

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**Centro de Pós-graduação e Pesquisa**

**MAGDA LOURENÇO FERNANDES**

**SEDAÇÃO PARA ELETROENCEFALOGRAFIA COM  
DEXMEDETOMIDINA OU HIDRATO DE CLORAL:  
Estudo Comparativo do Padrão do  
Eletroencefalograma e dos Efeitos Clínicos**

**Belo Horizonte**

**2013**

**MAGDA LOURENÇO FERNANDES**

**SEDAÇÃO PARA ELETROENCEFALOGRAFIA COM  
DEXMEDETOMIDINA OU HIDRATO DE CLORAL:  
Estudo Comparativo do Padrão do  
Eletroencefalograma e dos Efeitos Clínicos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina.

**Orientador:** Prof. Dr. Renato Santiago Gomez.

**Belo Horizonte  
Faculdade de Medicina - UFMG  
2013**

F363s Fernandes, Magda Lourenço'.  
Sedação para Eletroencefalografia com Dexmedetomidina ou Hidrato de Cloral [manuscrito]: estudo comparativo do padrão do Eletroencefalograma e dos efeitos clínicos. / Nome do autor. - - Belo Horizonte: 2013.  
66f.: il.  
Orientador: Renato Santiago Gomez.  
Área de concentração: Anatomofisiopatogenia Cirúrgica.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Sedação Profunda. 2. Eletroencefalografia. 3. Eletroencefalograma. 4. Dexmedetomidina. 5. Hidrato de Cloral. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Gomez, Renato Santiago. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WL 150

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia**

**Reitor:** Prof. Clélio Campolina Diniz

**Vice-Reitora:** Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Prof. Ricardo Santiago Gomez

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Renato de Lima dos Santos

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Francisco José Penna

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Chefe do Departamento de Cirurgia:** Prof. Marcelo Eller Miranda

**Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia:** Prof<sup>a</sup> Ana Rosa Pimentel de Figueiredo

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia:** Prof. Marcelo Dias Sanches

**Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia:** Prof<sup>a</sup>. Ivana Duval de Araújo

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia:**

Prof. Marcelo Dias Sanches

Prof<sup>a</sup>. Ivana Duval de Araújo

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Prof. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Renato Santiago Gomez

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Sumara Marques Barral – Representante Discente titular

Hevila Tamar Rolim Lima – Representante Discente suplente

À memória do saudoso Professor Josefino Fagundes da Silva,  
um inestimável e sábio amigo,  
que me incentivou a enfrentar esse desafio  
e a quem eu prometi não desistir.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, “porque não me deu o espírito de covardia, mas de poder, de amor e de equilíbrio” (Timóteo 1:7).

Ao Dr. Renato Santiago Gomez, Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFMG e orientador deste trabalho, pela confiança, amizade e exemplar ensinamento.

Ao Dr. Welser Machado de Oliveira, neurologista e colaborador deste estudo, pela disponibilidade, cortesia e inestimável ajuda.

À Dr<sup>a</sup>. Maria do Carmo Vasconcellos Santos, médica neurologista da Santa Casa de Belo Horizonte, pela cooperação.

À Dr<sup>a</sup>. Maria Nunes Álvares, superintendente adjunta do Centro de Especialidades Médicas Dr. Dário Tavares de Faria (CEM), pelo apoio.

À equipe de enfermagem e do setor administrativo do CEM, em especial à enfermeira Eloiza Amélia Carvalhais Dayrell, por não medirem esforços para o sucesso dessa pesquisa.

Às Dr<sup>as</sup>. Márcia Rodrigues Neder Issa e Wirleyde Mattos Leão, anesthesiologistas da Santa Casa de Belo Horizonte, pela amizade e incentivo.

Aos meus filhos, Lúcio e Pedro, minha luz e fortaleza, por seu amor incondicional.

Ao meu esposo, Pedro, pelo carinho de sempre e pelo especial afeto nos momentos difíceis.

Aos meus pais, Mário e Marly, minhas irmãs, meus irmãos e a todos os meus familiares, por serem os pilares das virtudes que me conduziram até aqui.

"É graça divina começar bem.  
Graça maior persistir na caminhada certa.  
Mas a graça das graças é não desistir nunca".

Dom Hélder Câmara.

## RESUMO

Sedação para eletroencefalografia em pacientes incapazes de cooperar com as instruções é assunto controverso, porque a maioria dos fármacos sedativos, hipnóticos e anestésicos gerais interfere na atividade elétrica cerebral e, portanto pode prejudicar a interpretação do eletroencefalograma (EEG). Hidrato de cloral (HC) é o sedativo tradicionalmente usado durante esse procedimento e, recentemente, a dexmedetomidina (DEX) tem sido utilizada, pois dados preliminares sugerem que esse fármaco não altera o EEG. O objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar o uso desses dois fármacos durante sedação para eletroencefalografia, para testar a hipótese de que ambos produzem efeitos similares. Foram incluídos no estudo 17 pacientes que realizaram dois exames em ocasiões distintas, sob sedação com um ou outro fármaco. Comparou-se as variáveis qualitativas (padrão do sono e atividade de base) e quantitativas (densidade, duração e amplitude dos fusos do sono, potência espectral e frequência dominante) do EEG. Comparou-se ainda eficácia, efeitos hemodinâmicos e adversos dos fármacos, além da duração do procedimento e do tempo de despertar dos pacientes. Os resultados demonstraram que a atividade de base do EEG não diferiu entre os sedativos, bem como a duração, densidade e amplitude dos fusos do sono. A potência foi maior nas bandas delta e teta e menor nas bandas alfa e, principalmente, beta, nos exames realizados com DEX. A frequência dominante beta não diferiu. A potência total foi maior com HC. Esse último fármaco apresentou ainda menos eficácia sedativa. A frequência cardíaca (FC) foi menor com DEX e pressão arterial (PA) não diferiu entre eles. Obstrução de via aérea foi mais frequente com HC, mas outros eventos adversos foram similares. A duração do procedimento foi menor com DEX e o tempo de despertar não diferiu. Concluiu-se que as variações na potência não comprometeram a atividade de base do EEG e as características dos fusos do sono, que foram semelhantes entre DEX e HC. DEX agregou vantagens de maior eficácia e menor duração do procedimento. Embora confirme que ambos os fármacos podem ser usados para sedação durante EEG, o presente estudo destaca que o comportamento deles frente à potência das ondas cerebrais não é semelhante e abre caminhos para novas pesquisas que objetivem comparar os efeitos de fármacos sobre o EEG.

Palavras-chave: Sedação. Eletroencefalografia. Eletroencefalograma. Dexmedetomidina. Hidrato de cloral.

## ABSTRACT

Sedation for electroencephalography in subjects incapable of cooperating with the instructions is a controversial issue, since most of the sedatives, hypnotics and general anesthetics can interfere with the brain's electrical activity. Chloral hydrate (CH) is usually used for this sedation, and recently, dexmedetomidine (DEX) has been tested because preliminary data suggests that this drug does not affect the EEG. The aim of this study was to evaluate and compare the use of these two drugs for sedation during electroencephalography to test the hypothesis that both produce similar effects. Seventeen patients were evaluated during sedation with DEX or CH on separate occasions. We have compared the qualitative variables (sleep phases and baseline activity) and the quantitative variables (density, duration and amplitude of sleep spindles, spectral power and dominant frequency). Efficacy, hemodynamic and adverse effects of the drugs, duration of the procedure and time of awakening of individuals were also compared. The results demonstrated that baseline activity, density, duration and amplitude of sleep spindles did not differ between DEX and CH. Absolute power was higher in delta and theta bands and lower in alpha and mainly beta bands in exams performed with DEX. Dominant frequency in beta was similar. The total power was higher with CH. This drug also showed lower efficacy. Airway obstruction was more frequent with HC, but other adverse effects were similar. The heart frequency was lower with DEX and blood pressure did not differ. Duration of the procedure was lower with DEX but time of awakening was similar. In conclusion, the variations of the power did not change EEG baseline activity and sleep spindle characteristics, which were similar between DEX and CH. DEX has the advantage of greater efficacy and shorter duration of the procedure. Although these findings confirm that both drugs may be used for sedation during EEG, this study highlights that their behavior on the power of brain waves is not similar, leading to new investigations in order to compare the effects of these drugs on the EEG pattern.

Key words: Sedation. Electroencephalography. Electroencephalogram. Dexmedetomidine. Chloral hydrate.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	<i>American Society of Anesthesiology</i>
bpm	Batimentos por minuto
CEM	Centro de Especialidades Médicas Dr. Dário de Faria Tavares
DEX	Dexmedetomidina
dp	Desvio-padrão
EEG	Eletroencefalograma
FC	Frequência cardíaca
FD	Frontal direita
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FE	Frontal esquerda
GABA	Ácido $\gamma$ -amino-butírico
h	Hora
HC	Hidrato de cloral
Hz	Hertz
Kg	Quilograma
Máx	Máximo
mg	Miligrama
min	Mínimo
mL	Mililitro
NaCl	Cloreto de sódio
NREM	<i>Non rapid eye movement</i>
O <sub>2</sub>	Oxigênio
$p$	Significância estatística
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
POD	Parieto-occipital direito
POE	Parieto-occipital esquerdo
REM	<i>Rapid eye movement</i>
S	Segundos
SA	Sagital anterior

SC	Sagital central
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	Sagital posterior
SpO <sub>2</sub>	Saturação arterial periférica de oxigênio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
TCA	Tricloroacético
TCE	Tricloroetanol
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TD	Temporal direita
TE	Temporal esquerda
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
µg	Micrograma
µV	Microvolt

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figura

FIGURA 1 - Seleção de pacientes para análise das variáveis quantitativas do EEG.....	35
--	----

### Gráficos

GRÁFICO 1 - Evolução da pressão arterial média em 17 pacientes submetidos à sedação para eletroencefalografia com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	41
GRÁFICO 2 - Evolução da frequência cardíaca em 17 pacientes submetidos à sedação para eletroencefalografia com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	41

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Dados demográficos de 17 pacientes submetidos à sedação para eletroencefalografia.....	33
TABELA 2 - Doses de manutenção de dexmedetomidina em 17 pacientes submetidos à sedação para eletroencefalografia.....	34
TABELA 3 - Comparativo da fase mais profunda do sono e da atividade de base observados no eletroencefalograma realizado sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral em grupo de 17 pacientes.....	35
TABELA 4 - Comparativo dos valores de amplitude, duração e densidade dos fusos em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	36
TABELA 5 - Comparativo dos valores de $p$ para o Log10 da potência absoluta e para o Logit da potência relativa nas diversas regiões cerebrais em 28 eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	37
TABELA 6 - Comparativo do Log 10 da potência absoluta de acordo com a banda de frequência e da potência total em 28 eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	38
TABELA 7 - Comparativo dos valores de $p$ para as frequências dominantes conforme a banda de frequência e a região cerebral em 28 eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	39
TABELA 8 - Comparativo da frequência dominante nas diversas bandas e da frequência total em 28 eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	40
TABELA 9 - Comparativo da pressão arterial média e frequência cardíaca em pacientes submetidos à eletroencefalografia sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	42
TABELA 10 - Frequência de eventos adversos observados durante sedação para eletroencefalografia com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	43

