOVASCULAR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

PESQUISADORA EXECUTANTE: Lígia Ferreira dos Santos FUNÇÃO: Médica Anestesiologista..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 5341 / PB

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	<input type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

\_\_\_\_\_  
Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

Você está sendo convidado (a) a participar dessa pesquisa que tem como propósito avaliar os efeitos analgésicos da dexmedetomidina, medicação alfa- 2 agonista. Esta medicação será administrada por via endovenosa, durante a cirurgia cardíaca, com objetivo de trazer maior cardioestabilidade, bem como permitir melhor analgesia, menor consumo de opióides e redução do tempo de desmame ventilatório, nas primeiras 24 horas de pós- operatório, contribuindo para uma melhor recuperação do paciente. Os riscos presentes são inerentes aos eventuais efeitos adversos do uso da medicação, tais como episódio de bradicardia e de hipertensão arterial sistêmica, durante a administração.

O INVESTIGADORA RESPONSÁVEL É o Dr. Luiz Anonio Machado César que pode ser encontrado no endereço *Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44* no telefone 2661-5084. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585 / 2661-1548 / 2661-1549, e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Daremos garantia de indenização por eventuais danos comprovados de serem diretamente relacionados à pesquisa. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. O (a) senhor (a) terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante para a realização de exames. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados e o material coletado somente serão utilizados para esta pesquisa.

---

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

---

Rubrica do pesquisador

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DEXMEDETOMIDINA NA PROFILAXIA ANALGÉSICA, EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDIOVASCULAR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO".

Eu discuti com Dra. Lígia Ferreira dos Santos sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

---

Assinatura do paciente/representante legal      Data     /     /    

---

Assinatura da testemunha                                      Data     /     /    

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

---

Assinatura do responsável pelo estudo                                      Data     /     /    

---

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

---

Rubrica do pesquisador

---

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

NOME.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°: ..... SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... N° ..... APTO:  
.....  
BAIRRO: ..... CIDADE  
.....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....)  
.....

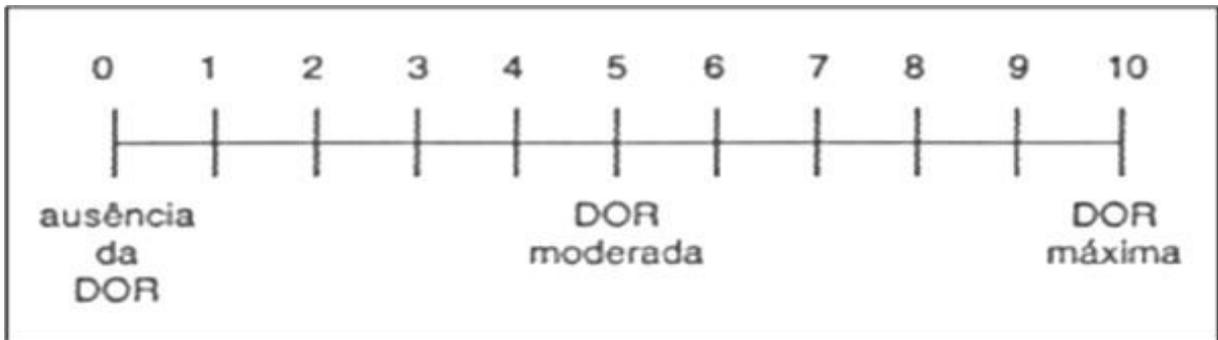
**2.RESPONSÁVEL** ..... **LEGAL**  
.....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)  
.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: .....SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: .....N° ..... APTO:  
.....  
BAIRRO: .....CIDADE:  
.....  
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....)  
.....

---

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

---

Rubrica do pesquisador

**Anexo E - Escala visual/verbal numérica**

- 0 - Sem dor
- 1 a 3 - dor leve;
- 4 a 6 - dor moderada
- 7 a 10 - dor intensa.

## Anexo F - Escala de dor comportamental

<b>Expressão facial</b>	
Relaxada	1
Parcialmente tensa	2
Totalmente tensa	3
Fazendo careta	4
<b>Movimentos dos membros superiores</b>	
Relaxado	1
Parcialmente flexionado	2
Totalmente flexionado	3
Totalmente contraído	4
<b>Ventilação Mecânica</b>	
Tolerando movimentos	1
Tossindo, mas tolerando a maior parte do tempo	2
Lutando contra o ventilador	3
Impossibilidade de controle do ventilador	4

- Intensidade da dor: 3 pontos (nenhuma dor) e os 12 pontos (a maior intensidade da dor).

- 3- Sem dor.
- 4 a 6- Dor leve.
- 7 a 9 - Dor moderada.
- 10 a 12- Dor intensa.