TABELA 11 - Comparativo da pontuação na escala de sedação com o uso de dexmedetomidina ou hidrato de cloral durante eletroencefalografia.....	43
TABELA 12 - Comparativo do Log10 das potências absolutas das regiões frontal e parieto-occipital conforme a banda de frequência de eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	59
TABELA 13 - Comparativo do Log10 das potências absolutas das regiões temporal e sagital conforme a banda de frequência em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	60
TABELA 14 - Comparativo do Logit das potências relativas das regiões frontal e parieto-occipital conforme a banda de frequência em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	61
TABELA 15 - Comparativo do Logit das potências relativas das regiões temporal e sagital conforme a banda de frequência em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	62
TABELA 16 - Comparativo das frequências das diversas bandas nas regiões frontal e parieto-occipital em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	63
TABELA 17 - Comparativo das frequências das diversas bandas nas regiões temporal e sagital em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral.....	64

# SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3.1 Eletroencefalografia.....	18
3.2 Sedação para eletroencefalografia.....	19
3.2.1 Hidrato de cloral.....	20
3.2.2 Dexmedetomidina.....	23
4 MÉTODO.....	27
4.1 Casuística.....	27
4.2 Seleção dos pacientes.....	27
4.2.1 Critérios de inclusão.....	27
4.2.2 Critérios de exclusão.....	28
4.3 Preparo pré-anestésico.....	28
4.4 Procedimentos.....	28
4.4.1 Sedação com hidrato de cloral.....	29
4.4.2 Sedação com dexmedetomidina.....	29
4.4.3 Variáveis do EEG.....	29
4.4.4 Variáveis clínicas.....	31
4.5 Método estatístico.....	32
5 RESULTADOS.....	33
5.1 Perfil dos pacientes.....	33
5.2 Doses.....	33

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

5.3 Variáveis do EEG.....	34
5.3.1 Variáveis qualitativas do EEG.....	34
5.3.2 Variáveis quantitativas do EEG.....	36
5.5 Variáveis clínicas.....	40
5.5.1 Efeitos hemodinâmicos.....	40
5.5.2 Eventos adversos.....	42
5.5.3 Níveis de sedação.....	43
5.5.4 Duração do procedimento e tempo de despertar.....	43
6 DISCUSSÃO.....	45
7 CONCLUSÕES.....	50
REFERÊNCIAS.....	51
ANEXOS E APÊNDICES.....	55

## 1 INTRODUÇÃO

O eletroencefalograma (EEG) é um exame utilizado para diagnóstico ou controle de tratamento da epilepsia e de outras condições patológicas do sistema nervoso central. Para sua realização é necessário a cooperação do paciente não só durante o posicionamento de vários eletrodos na cabeça, mas também durante o registro do EEG, que dura aproximadamente 20 minutos. Assim sendo, em pessoas incapazes de se comunicar e de cooperar com as instruções, como crianças e pacientes com alteração de comportamento, sedação pode ser necessária para viabilizar a gravação do exame. Entretanto, esse tipo de sedação representa um desafio particular devido à interferência de fármacos no traçado do EEG, prejudicando a interpretação do mesmo.

Tradicionalmente, utiliza-se hidrato de cloral (HC) para sedação durante o EEG<sup>1</sup>, apesar desse sedativo apresentar algumas limitações, como possível efeito anticonvulsivante<sup>2</sup> e eficácia limitada em sujeitos com alteração de comportamento<sup>3</sup>. Seu uso permanece bastante difundido, uma vez que outros fármacos, entre eles benzodiazepínicos<sup>4</sup> e propofol<sup>5</sup>, exibem propriedades pró ou anticonvulsivantes, não se mostrando adequados. Diante disso, procura-se estudar os efeitos de novos sedativos sobre o EEG, buscando-se uma alternativa para essa situação peculiar.

A dexmedetomidina (DEX) é um agonista do receptor alfa2-adrenérgico altamente seletivo, com efeitos sedativos, ansiolíticos e analgésicos, que vem se destacando nesse cenário porque parece não interferir no EEG, tanto em adultos<sup>6</sup> como em crianças<sup>7</sup>. Entretanto, nenhuma publicação foi localizada comparando os efeitos da DEX e do HC sobre o EEG.

O presente estudo visou, então, a comparar o uso desses dois fármacos durante sedação para EEG, nos mesmos pacientes, em ocasiões distintas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar e comparar o uso de DEX e HC durante sedação para eletroencefalografia em pacientes portadores de alterações neurológicas crônicas e convulsões, para testar a hipótese de que ambos exercem efeitos semelhantes.

### **2.2 Objetivos específicos**

Comparar a sedação para eletroencefalografia com DEX ou HC quanto aos seguintes parâmetros:

- a) Padrão do EEG, com base em variáveis qualitativas e quantitativas.
- b) Eficácia sedativa dos fármacos.
- c) Efeitos hemodinâmicos observados.
- d) Incidência dos eventos adversos detectados.
- e) Duração do procedimento e tempo de despertar dos pacientes.

## 3 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo registram-se pareceres de autores pesquisados na literatura.

### 3.1 Eletroencefalografia

A eletroencefalografia é um recurso para investigação neurológica de execução relativamente simples, que se baseia na aplicação de um conjunto de eletrodos no couro cabeludo. O EEG representa a diferença de potencial registrada entre dois desses eletrodos. Normalmente, os pares de eletrodos são colocados em 19 posições padronizadas distribuídas sobre a cabeça. O registro obtido em cada par de eletrodos é diferente porque a atividade elétrica de uma população de neurônios em determinada região cerebral varia.

Quatro ritmos eletroencefalográficos básicos foram definidos em humanos: beta (frequências de 14-60 Hz), alfa (frequência é de 8-13 Hz), teta (frequências de 4-7 Hz) e delta (frequências de 0,5 a 3,5 Hz)<sup>8</sup>.

Pelo EEG de indivíduos normais verificou-se que o sono compreende várias etapas, que ocorrem em uma sequência característica. O ciclo normal de sono e vigília implica que, em horários específicos, alguns sistemas neurais estão sendo ativados, enquanto outros estão sendo desativados. As fases do sono se sucedem ao longo da primeira hora ou mais e podem ser identificadas a partir de padrões eletroencefalográficos<sup>8</sup>. Entretanto, a identificação e classificação dessas fases é um processo bastante complexo. Atualmente a seguinte classificação e terminologia são recomendadas<sup>9</sup>:

- a) Fase W (*wakefulness*, vigília): nesse estado, mais de 50% da época (unidade de análise do EEG) são constituídos por atividade alfa (8-13 Hz) mesclada com ritmo de menor frequência (1 a 7 Hz). A localização predominante do ritmo alfa é em regiões posteriores, especialmente no córtex occipital.

- b) Fase N1 (fase I do sono *non rapid eye movement* - NREM): na transição do estado de vigília para o sono, a atenuação do ritmo alfa é considerada o sinal eletroencefalográfico mais marcante. Em sujeitos que são bons geradores de ritmo alfa (80 a 90% da população), o início da fase N1 é definido como o primeiro período de sono diferente da vigília. Na ausência do ritmo alfa adequado, o início da fase N1 baseia-se na observação de algum dos seguintes fenômenos: atividade de 4 a 7 Hz com desaceleração das frequências de base por  $\geq 1$  Hz daquelas vistas na vigília, ondas agudas do vértice e movimentos oculares lentos.
- c) Fase N2 (fase II do sono NREM): é caracterizada por ondas de baixa amplitude e atividade de base de frequência mista, com duas formas de onda morfologicamente distintas e sobrepostas: complexos K e fusos do sono. Complexo K é uma onda negativa acentuada seguida por uma onda positiva mais lenta, sendo mais expressado em região frontal. Fusos do sono são definidos como uma sequência distinta de ondas com frequência entre 11 e 16 Hz (geralmente 12-14 Hz) e com duração  $\geq 0,5$  segundos, geralmente com máxima amplitude em regiões centrais.
- d) Fase N3 (fase III do sono NREM): é identificada quando 20% ou mais de uma época é composta de ondas de frequências de 0,5 a 2 Hz com pico de amplitude acima de 75  $\mu\text{V}$  na derivação frontal.
- e) Fase R (sono *rapid eye movement* – REM): é caracterizada por padrão de EEG de baixa amplitude e frequência mista, semelhante ao observado em fase N1. Em alguns sujeitos podem ocorrer frequências alfa mais abundantes e amplamente distribuídas, muitas vezes em um ritmo de frequência alfa discretamente mais lento do que é observado durante a vigília. Observa-se ainda ondas em dente de serra e movimentos oculares rápidos.

### 3.2 Sedação para eletroencefalografia

A gravação bem-sucedida do EEG durante o sono permite a detecção de focos epileptiformes e pode auxiliar na localização do *ictus*, facilitando o diagnóstico ou o controle evolutivo de determinadas síndromes epiléticas ou outras condições neurológicas. Entretanto, o sono espontâneo para gravação

desse exame não é possível em alguns pacientes como crianças ou adultos, com alteração de comportamento<sup>10</sup>.

Sabendo-se que fármacos que atuam no sistema nervoso central produzem efeitos sobre o EEG, é grande a preocupação com o uso desses durante o registro daquele exame. O HC é o sedativo utilizado para sedação durante EEG há mais de 60 anos<sup>11</sup> e continua sendo amplamente utilizado para esse fim nos dias atuais<sup>10,12,13</sup>, uma vez que outros fármacos não se mostraram adequados. Barbitúricos podem causar a ativação do EEG, produzindo ondas de 15 a 30 Hz. Com o aumento progressivo das doses desse hipnótico, surgem ondas lentas de alta amplitude, que progredem para *burst supression*. Benzodiazepínicos, como diazepam e midazolam, possuem potentes propriedades anticonvulsivantes, configurando-se como a primeira escolha para terapia de urgência em crises convulsivas generalizadas. O diazepam promoveu aumento da atividade beta entre 12 e 22 Hz de forma dose dependente, redução da atividade alfa e aumento transitório da amplitude delta e teta<sup>4</sup>. Propofol exibe efeitos pró e anticonvulsivantes, na dependência da dose. Em baixas doses (0,5 a 1,0 mg/kg) aumentou o número de ondas beta e reduziu ondas teta e alfa. Em doses maiores (2 a 2,5 mg/kg) o número de ondas beta diminuiu e surgiram ondas delta<sup>5</sup>. Anestésicos inalatórios, como o sevoflurano, podem induzir atividade eletroencefalográfica epileptiforme<sup>14</sup>.

### 3.2.1 Hidrato de cloral (HC)

Introduzido na prática clínica final do século XIX<sup>15</sup>, o HC é um depressor do sistema nervoso central, cujo mecanismo exato de ação permanece desconhecido. Resultante da cloração do álcool, ele é altamente solúvel em lipídios, possui eficiente penetração no sistema nervoso central e promove rápida indução do sono. Os efeitos sedativos e hipnóticos aparecem em 20 a 60 minutos após a administração. Os principais metabólitos são tricloroetanol (TCE) e ácido tricloroacético (TCA), os quais são produzidos nos hepatócitos e eritrócitos. A meia-vida do HC é de poucos minutos, mas a dos seus metabólitos é longa (oito a 12 horas para o TCE e 67 horas para o TCA). Ele é eliminado principalmente pelos rins<sup>16</sup>.

A partir dos anos 90, várias pesquisas se propuseram a investigar o risco-benefício do uso do HC durante sedação para procedimentos rápidos e exames diagnósticos, incluindo EEG. A maioria desses estudos foi realizada em crianças, nas quais se constataram alta eficácia e raras complicações<sup>3,13</sup>. Entretanto, nos pacientes com alterações neurológicas crônicas, verificou-se que a eficácia do HC foi menor do que nos demais. Rumm *et al.*<sup>3</sup> avaliaram 50 crianças com idades entre dois meses e 14 anos submetidas a exames de imagem sob sedação com HC. A maioria dos pacientes recebeu doses de 60 a 70 mg/kg, administradas por via oral 30 minutos antes do exame. Apurou-se que em 86% das crianças a sedação foi eficaz na primeira tentativa, contudo, aquelas com distúrbios neurológicos apresentaram maior incidência de falha da sedação (27% *versus* 4%). Não houve registro de complicações ou efeitos colaterais. Os autores concluíram que o HC é seguro e efetivo, mas crianças com alterações neurológicas necessitam de um fármaco alternativo devido ao elevado índice de falha.

As complicações do HC mais comumente citadas incluem vômitos, em 6% dos pacientes, e queda da saturação de oxigênio O<sub>2</sub>, em 6%<sup>17</sup> ou 9% deles<sup>18</sup>. Complicações mais graves são raras, incluindo arritmias e óbito, que parecem estar relacionados principalmente à sobredose<sup>19,20</sup>. Devido a esse potencial risco de toxicidade, em 2002 a *American Society of Anesthesiologists* (ASA) alertou a comunidade médica para o monitoramento e supervisão adequados durante o uso de sedativos em pacientes ambulatoriais, incluindo o HC. Em sedação moderada a profunda recomenda-se monitorizar periodicamente o nível de consciência, o estado da oxigenação e ventilação e as variáveis hemodinâmicas<sup>21</sup>.

Além da reduzida eficácia em pacientes com alterações neurológicas crônicas e do potencial risco de toxicidade, propriedades anticonvulsivantes descritas para o HC representam mais um fator limitante do seu uso durante a sedação para EEG. Tal propriedade foi sugerida em alguns relatos iniciais<sup>22,23</sup>, mas não foi confirmada em outros<sup>24</sup>.

A partir desse cenário, Thoresen *et al.*<sup>2</sup> avaliaram os efeitos do HC sobre o EEG em 13 crianças com idades entre 1,5 e 13,5 anos, para testar a hipótese de que esse fármaco exibe efeitos anticonvulsivantes. O exame foi realizado antes, durante e após o efeito do medicamento, administrado na dose de 55 a 77 mg/kg por via retal. Encontrou-se que a maioria das crianças (60%) dormiu ou ficou

muito sonolenta 20 minutos após a administração do fármaco. Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM) e saturação arterial periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>). Em nove crianças não houve qualquer efeito do HC no padrão do EEG. Um sujeito apresentou aumento da atividade epiléptica bilateral após HC, enquanto outros três exibiram significativa redução da atividade epiléptica, que se manifestou 20 a 50 minutos após uso do HC. Os autores concluíram que embora o HC seja útil para sedação durante EEG, em pequena proporção de crianças ele pode falsear o diagnóstico devido à redução da atividade epileptogênica.

Castro *et al.* avaliaram 50 crianças epiléticas com idades entre um e 12 anos para comparar os traçados do EEG do sono induzido por HC na dose de 50 mg/kg com o sono natural dos mesmos pacientes. Observaram que o HC foi capaz de induzir o sono na totalidade das crianças, sem efeitos colaterais. O fármaco modificou o EEG, no sentido de melhorar a organização dos fusos de sono e diminuir os paroxismos generalizados<sup>25</sup>.

Foram avaliados de forma prospectiva 159 EEGs de pacientes com idades entre oito dias e 19 anos com diagnósticos neurológicos diversos, inclusive epilepsia. O objetivo dos autores foi comparar exames feitos sob sedação (45% do total de exames) com outros registrados sob sono natural. Entre os sujeitos que foram sedados, 96% receberam HC em dose que variou entre 25 e 75 mg/kg. Inferiu-se que o HC foi eficaz na indução do sono em 97% dos pacientes, no entanto, 34% deles acordaram espontaneamente antes do fim do exame, particularmente aqueles com anormalidades neurológicas crônicas ( $p=0,0003$ ). Estes também tiveram probabilidade 9,8 vezes maior de necessitar realizar o exame sob sedação. A fase N1 do sono NREM foi registrada em 19%, fase N2 em 60% e fase N3 em 21% dos EEGs, sendo a fase N1 mais provavelmente registrada no grupo do sono natural. Em 53% dos exames ressaltaram-se alterações, que foram mais frequentes quando realizados durante o sono natural (80% *versus* 53%). Descargas epileptiformes generalizadas foram mais frequentes no grupo sem sedação. Os autores concluíram que o HC é efetivo para indução do sono, porém a fase de instalação do sono foi mais frequentemente suprimida durante o sono induzido, o que pode alterar a interpretação do EEG. O efeito sedativo não se manteve em várias crianças, particularmente naquelas com anormalidades neurológicas crônicas<sup>1</sup>.

Com o objetivo de avaliar a influência no diagnóstico e o impacto na conduta clínica, foram revisados os dados do EEG de 216 adultos e 148 crianças, realizados sob sedação, em comparação com similar grupo de pacientes cujos exames foram realizados sem sedação<sup>10</sup>. A proporção de EEG com anormalidades epileptiformes não diferiu entre os grupos. Os exames realizados sob sedação com HC raramente conduziram a uma alteração da conduta clínica, e o tempo para realização desses exames foi significativamente maior. Os autores concluíram que o uso rotineiro de HC em ambulatório não foi fortemente apoiado por esses achados.

Pesquisaram-se os efeitos de sedativos sobre o EEG em 341 pacientes com idades entre zero e 18 anos, sedados com HC (43%) ou hidroxizina (33%) e, em casos de falha da primeira tentativa, com ambos os fármacos (8%), em comparação com exames realizados sob sono natural (16%)<sup>13</sup>. O tempo de instalação do sono (mediana de 20 minutos para o HC e 30 minutos para a hidroxizina) e a taxa de eficácia na primeira tentativa (86% para o HC e 88,5% para hidroxizina) foram semelhantes entre os grupos. A latência e a amplitude média não diferiram entre os grupos, assim como o ritmo de base. Aumento da atividade rápida foi mais frequente no grupo do HC, porém, quando os sujeitos com epilepsia foram excluídos da análise, essa diferença não foi percebida. Os autores concluíram que ambos os fármacos podem ser usados para induzir o sono durante EEG com segurança e eficácia, mas alguns parâmetros do EEG, como o aumento da atividade rápida, podem estar relacionados a esses fármacos, especialmente ao HC.

### **3.2.2 Dexmedetomidina (DEX)**

A dexmedetomidina (DEX) é um agonista adrenérgico  $\alpha_2$  altamente seletivo, com propriedades sedativas, antipruriginosas, antieméticas, analgésicas e simpaticolíticas. É quimicamente semelhante à clonidina, mas tem muito mais afinidade para os receptores  $\alpha_2$  em relação aos  $\alpha_1$  (1.620/1 enquanto clonidina apresenta 200/1). É um agente altamente lipofílico, com curta meia-vida de distribuição (seis minutos) e de eliminação (2 a 2,5 horas)<sup>26</sup>. Atua em vários locais no sistema nervoso central (SNC). Seus efeitos sedativos e ansiolíticos resultam principalmente de sua atividade no *locus ceruleus* do tronco cerebral. No corno

dorsal da medula espinhal modula a liberação da substância P, produzindo seus efeitos analgésicos. Estimulação de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos no SNC reduz a estimulação simpática central<sup>27</sup>. A redução da liberação noradrenérgica do *locus ceruleus* parece levar à desinibição do ácido  $\gamma$ -amino-butírico (GABA) nos neurônios do núcleo pré-óptico ventrolateral, o que resulta na inibição do núcleo tuberomamilar, uma zona do cérebro que controla a estimulação<sup>28</sup>.

A DEX foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 24 de dezembro de 1999 para sedação em adultos sob ventilação mecânica, em unidades de tratamento intensivo. Esse fármaco promove sedação com mínimos efeitos na função respiratória e pode ser utilizado antes, durante e após a extubação<sup>27</sup>.

O uso de DEX durante procedimentos médicos diversos vem se expandindo, sejam eles realizados sob sedação, anestesia geral ou regional, tanto em adultos como em crianças<sup>29</sup>.

O sono resultante da sedação com DEX pareceu imitar o sono natural<sup>28,30</sup>, o que sugere que ela não altera o registro de EEG tão dramaticamente como outros sedativos, tais como o propofol, benzodiazepínicos ou barbitúricos.

Com base em achados de estudos experimentais, pesquisadores analisaram as ondas do EEG durante o sono induzido pela DEX para testar a hipótese de que a DEX exerce seus efeitos pelas vias que promovem o sono natural. Dessa forma, estudo quantitativo sobre o EEG em 11 voluntários sadios do gênero masculino, com idades entre 20 e 28 anos, sedados com DEX, em comparação com 10 voluntários sadios monitorizados sob sono normal revelou que a sedação promovida pela DEX está associada a padrão de EEG quase idêntico ao sono natural<sup>6</sup>. Embora a duração do fuso tenha sido maior com DEX, a densidade, amplitude e frequência da onda não diferiram, sugerindo que as mesmas ondas geradas por mecanismos talamocorticais podem ser vistas ativas durante o sono normal e durante sedação com DEX.

Estudo que objetivou avaliar a utilidade de um monitor de entropia espectral baseado em EEG ressaltou que o aprofundamento da sedação com DEX causou mudanças no estado e na resposta da entropia, semelhante ao sono fisiológico profundo. Comparando o estado acordado e altas doses de DEX, houve aumento da potência absoluta das bandas de frequência delta e teta e redução das potências na banda beta e aumento da potência total. Comparando

baixas doses com altas doses, houve aumento da potência absoluta nas bandas delta e teta e aumento da potência total. Tais alterações sugeriram lentificação do EEG, compatível com a transição do estado acordado para dormindo<sup>30</sup>.

Em estudo retrospectivo, foram avaliados os resultados de sedação com DEX para realização de vários tipos de exames, inclusive EEG, em sujeitos com idade entre oito meses e 24 anos portadores de autismo e outras desordens de comportamento<sup>31</sup>. Em um total de 315 pacientes, a maioria recebeu DEX em combinação com midazolam. Apenas 32 (10,2%) utilizaram DEX como agente único e a sedação, com ou sem midazolam, mostrou-se efetiva e bem tolerada nas crianças avaliadas. Efeitos dos fármacos sobre o EEG não foram focados neste estudo.

Com a finalidade de avaliar a eficácia de DEX durante sedação para EEG, foram acompanhadas 42 crianças de dois a 11 anos, portadoras de autismo, desordens convulsivas ou transtorno global do desenvolvimento<sup>32</sup>. Dessas crianças, oito tiveram tentativa fracassada de sedação com HC em data prévia; 18 receberam DEX via oral antes da punção venosa e duas dessas não necessitaram de dose venosa por atingir bom nível de sedação. A dose inicial foi de  $2,1 \pm 0,8$  µg/kg e a dose de manutenção foi de  $1,5 \pm 0,2$  µg/kg/h. Ajustes nas doses foram necessários em 25 pacientes. Houve diminuição da FC e da pressão arterial (PA) na totalidade dos casos. Diminuição da PA superior a 30% do valor basal ocorreu em seis pacientes e a SpO<sub>2</sub> manteve-se superior a 92% em todos os pacientes, sem a necessidade de oxigênio suplementar. O tempo de sedação variou de 38 a 74 minutos (média de  $50 \pm 12$  min) e o tempo de recuperação variou entre 20 e 155 minutos (média de  $79 \pm 34$  min). Os autores verificaram que a DEX promoveu sedação efetiva em todos os pacientes, com mínimos efeitos adversos.

Foram investigados de forma retrospectiva os efeitos de sedação com DEX sobre o EEG em 16 crianças com idades entre um e 15 anos, comparando-os ao sono natural da mesma criança<sup>7</sup>. A DEX foi administrada na dose de 2 µg/kg em 10 minutos, seguidos de 2 µg/kg/h. Verificou-se que durante a sedação foram detectados aumentos estatisticamente significativos na potência teta (16%), alfa (21%) e beta (40%), mas não para a potência delta ou para a potência total. A frequência de pico aumentou em 47% durante a sedação, mas nenhum novo pico ou foco de convulsões foi observado. Os autores concluíram que a DEX

promoveu sedação com padrão de EEG semelhante à fase N2 do sono, com modestos aumentos na atividade teta, alfa e beta. A DEX não impediu a interpretação do EEG, sendo útil para sedação durante EEG em crianças.

Em outro estudo retrospectivo recente, foram analisados EEGs de 107 crianças submetidas à sedação com DEX por via intramuscular, na dose de 1,0 a 4,5 µg/kg<sup>33</sup>. Apurou-se que a fase mais profunda do sono registrada para cada criança foi: fase N1 (n=1), fase N2 (n=51) e fase N3 (n=55). Atividade beta excessiva foi percebida em apenas um paciente e atividade epileptiforme em 11. Ocorreram alterações da PA e da FC, sem necessidade de tratamento farmacológico. Os autores concluíram que a DEX manteve a fase N3 do sono e preservou a atividade de base do EEG.

A eficácia e os efeitos sedativos da DEX e do midazolam em 60 crianças com história de convulsão febril requereram doses médias de 0,76 µg/kg de DEX e 0,38 mg/kg de midazolam<sup>34</sup>. A PA e a FC foram mais baixas no grupo da DEX. Hipóxia foi encontrada em 11 (36,7%) pacientes do grupo midazolam, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). A frequência frontal e parieto-occipital do EEG foram semelhantes durante o sono fisiológico ou sedação com DEX, enquanto a frequência e a amplitude parieto-occipital foram maiores com o midazolam em comparação ao sono fisiológico. Os autores concluíram que a DEX é um agente adequado para proporcionar sedação durante EEG em crianças.

Sabe-se que medicamentos que inibem a transmissão noradrenérgica central podem facilitar a expressão de convulsões. Nesse contexto, as informações são controversas a respeito do potencial anticonvulsivante ou proconvulsivante da DEX. Estudos experimentais em ratos evidenciaram diminuição do limiar convulsivo com doses de 100 e 500 µg/kg, mas não com dose baixa (20 µg/kg)<sup>35</sup>. Ao contrário, efeitos anticonvulsivantes foram destacados por outros autores. Com doses de DEX de 20 µg/kg seguidas por infusão de 1 µg/kg/min, salientou-se aumento da dose de cocaína necessária para provocar convulsões em ratos<sup>36</sup>. De forma semelhante, a dose tanto de levobupivacaína como de bupivacaína necessária para provocar convulsões foi mais alta em ratos tratados com DEX do que nos controles<sup>37</sup>.

## **4 MÉTODO**

Trata-se de estudo clínico prospectivo, controlado, parcialmente encoberto, aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Belo Horizonte (ANEXOS A e B), que foi realizado com pacientes provenientes do Centro de Especialidades Médicas Dr. Dário Faria de Tavares (CEM), ambulatório vinculado àquela instituição.

Os responsáveis pelos pacientes receberam esclarecimentos sobre o estudo e concordaram com o mesmo, a partir da assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

### **4.1 Casuística**

Foram incluídos no estudo 25 pacientes portadores de alterações neurológicas crônicas, de ambos os gêneros, com idade entre 12 e 38 anos, no período de 23 de março de 2011 a 03 de março de 2013.

A amostra foi calculada com base em estudo semelhante publicado<sup>7</sup>, que evidenciou desvio-padrão de 0,28 da potência da banda beta. Considerando diferença a ser detectada de 0,30, com nível de significância de 5% e poder de teste de 80%, na hipótese bicaudal, encontrou-se  $n=14$ . Entretanto, devido à possibilidade de perdas, inclusive aquelas relacionadas à falha da sedação com HC, optou-se por alocar 25 pacientes.

### **4.2 Seleção de pacientes**

A seleção dos pacientes foi feita obedecendo-se aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

#### **4.2.1 Critérios de inclusão**

- a) História clínica de convulsões, sendo indicado EEG periódico para fins de diagnóstico ou controle clínico.

- b) Alteração neurológica crônica que cursasse com distúrbio de comportamento e dificuldade de cooperar com instruções.
- c) O responsável estar de acordo com a pesquisa.

#### **4.2.2 Critérios de exclusão**

- a) Doenças cardíacas.
- b) Doenças respiratórias agudas ou crônicas sintomáticas.
- c) Doença renal ou hepática.
- d) Alergia aos fármacos utilizados.

#### **4.3 Preparo pré-anestésico**

Todos os sujeitos foram submetidos à avaliação pré-anestésica em data anterior ao exame. Todos estavam em jejum por período de oito horas no dia do exame. Os medicamentos usuais do paciente, incluindo os anticonvulsivantes, foram mantidos e não foram alterados no intervalo entre os dois exames.

#### **4.4 Procedimentos**

Todos os sujeitos realizaram dois exames, em datas diferentes, sendo um sob sedação com DEX e outro sob sedação com HC. O fármaco a ser utilizado no primeiro exame foi definido em sorteio.

Na sala do exame os pacientes foram monitorizados com eletrocardiografia, mensuração da pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso, utilizando-se monitor multiparâmetro Dixtal®, modelo DX2022. A sedação foi administrada pelo mesmo anestesiológico durante o estudo, e o nível de sedação foi avaliado e registrado conforme o critério a seguir<sup>32</sup>, sendo sedação adequada considerada nível 3 ou 4:

1. Acordado.
2. Ligeiramente sonolento, fácil de ser despertado.
3. Muito sonolento, tendendo a dormir.
4. Dormindo, com mínima resposta ao estímulo físico.

Oxigênio por cateter nasal foi administrado aos sujeitos que cursaram com queda da saturação de oxigênio abaixo de 90%. Os demais foram mantidos com ar ambiente.

#### **4.4.1 Sedação com hidrato de cloral**

Os pacientes receberam HC por via oral (50 mg/kg) e foram monitorizados e observados até permitirem iniciar o posicionamento dos eletrodos e, em seguida, a gravação do exame. Se após 20 minutos não houvesse sedação nível 2 ou mais, nova dose de 25 mg/kg era administrada. O medicamento utilizado foi manipulado na farmácia central da Santa Casa de Belo Horizonte e disponibilizado na concentração de 10% (100 mg/mL, frasco de 100 mL). Recusa do indivíduo em ingerir o medicamento e despertar antes do término do exame foram considerados falhas do método de sedação, assim como a não obtenção de níveis adequados de sedação com as doses propostas.

#### **4.4.2 Sedação com dexmedetomidina**

Acesso venoso foi puncionado em todos os pacientes para iniciar administração da DEX. A dose inicial (*bolus*) foi de 1 µg/kg, infundida em 10 minutos, e a manutenção foi de 0,2 a 0,7 µg/kg/h. Ajustes na dose inicial ou de manutenção foram realizados para manter nível 3 a 4 na escala de sedação ou em caso de hipotensão, bradicardia, depressão respiratória ou agitação. O medicamento utilizado foi Precedex®, do laboratório Hospira, frasco-ampola de 2 mg (1 mg/mL). Foram diluídos 2 mL (2 mg) em 98 mL de solução de cloreto de sódio (NaCl) 0,9% (20 µg/mL), para infusão contínua. Insucesso na punção venosa ou impossibilidade de obter nível adequado de sedação foram considerados falhas do método de sedação com DEX.

#### **4.4.3 Variáveis do EEG**

Os EEGs foram registrados e interpretados em equipamento Meditron Med EEG® modelo 420. Os exames foram realizados com o paciente em decúbito dorsal, em ambiente pouco iluminado e silencioso. Os eletrodos foram

posicionados conforme o sistema internacional 10-20<sup>38</sup> e o registro foi gravado por período de 20 minutos, utilizando-se como referência orelhas interligadas, com taxa de amostragem de 256 amostras por segundo. Avaliou-se as regiões frontal (eletrodos F<sub>3</sub> e F<sub>4</sub>), parieto-occipital (eletrodos P<sub>3</sub>O<sub>1</sub> e P<sub>4</sub>O<sub>2</sub>), temporal (eletrodos T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>) e sagital (eletrodos F<sub>z</sub>, C<sub>z</sub> e P<sub>z</sub>).

A análise dos exames foi realizada pelo mesmo neurologista, especialista em eletroencefalografia. O avaliador desconheceu o tipo de fármaco utilizado para sedação durante o EEG. Foram avaliadas dois tipos de variáveis:

1- Variáveis qualitativas

- a) Descrição da fase mais profunda do sono atingida durante o exame (N1, N2, N3 ou R).
- b) Avaliação da atividade de base (normal, aumento da atividade rápida ou aumento da atividade lenta).

2- Variáveis quantitativas

- a) Seleção do registro de dois minutos a partir do primeiro período de fase N2 do sono induzido.
- b) A partir da identificação visual foram localizados os fusos do sono e avaliadas suas características (densidade, duração e amplitude). A densidade foi calculada pela contagem visual do número de fusos presentes nos dois minutos, sendo o resultado apresentado em número de fusos por minuto. A duração dos fusos foi obtida diretamente pela contagem visual e expressa em segundos. A amplitude dos fusos foi determinada no domínio do tempo com base no escore visual do EEG e expressa em  $\mu\text{V}$ .
- c) Análise da potência no domínio da frequência, realizada com base na transformada de Fourier<sup>16,39</sup>, por *software* específico para mapeamento cerebral, disponibilizado no equipamento Meditron. Foram avaliadas potência absoluta e relativa ( $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ ) e frequência dominante (HZ).

#### 4.4.4 Variáveis clínicas

Efeitos hemodinâmicos definidos como FC e PAM foram registrados em quatro momentos. Nível de sedação e consequentes ajustes na dose da DEX foram avaliados nos três últimos momentos, conforme discriminado a seguir:

- a) Início do procedimento
- b) Início do registro do EEG
- c) Aos 10 minutos de registro do EEG
- d) Ao final do registro do EEG

Os eventos adversos avaliados foram:

- a) Bradicardia: redução da frequência cardíaca abaixo de 50 bpm.
- b) Hipotensão: redução da PAM abaixo de 30% do valor basal.
- c) Obstrução de via aérea alta: queda de língua e/ou roncos.
- d) Dessaturação: queda da SpO<sub>2</sub> de 90%.
- e) Movimentação espontânea do paciente durante o registro do EEG.
- f) Vômitos.

A hipotensão foi tratada com diminuição da dose de DEX, infusão de 5 a 10 mL/kg de solução salina fisiológica (NaCl 0,9%) e administração de efedrina, caso necessário. Redução da FC abaixo de 45 bpm foi tratada com atropina ou efedrina (se hipotensão associada). Ao final do exame os pacientes foram mantidos monitorizados na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) por período mínimo de 90 minutos. Registrou-se a duração do procedimento (tempo transcorrido entre o início de administração do fármaco e o término do exame) e o tempo de despertar (transcorrido entre o término do exame e o despertar espontâneo do paciente). Após o período de observação foram liberados os pacientes que estavam acordados, responsivos, hemodinamicamente estáveis e sem alteração respiratória. Possíveis intercorrências durante esse período de acompanhamento foram registradas, assim como retardo da alta da unidade.

#### 4.5 Método estatístico

A estatística descritiva foi utilizada para demonstrar as características demográficas dos sujeitos avaliados, bem como as doenças neurológicas e o uso anticonvulsivante e psicotrópico nesse grupo. A normalidade dos dados foi investigada por meio do teste Shapiro-Wilk. A comparação de variáveis não categóricas de distribuição normal (PAM, FC, duração do procedimento e tempo de despertar) foi feita por meio do teste T de Student pareado. A comparação de variáveis categóricas e pareadas (eventos adversos) foi obtida pelo teste de McNemar. As variáveis qualitativas do EEG (fases do sono e atividade de base) foram comparadas pelo teste de McNemar. A fase mais profunda do sono foi comparada pelo teste qui-quadrado. As variáveis quantitativas do EEG de distribuição normal (duração do fuso e alguns valores da potência) foram comparadas pelo teste t de Student pareado, enquanto aquelas sem distribuição normal (amplitude, densidade dos fusos, frequência dominante e alguns valores da potência) foram comparadas por meio do teste de Wilcoxon pareado.

Para a análise das potências, realizou-se a substituição dos valores da potência absoluta (X) por seus logaritmos  $Y = \log(X)$  e os da potência relativa R pelo Logit  $Y = \log(R/1 - R)$ , visando obter distribuição normal<sup>40</sup>.

O valor de  $p < 0,05$  foi considerado mínimo estatisticamente significativo.

Para realizar a análise estatística utilizou-se o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 18.0 (SPSS. Inc, Chicago, IL, EUA).

## 5 RESULTADOS

Nos próximos itens descrevem-se os resultados obtidos neste trabalho

### 5.1 Perfil dos pacientes

Dos 25 pacientes elegíveis, oito (32%) cursaram com falha do método de sedação com HC. Não houve registro de falha da sedação com DEX. Os sujeitos que não se sedaram com HC foram excluídos da análise dos dados, que se restringiu aos 17 pacientes que realizaram os dois exames propostos, totalizando 34 exames. O perfil demográfico desse grupo está representado na TAB. 1.

TABELA 1 - Dados demográficos de 17 pacientes submetidos à sedação para eletroencefalografia

Gênero		Idade em anos	Peso em kg
Feminino	Masculino	Média ± DP (min-máx)	Média ± DP (min-max)
10 (58,8%)	7 (41,2%)	22,29 ± 7,60 (12 – 38)	51,31 ± 18,58 (25 – 95)

Máx=máximo, min=mínimo, dp=desvio-padrão.

As doenças neurológicas relatadas foram: paralisia cerebral (41,17%), seqüela de meningite (17,64%), síndromes genéticas (17,64%) e retardo mental de causa não especificada (23,52%). Todos os pacientes faziam uso regular de um a quatro tipos de anticonvulsivantes. Os anticonvulsivantes em uso foram: fenobarbital (50%), carbamazepina (37,5%), fenitoína (25%) e ácido valproico (18,8%). Outros tipos de fármacos psicotrópicos relatados foram: neurolépticos (29%), benzodiazepínicos (23,5%) e antidepressivos tricíclicos (17,6%).

### 5.2 Doses

Quatro pacientes (23,5%) sedaram-se com a dose de 50 mg/kg de HC, enquanto 13 (76,5%) necessitaram de uma dose adicional de 25 mg/kg, totalizando 75 mg/kg.

A dose inicial de DEX (1 µg/kg) foi ajustada em nove pacientes (52,9%) para um valor de  $0,78 \pm 0,35$  µg/kg (média  $\pm$  DP) durante os 10 minutos de infusão. A dose de manutenção foi de  $0,56 \pm 0,89$  µg/kg/h (média  $\pm$  DP), oscilando entre 0,21 e 0,8 µg/kg/h, nos diferentes momentos do exame (TAB. 2). A dose total por paciente foi de  $1,47 \pm 0,70$  µg/kg (média  $\pm$  DP).

TABELA 2 - Doses de manutenção de dexmedetomidina em 17 pacientes submetidos à sedação para eletroencefalografia

<b>Momento</b>	<b>Dose (µg/kg/h) *</b>
	<b>Média <math>\pm</math> DP</b>
No início do EEG	0,80 $\pm$ 0,79
Aos 10 minutos de EEG	0,48 $\pm$ 0,33
Ao final do EEG	0,21 $\pm$ 0,27

\* Distribuição normal pelo teste Shapiro-Wilk.

### 5.3 Variáveis do EEG

Os próximos subitens informam os resultados das variáveis do EEG avaliadas neste trabalho.

#### 5.3.1 Variáveis qualitativas do EEG

No comparativo simultâneo da fase mais profunda do sono observada nos EEGs não houve diferença estatisticamente significativa entre os fármacos (TAB. 3). A fase N3 foi a mais profunda observada nos exames e não foi vista em todos eles. No comparativo individualizado da fase N3 verificou-se que o número de pacientes que atingiu essa fase (n=10 para DEX e n=4 para o HC) em relação àqueles que não a atingiram (n=7 para a DEX e n=13 para HC) foi maior com DEX ( $p = 0,0365$  pelo teste qui-quadrado).

Quanto à atividade de base, nove exames (52,9%) realizados sob sedação com DEX e 10 (58,8%) realizados durante a sedação com HC mostraram-se normais. Aumento da atividade rápida foi observado em cinco exames (29,4%) de cada fármaco, com concordância de diagnóstico em quatro deles. Aumento da

atividade lenta foi verificado em dois exames com DEX (11,7%) e em três com HC (17,6%), com concordância em dois desses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os fármacos nessa análise da atividade de base (TAB. 3).

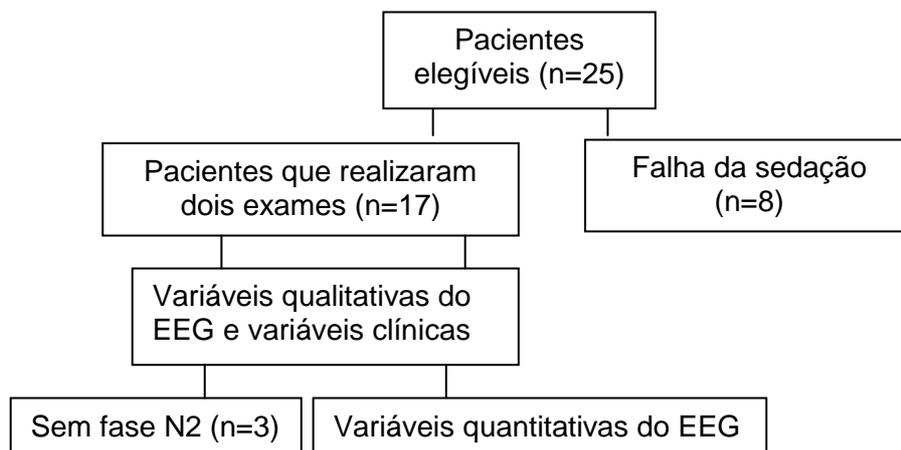
TABELA 3 - Comparativo da fase mais profunda do sono e da atividade de base observados no eletroencefalograma realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral em grupo de 17 pacientes

		Dexmedetomidina	Hidrato de cloral	<i>p</i> -valor
		n(%)	n(%)	
Fase do sono	N1	1 (5,8%)	1(5,8%)	0,134
	N2	6 (35,2%)	12 (70,5%)	
	N3	10 (58,8%)*	4 (23,5%)	
Atividade de base	Normal	10 (58,8%)	9 (52,9%)	0,607
	Atividade rápida	5 (29,4%)	5 (29,4%)	
	Atividade lenta	2 (11,7%)	3 (17,6%)	

*p* valor= teste de McNemar. \*Fase N3 foi mais frequente no grupo DEX ( $p= 0,0365$ . Teste qui-quadrado).

Durante a análise das fases do sono constatou-se que três exames não apresentaram registro de fase N2, sendo dois desses exames realizados com DEX e um terceiro realizado com HC. Esses três exames e seus respectivos pares foram então excluídos da análise das variáveis quantitativas (FIG. 1).

FIGURA 1 - Seleção de pacientes para análise das variáveis quantitativas do EEG



### 5.3.2 Variáveis quantitativas do EEG

Na comparação da amplitude, duração e densidade dos fusos, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os dois fármacos avaliados (TAB. 4).

TABELA 4 - Comparativo dos valores de amplitude, duração e densidade dos fusos em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Característica	Fármaco		p-valor
	Dexmedetomidina (n=14)	Hidrato de cloral (n=14)	
Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) <sup>a</sup>	78,70 (50,16 – 194,00)	79,30 (46,00 – 201,50)	0,422
Duração (s) <sup>b</sup>	1,05 $\pm$ 0,15	1,07 $\pm$ 0,12	0,281
Densidade (fusos/min) <sup>a</sup>	2,5 (1 – 8)	4,5 (1,5 a 8)	0,064

a- Mediana (mínimo-máximo). Teste de Wilcoxon pareado.

b- Média  $\pm$  DP. Teste t de student pareado.

Para a análise das potências, realizou-se a transformação logarítmica dos valores encontrados. Entretanto, após tal transformação, alguns dados permaneceram sem distribuição normal, sendo esses logaritmos avaliados por testes não paramétricos e apresentados em mediana (mínimo – máximo).

No comparativo das potências por região cerebral entre os fármacos, houve maior potência nas bandas delta e teta e menor potência nas bandas beta1 e beta2 relacionada à DEX. Essa diferença foi descrita em várias regiões cerebrais, com significância estatística principalmente nas bandas beta e mais evidente com a potência relativa. Os logaritmos das potências absolutas estão discriminados nos APÊNDICES B e C e os das potências relativas estão demonstrados nos APÊNDICES D e E. O comparativo dos valores de  $p$  dessas potências de acordo com a banda de frequência e a região cerebral está demonstrado na TAB. 5.

TABELA 5 - Comparativo dos valores de  $p$  para o Log10 da potência absoluta e para o Logit da potência relativa nas diversas regiões cerebrais em 28 eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Potência	Região cerebral	Banda de frequência				
		Delta	Teta	Alfa	Beta 1	Beta 2
Absoluta	FE	0,408	0,056	0,721	0,743	0,004*
	FD	0,508	0,970	0,140	0,001*	0,000*
	POE	0,470	0,038*	0,867	0,064	0,002*
	POD	0,005*	0,126	0,610	0,008*	0,001*
	TE	0,272	0,433	0,704	0,007*	0,001*
	TD	0,730	0,200	0,064	0,005*	0,002*
	AS	0,780	0,655	0,083	0,008*	0,000*
	SC	0,711	0,375	0,069	0,009*	0,002*
	SP	0,245	0,024*	0,089	0,068	0,009*
Relativa	FE	0,005*	0,008*	0,149	0,001*	0,007*
	FD	0,158	0,007*	0,128	0,001*	0,041*
	POE	0,140	0,016*	0,130	0,001*	0,011*
	POD	0,030*	0,001*	0,378	0,001*	0,030*
	TE	0,004*	0,056	0,010*	0,001*	0,009*
	TD	0,022*	0,004*	0,049*	0,000*	0,074*
	AS	0,004*	0,018*	0,135	0,004*	0,023*
	SC	0,013*	0,008*	0,075	0,002*	0,011*
	SP	0,331	0,001*	0,320	0,004*	0,011*

FE=Frontal esquerda, FD=Frontal direita, POE=Parieto-occipital esquerdo, POD=Parieto-occipital direito, TE=Temporal esquerda, TD=Temporal direita, SA=Sagital anterior, SC=Sagital central, SP=Sagital posterior. Normalidade pelo teste Shpiro-Wilk. Teste t de Student pareado (dados com distribuição normal). Teste de Wilcoxon pareado (dados sem distribuição normal). \* $p < 0,05$

Já na comparação dos logaritmos da potência absoluta sem distinção da região cerebral houve diferença estatisticamente significativa entre os fármacos em todas as bandas de frequência. Assim sendo, DEX cursou com maior potência nas bandas delta e teta e menor potência nas bandas alfa e beta em relação ao HC. A potência total (sem distinção da banda de frequência) também foi menor com DEX (TAB. 6).

TABELA 6 - Comparativo do log 10 da potência absoluta de acordo com a banda de frequência e da potência total em 28 eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Banda de frequência	Fármaco		Dexmedetomidina versus hidrato de cloral	p-valor
	Dexmedetomidina (n=14)	Hidrato de cloral (n=14)		
Delta	2,34 ± 0,46	2,20 ± 0,45	+ 6,4%	0,007*
Teta	2,00 ± 0,45	1,85 ± 0,46	+ 8,1%	0,000*
Alfa	1,71 ± 0,45	1,79 ± 0,45	- 4,6%	0,012*
Beta 1	1,47 ± 0,38	1,71 ± 0,41	- 16,3%	0,000*
Beta2	1,37 ± 0,29	1,71 ± 0,30	- 24,8%	0,000*
Total	1,78 ± 0,54	1,86 ± 0,46	- 4,5%	0,000*

Potência em  $\mu V^2/Hz$ . Normalidade dos dados pelo Teste Shpiro-Wilk. \* $p < 0,05$  (Teste t de Student pareado).

As frequências dominantes nas diferentes bandas, conforme a região cerebral, também foram avaliadas e comparadas. Nesse comparativo não houve diferença estatisticamente significativa entre os fármacos na maioria das regiões. Os valores das frequências estão discriminados nos APÊNDICES F e G e o comparativo dos valores de  $p$  de acordo com a região cerebral e o tipo de fármaco estão representados na TAB. 7.

TABELA 7 - Comparativo dos valores de  $p$  para as frequências dominantes conforme a banda de frequência e a região cerebral em 28 eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Região cerebral	Banda de frequência				
	Delta	Teta	Alfa	Beta 1	Beta 2
FE	0,107	0,493	0,093	0,095	0,093
FD	0,257	1,000	0,551	0,943	0,858
POE	0,429	0,066	0,048*	0,887	1,000
POD	0,072	0,414	0,039*	0,792	0,188
TE	0,405	0,273	0,083	0,655	0,721
TD	0,739	0,458	0,549	0,534	0,721
AS	0,429	0,102	0,126	0,506	0,205
SC	0,655	0,783	0,076	0,058	0,091
SP	0,317	0,705	0,031*	0,792	0,526

FE=Frontal esquerda, FD=Frontal direita, POE=Parieto-occipital esquerda, POD=Parieto-occipital direita, TE=Temporal esquerda, TD=Temporal direita, SA=Sagital anterior, SC=Sagital central, SP=Sagital posterior. Normalidade dos dados teste Shpiro-Wilk. \* $p < 0,05$ . Teste de Wilcoxon pareado.

No comparativo da frequência dominante nas diferentes bandas de frequência avaliadas sem distinção da região cerebral houve diferença estatisticamente significativa entre os fármacos nas bandas delta, teta e alfa. (TAB. 8).

TABELA 8 - Comparativo da frequência dominante nas diversas bandas em 28 eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Banda de frequência	Fármaco		p-valor
	Dexmedetomidina (n=14)	Hidrato de cloral (n=14)	
Delta	1 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,017*
Teta	4 (4 – 7)	4 (3 – 7)	0,009*
Alfa	8 (5 – 12)	9 (6 – 12)	0,000*
Beta 1	13 (5 – 17)	13 (5 – 18)	0,181
Beta2	20 (18 – 31)	20 (9 – 32)	0,569

Frequência em Hz. Normalidade dos dados pelo teste Shpiro-Wilk. \*p<0,05 (teste Wilcoxon pareado).

## 5.5 Variáveis clínicas

Os resultados das variáveis clínicas são relatados a seguir.

### 5.5.1 Efeitos hemodinâmicos

Houve tendência à redução da PAM e da FC durante a sedação com ambos os fármacos avaliados. Essa tendência foi mais acentuada com a DEX do que com o HC (GRÁF. 1 e 2). Entretanto, no comparativo dos valores médios da PAM, em nenhum dos momentos avaliados verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os fármacos, ao contrário da FC, que mostrou redução significativa durante a sedação com DEX no momento do início do registro do EEG (TAB. 9).

GRÁFICO 1 - Evolução da pressão arterial média em 17 pacientes submetidos a sedação para eletroencefalografia com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

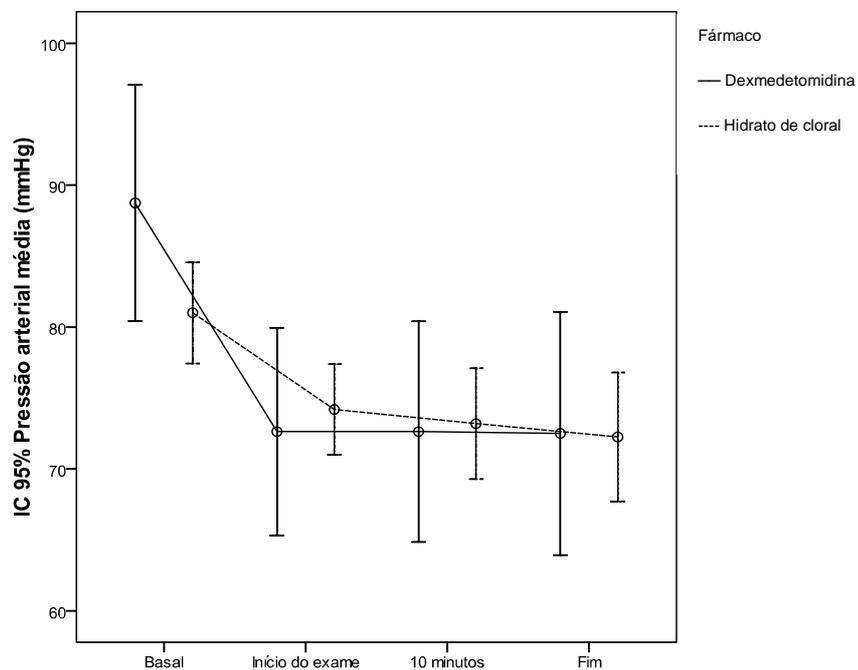


GRÁFICO 2 - Evolução da frequência cardíaca em 17 pacientes submetidos à sedação para eletroencefalografia com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

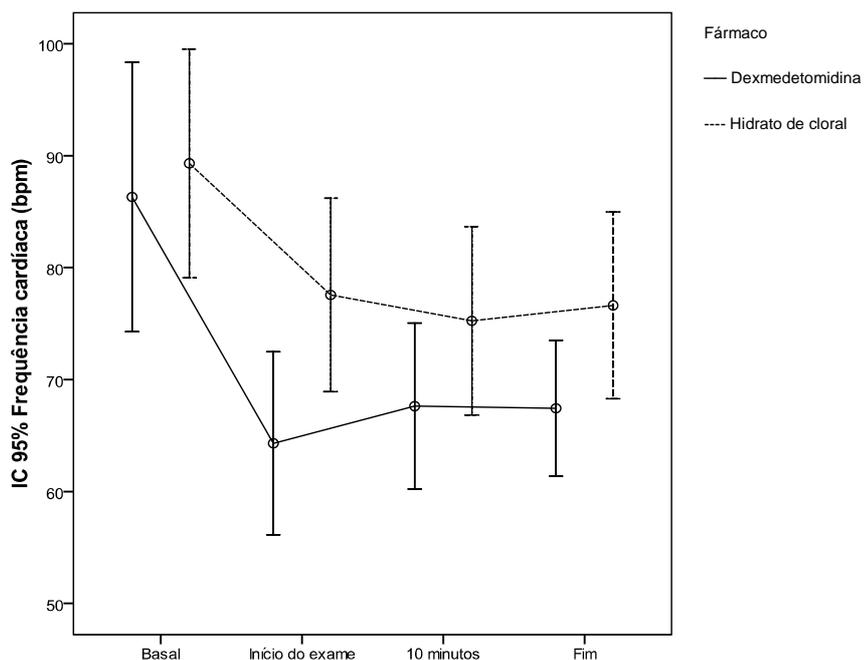


TABELA 9 - Comparativo da pressão arterial média e frequência cardíaca em pacientes submetidos à eletroencefalografia sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Variável	Fármacos		p-valor
	Dexmedetomidina	Hidrato de cloral	
	(Média ± DP) n=17	(Média ± DP) n=17	
PAM basal	85,76 ± 9,62	81,35 ± 6,64	0,553
PAM no início do EEG	71,82 ± 13,70	74,53 ± 5,97	0,484
PAM aos 10 minutos	72,06 ± 14,32	73,47 ± 7,19	0,716
PAM ao final do EEG	72,24 ± 15,60	72,71 ± 8,46	0,918
FC basal	88,00 ± 22,96	90,53 ± 19,20	0,560
FC no início do EEG	65,94 ± 16,27	78,76 ± 16,46	0,001*
FC aos 10 minutos	68,88 ± 14,43	76,53 ± 16,14	0,106
FC ao final do EEG	69,94 ± 15,11	78,00 ± 16,19	0,061

EEG= Eletroencefalograma, PAM= Pressão arterial média em milímetros de mercúrio FC= Frequência cardíaca em batimentos por minuto (FC/bpm). \*p<0,05 (teste t de Student pareado).

### 5.5.2 Eventos adversos

Os principais eventos adversos observados durante a sedação com DEX foram hipotensão e bradicardia. Redução da FC para valores inferiores a 45 bpm foi verificada em dois pacientes, sendo um durante a infusão da dose inicial da DEX e outro na SRPA, 10 minutos após o término do exame. Ambos responderam ao tratamento com atropina (0,5 mg). Os principais eventos adversos observados durante a sedação com HC foram obstrução de via aérea alta e movimentação espontânea do paciente. No comparativo da incidência de eventos adversos, apenas a obstrução de via aérea alta mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois fármacos avaliados (TAB. 10).

TABELA 10 - Frequência de eventos adversos observados durante sedação para eletroencefalografia com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Evento adverso	Fármaco		p-valor
	Dexmedetomidina	Hidrato de cloral	
	n=17	n=17	
Hipotensão	4 (25%)	0 (0%)	0,125
Bradycardia	3 (17,6%)	0 (0%)	0,250
Obstrução de via aérea alta	2 (11,8%)	8 (47,1%)	0,031*
Dessaturação	0 (0%)	3 (17,6%)	0,250
Movimentação espontânea	1 (5,9%)	7 (41,2%)	0,070
Vômitos	0 (0%)	2 (11,8%)	0,500

p<0,05 Teste de McNemar.

### 5.5.3 Níveis de sedação

Durante os exames realizados sob sedação com DEX os sujeitos mantiveram níveis mais profundos de sedação em comparação com exames realizados sob sedação com HC, com diferença estatisticamente significativa aos 10 minutos e ao final do EEG (TAB. 11).

TABELA 11 - Comparativo da pontuação na escala de sedação com o uso de dexmedetomidina ou hidrato de cloral durante eletroencefalografia

Pontuação na escala	Fármaco		p-valor
	Dexmedetomidina	Hidrato de cloral	
	n=17	n=17	
No início do EEG	3 (2 – 4)	2 (1 – 4)	0,075
Aos 10 minutos	4 (2 – 4)	3 (2 – 4)	0,003*
No final do EEG	3 (2 – 4)	2 (1 – 4)	0,009*

Mediana (mínimo – máximo). \*p<0,05 – teste de Wilcoxon pareado.

### 5.5.4 Duração do procedimento e tempo de despertar

A duração do procedimento variou entre 36 e 86 minutos (mediana = 58 minutos) com DEX e entre 32 e 160 minutos (mediana = 65 minutos) com HC,

com diferença estatisticamente significativa entre os dois fármacos ( $p=0,043$  – teste de Wilcoxon pareado). O tempo de despertar variou entre dois e 30 minutos (mediana = seis minutos) para a DEX e entre dois e 60 minutos (mediana = 10 minutos) para o HC, sem diferença estatística entre eles ( $p=0,356$  – teste de Wilcoxon pareado). Todos os pacientes foram liberados da unidade após 90 minutos de observação.

## 6 DISCUSSÃO

Sedação para eletroencefalografia permanece assunto controverso, porque a maioria dos fármacos anestésicos e sedativos tem alguma atividade sobre as ondas cerebrais. Também é desafiador pesquisar o assunto, devido à falta de padronização de métodos e ao grande número de potenciais variáveis, o que limita a comparação de resultados<sup>41</sup>. Além disso, as crianças são o principal grupo avaliado nos estudos publicados e, portanto, há pouca informação disponível sobre pacientes de outras faixas etárias. Tais dificuldades somam-se ao fato de que fatores intrínsecos, como características genótípicas, constituem um entre os de difícil controle quando se avaliam efeitos de fármacos sobre o EEG<sup>39</sup>. Portanto, para minimizar as interferências desses fatores intrínsecos, no presente estudo, optou-se por comparar grupos compostos pelos mesmos pacientes.

A despeito de pesquisas recentes sinalizando que a DEX representa uma boa alternativa para sedação durante EEG, o HC permanece sendo o sedativo mais frequentemente utilizado durante esse exame nos dias atuais<sup>10,13</sup>, motivo pelo qual é importante comparar os efeitos desses dois fármacos.

No que se refere à eficácia, verificou-se que a DEX sedou adequadamente a totalidade dos pacientes, enquanto a eficácia do HC limitou-se a 68% deles, configurando índice de falha de 32%. Este resultado está de acordo com a premissa de que sujeitos com alteração de comportamento são mais difíceis de serem sedados com HC<sup>1</sup> e com o índice de falha de 27% demonstrado em estudo prévio<sup>3</sup>. A maioria dos pacientes necessitou de doses mais altas de HC (75 mg/kg), próximas daquelas utilizadas em crianças com alterações neurológicas<sup>42</sup>, o que reafirma a limitação desse fármaco para sedação no grupo avaliado. Já a alta eficácia da DEX para sedação durante EEG em grupo similar de pacientes, incluindo crianças, foi sugerida por estudos retrospectivos prévios<sup>32,31</sup> e confirmada prospectivamente no grupo de adolescentes e adultos jovens ora avaliados. As doses endovenosas de DEX necessárias para manter sedação adequada com mínimos eventos adversos nos sujeitos avaliados ( $0,78 \pm 0,35$  µg/kg, seguida de  $0,56 \pm 0,89$  µg/kg/h) foram semelhantes às aquelas recomendadas para adultos ( $1$  µg/kg seguida de  $0,2$  a  $0,7$  µg /kg/h)<sup>27</sup> ou crianças submetidas a

exames não invasivos ( $0,92 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{kg}$  seguida de  $0,69 \pm 0,32 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )<sup>42</sup>, mas mais baixas do que aquelas utilizadas em crianças submetidas à EEG ( $2,1 \pm 0,8 \mu\text{g}/\text{kg}$  seguido de  $1,5 \pm 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )<sup>32</sup>, mesmo naquelas sem alterações neurológicas ( $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  seguido de  $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )<sup>7</sup>. Apesar da ótima eficácia da DEX é importante salientar que a necessidade de acesso venoso, embora não tenha gerado insucesso da técnica na amostra avaliada, certamente acrescenta uma dificuldade adicional. Portanto, vias não invasivas para administração da DEX, como a via transmucosa oral<sup>43</sup> ou intranasal<sup>44</sup> utilizadas com sucesso para fins de medição pré-anestésica, devem ser futuramente pesquisadas para sedação durante EEG.

Na avaliação das fases do sono, o número de sujeitos que atingiu a fase N3 foi significativamente maior com a DEX, o que está de acordo com os níveis mais profundos de sedação observados com esse fármaco. Nos exames realizados com DEX a maioria dos pacientes (58,8%) atingiu a fase N3 do sono, de forma semelhante aos achados de outra pesquisa<sup>33</sup>, que obteve incidência de 51,4%. Já nos exames realizados com HC a fase mais profunda observada na maioria dos pacientes foi a N2 (em 70,5% deles), o que se assemelha aos dados de outros autores, que verificaram essa incidência em 60%<sup>1</sup>.

Quando se realizou a análise visual do EEG focada na atividade de base, também não se acusou diferença estatisticamente significativa entre os dois fármacos avaliados. Ambos se comportaram de forma semelhante e nenhum deles desencadeou significativo aumento ou redução da atividade de base. No grupo pesquisado, a totalidade dos sujeitos apresentava história de convulsões. Assim sendo, aumento da atividade rápida foi vista em cinco exames (29,4%) de cada fármaco, quatro desses com concordância no mesmo sujeito. Já aumento da atividade lenta foi verificado em três exames com DEX (17,6%) e dois exames com HC (11,7%). De forma semelhante, em crianças candidatas à cirurgia de epilepsia, Mason *et al.*<sup>7</sup> informaram aumento da atividade rápida em 25% dos exames e aumento da atividade lenta em 12,5% durante sedação com DEX.

Na avaliação de variáveis quantitativas do EEG, optou-se neste estudo por selecionar período de fase N2 do sono, conforme método preconizado por outros autores<sup>6</sup>. Os resultados demonstraram que não houve diferença entre os fármacos no que se refere à amplitude, à duração e à densidade dos fusos. Em adultos saudáveis, a amplitude e a densidade dos fusos foram semelhantes na

comparação de DEX com sono natural, mas a duração dos fusos foi maior com DEX ( $1,11 \pm 0,14$  s)<sup>6</sup>. No presente estudo, a duração média do fuso foi semelhante a esse valor para ambos os fármacos ( $1,05 \pm 0,15$  s para DEX e  $1,07 \pm 0,12$  para HC), sugerindo que os dois sedativos aumentam a duração do fuso em comparação com o sono natural. Assim sendo, do ponto de vista desses parâmetros os fármacos também se comportaram de forma similar. Entretanto, nenhuma diferença na amplitude foi vista na comparação entre sono fisiológico, HC e hidroxizina<sup>13</sup> e na comparação entre sono fisiológico, DEX ou midazolam<sup>34</sup>, sugerindo que essa variável possa não ser muito adequada para comparar efeitos de diferentes fármacos.

Ao contrário, a potência absoluta é recomendada ser o *endpoint* de estudos em fármaco-EEG<sup>39</sup>. Apesar disso, existem poucas informações sobre a potência do EEG realizado sob sedação com os fármacos ora avaliados, principalmente na correlação por região cerebral. A potência total e por banda de frequência foi avaliada ao se comparar DEX com sono natural<sup>7</sup>. Os autores perceberam aumento da potência teta (16%), alfa (21%) e principalmente beta (40%) associada à DEX em comparação com o sono fisiológico. E afirmaram que tais alterações não interferiram de forma importante na análise visual do EEG e que o moderado aumento dessas potências imitou a fase N2 do sono natural. Já a comparação de potências do EEG sob sono fisiológico ou induzido pelo HC não foi encontrada em pesquisas prévias. No presente estudo, que comparou esses dois fármacos, a DEX promoveu maior potência nas bandas de frequências lentas (delta e teta), menor potência nas frequências rápidas (alfa e beta) e menor potência total, em relação ao HC. Com base nos achados desses dois estudos, pode-se inferir que, é provável que o HC, tanto quanto a DEX, promova moderado aumento das potências alfa e beta em relação ao sono natural. Na potência teta, o HC parece promover aumento mais discreto do que a DEX. Na potência delta, na qual DEX não interferiu<sup>7</sup>, HC parece promover discreta redução. Porém, a comparação dos efeitos desses fármacos, principalmente do HC, com o sono natural é futuramente necessário para confirmar tais inferências.

A menor potência beta relacionada à DEX foi o achado quantitativo mais relevante do presente estudo. Entretanto, ao comparar a frequência dominante na banda beta, de forma interessante não se detectou diferença entre os dois fármacos avaliados, sugerindo que as variações da potência nessa banda não

aceleraram ou desaceleraram o ritmo das ondas cerebrais. Por outro lado, a potência total, que foi demonstrada ser semelhante entre DEX e sono fisiológico<sup>7</sup>, foi significativamente menor com DEX em relação ao HC. Apesar de expressarem diferença estatística, tais alterações não comprometeram a atividade de base, não se mostrando então relevantes na amostra avaliada. Mas ainda assim, não se pode garantir que as expressivas variações observadas na potência, incluindo diferença de 4,5% na potência total, sejam definitivamente isentas significado clínico. Tais variações podem estar relacionadas sutis diferenças entre os fármacos, incluindo a profundidade da sedação, que foi diferente entre eles. Portanto, novas pesquisas se fazem necessárias para elucidar a repercussão das variações da potência na análise visual do EEG e no consequente controle clínico-eletroencefalográfico.

Quanto aos efeitos hemodinâmicos, redução da PAM e da FC, vista com ambos os sedativos, foi mais expressiva com DEX. Embora tais efeitos desse último fármaco tenham sido bem descritos, eles parecem não ser expressivos quando doses clínicas são utilizadas<sup>27,45</sup>. Dessa forma, diferença estatisticamente significativa foi observada apenas com a FC no momento do início do exame e a incidência de bradicardia não diferiu, assim como a variação da PA e a incidência hipotensão. Ainda que sem diferença estatisticamente significativa e sem comprometimento clínico relevante, a incidência de hipotensão (25%) e bradicardia (17,6%) com DEX foi considerável, sendo maior do que a relatada por outros autores em estudos incluindo crianças (14% de hipotensão e 4,7% de bradicardia)<sup>32</sup>, sugerindo que o primeiro grupo é mais suscetível a tais efeitos.

Os dados também confirmaram achados prévios de que a DEX interfere pouco nos parâmetros respiratórios<sup>45,46</sup>. Assim sendo, os eventos respiratórios foram mais frequentes com HC, sendo a obstrução de via aérea o único entre todos os eventos adversos que apresentou significância estatística. Apesar de ter incidido em quase metade dos sujeitos desse grupo, tal ocorrência não comprometeu a oxigenação na mesma proporção, relevando, assim, a sua importância clínica. Dessa forma, dessaturação incidiu em 17,6% com HC e, embora esse índice seja cerca de duas vezes mais alto do que o relatado por outros autores<sup>17,18</sup>, ele pode ser justificado pela existência de comorbidades e alterações anatômicas no grupo avaliado.

De forma semelhante, vômitos ocorreram em 11,8% dos pacientes durante sedação com HC, enquanto 6% foram referidos por outros autores<sup>17</sup>. As mais altas doses de HC necessárias em pacientes com alterações neurológicas crônicas e os maiores volumes de medicamento ingerido podem estar relacionados à maior incidência dessa complicação.

Durante os exames realizados com DEX os pacientes mantiveram níveis mais profundos de sedação, o que pode estar relacionado às diferenças farmacocinéticas, incluindo a facilidade de titulação da dose, característica peculiar aos fármacos disponíveis para infusão contínua<sup>43</sup>. Apesar da sedação mais profunda, não foram registrados aumento da incidência de eventos adversos ou sedação prolongada com DEX. A profundidade da sedação também não afetou o tempo de despertar dos pacientes, que foi similar entre os fármacos.

O presente estudo tem suas limitações e certamente a principal delas refere-se à falta de um grupo-controle composto de exames realizados com os mesmos pacientes sob sono natural, o que não foi tecnicamente possível por falta de cooperação deles. Além disso, a comparação com pesquisas realizadas em crianças pode ter comprometido a interpretação dos resultados, bem como a possibilidade de a amostra ter sido insuficiente para a comparação de algumas variáveis.

## 7 CONCLUSÕES

- a) O padrão do EEG realizado com DEX ou HC foi similar quanto à atividade de base. A fase N3 do sono foi a mais profunda observada nos EEGs, sendo mais frequentemente atingida durante a sedação com DEX. O padrão também foi similar quanto à amplitude, duração e densidade dos fusos do sono, mas mostrou diferenças na comparação dos valores da potência e frequência dominante.
- b) O HC apresentou eficácia limitada como sedativo durante eletroencefalografia, enquanto a DEX apresentou máxima eficácia na população avaliada.
- c) Redução da PA e da FC foram os efeitos hemodinâmicos observados durante sedação para eletroencefalografia com DEX ou HC. Os valores da PAM não diferiram entre um ou outro sedativo em nenhum dos momentos avaliados, enquanto a FC foi significativamente mais baixa com DEX, no início do exame.
- d) Os eventos adversos detectados durante sedação para eletroencefalografia com DEX foram hipotensão, bradicardia, obstrução de via aérea alta e movimentação espontânea. Durante sedação com HC detectou-se obstrução de via aérea alta, dessaturação, movimentação espontânea e vômitos. Entre todos esses efeitos apenas a obstrução da via aérea alta mostrou incidência estatisticamente diferente, sendo mais frequente com HC.
- e) A mediana da duração do procedimento de eletroencefalografia realizado sob sedação foi menor com DEX do que com HC, enquanto a mediana do tempo de despertar dos pacientes foi similar entre esses dois fármacos.

## REFERÊNCIAS

1. Jan M, Aquino M. The use of chloral hydrate in pediatric electroencephalography. *Neurosciences*. 2001; 6(2):99-102.
2. Thoresen M, Henriksen O, Wannag E, Laegreid L. Does a sedative dose of chloral hydrate modify the EEG of children with epilepsy? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997; 102(2):152-7.
3. Rumm PD, Takao RT, Fox DJ, Atkinson SW. Efficacy of sedation of children with chloral hydrate. *South Med J*. 1990; 83(9):1040-3.
4. Modica PA, Tempelhoff R, White PF. Pro-and anticonvulsant effects of anesthetics (Part II). *Anesth Analg*. 1990; 70(4):433-44.
5. Wang B, Bai Q, Jiao X, Wang E, White PF. Effect of sedative and hypnotic doses of propofol on the EEG activity of patients with or without a history of seizure disorders. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1997; 9(4):335-40.
6. Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, Särkelä M, Saastamoinen A, Snapir A, *et al*. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52(2):289-94.
7. Mason KP, O'Mahony E, Zurakowski D, Libenson MH. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Paediatr Anaesth*. 2009; 19(12):1175-83.
8. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO. Stages of Sleep. *In: Associates S (editors). Neuroscience*. 2. edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10996/>
9. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, *et al*. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3(2):121-31.
10. Britton JW, Kosa SC. The clinical value of chloral hydrate in the routine electroencephalogram. *Epilepsy Res*. 2010; 88(2-3):215-20.
11. Ellingson RJ, Houfek EE. Seconal and chloral hydrate as sedatives in clinical electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1952; 4(1):93-6.
12. Razieh F, Sharam J, Motahhareh G, Sedighah AK, Mohammad-Hosein J. Efficacy of Chloral hydrate and promethazine for sedation during electroencephalography in children; a randomised clinical trial. *Iran J Pediatr*. 2013; 23(1):27-31.

13. Bektas O, Arica B, Teber S, Yilmaz A, Zeybek H, Kaymak S, *et al.* Chloral hydrate and/or hydroxyzine for sedation in pediatric EEG recording. *Brain Dev.* 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2013.03.002>
14. Pilge S, Jordan D, Kochs EF, Schneider G. Sevoflurane-induced epileptiform electroencephalographic activity and generalized tonic-clonic seizures in a volunteer study. *Anesthesiology.* 2012; 110(2):447.
15. Butler TC. The introduction of chloral hydrate into medical practice. *Bull Hist Med.* 1970; 44(2):168-72.
16. Gaullard J, Cheref S, Vacherontrystram MN, Martin JC. Chloral hydrate: a hypnotic best forgotten?. *Encephale.* 2002; 28(3 Pt 1):200-4.
17. Napoli KL, Ingall CG, Martin GR. Safety and efficacy of chloral hydrate sedation in children undergoing echocardiography. *J Pediatr.* 1996; 129(2):287-91.
18. Vade A, Sukhani R, Dolenga M, Habisohn-Schuck C. Chloral hydrate sedation of children undergoing CT and MR imaging: safety as judged by American Academy of Pediatrics guidelines. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165(4):905-9.
19. Graham SR, Day RO, Lee R, Fulde GW. Overdose with chloral hydrate: a pharmacological and therapeutic review. *Med J Aust.* 1988; 149(11-12):686-8.
20. Gaulier JM, Merle G, Lacassie E, Courtiade B, Haglund P, Marquet P, *et al.* Fatal intoxications with chloral hydrate. *J Forensic Sci.* 2001; 46(6):1507-9.
21. Non-Anesthesiologists ASoATFoSaAb. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2002; 96(4):1004-17.
22. Powell TG, Rosenbloom L. The use of chloral hydrate for refractory childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 1983; 25(4):524-6.
23. Lampl Y, Eshel Y, Gilad R, Sarova-Pinchas I. Chloral hydrate in intractable status epilepticus. *Ann Emerg Med.* 1990; 19(6):674-6.
24. Hakeem VF, Wallace SJ. EEG monitoring of therapy for neonatal seizures. *Dev Med Child Neurol.* 1990; 32(10):858-64.
25. Castro CB, Chisté MA, Vizioli JF, Córdova NM, Ohlweiler L, Lago IS, *et al.* Comparison between the EEG of natural sleep and the induced by chloral hydrate in relation to paroxysmal changes and baseline rhythm. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994; 52(3):326-9.
26. Karol M, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2000; 14(2):261-9.

27. Buck ML. Dexmedetomidine use in pediatric intensive care and procedural sedation. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010; 15(1):17-29.
28. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003; 98(2):428-36.
29. Phan H, Nahata MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. *Paediatr Drugs.* 2008; 10(1):49-69.
30. Maksimow A, Snapir A, Särkelä M, Kentala E, Koskenvuo J, Posti J, *et al.* Assessing the depth of dexmedetomidine-induced sedation with electroencephalogram (EEG)-based spectral entropy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51(1):22-30.
31. Lubisch N, Roskos R, Berkenbosch JW. Dexmedetomidine for procedural sedation in children with autism and other behavior disorders. *Pediatr Neurol.* 2009; 41(2):88-94.
32. Ray T, Tobias JD. Dexmedetomidine for sedation during electroencephalographic analysis in children with autism, pervasive developmental disorders, and seizure disorders. *J Clin Anesth.* 2008; 20(5):364-8.
33. Mason KP, Lubisch N, Robinson F, Roskos R, Epstein MA. Intramuscular dexmedetomidine: an effective route of sedation preserves background activity for pediatric electroencephalograms. *J Pediatr.* 2012; 161(5):927-32.
34. Aksu R, Kumandas S, Akin A, Bicer C, Gümüş H, Güler G, *et al.* The comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam sedation on electroencephalography in pediatric patients with febrile convulsion. *Paediatr Anaesth.* 2011; 21(4):373-8.
35. Mirski MA, Rossell LA, McPherson RW, Traystman RJ. Dexmedetomidine decreases seizure threshold in a rat model of experimental generalized epilepsy. *Anesthesiology.* 1994; 81(6):1422-8.
36. Whittington RA, Virag L, Vulliemoz Y, Cooper TB, Morishima HO. Dexmedetomidine increases the cocaine seizure threshold in rats. *Anesthesiology.* 2002; 97(3):693-700.
37. Tanaka K, Oda Y, Funao T, Takahashi R, Hamaoka N, Asada A. Dexmedetomidine decreases the convulsive potency of bupivacaine and levobupivacaine in rats: involvement of alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor for controlling convulsions. *Anesth Analg.* 2005; 100(3):687-96, table of contents.
38. Society ACN. Guideline 5: Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23(2):107-10.

39. Jobert M, Wilson FJ, Roth T, Ruigt GS, Anderer P, Drinkenburg WH, *et al.* Guidelines for the recording and evaluation of pharmaco-sleep studies in man: the International Pharmaco-EEG Society (IPEG). *Neuropsychobiology*. 2013; 67(3):127-67.
40. Gasser T, Bächer P, Möcks J. Transformations towards the normal distribution of broad band spectral parameters of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982; 53(1):119-24.
41. Pivik RT, Broughton RJ, Coppola R, Davidson RJ, Fox N, Nuwer MR. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*. 1993; 30(6):547-58.
42. Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(4):435-9; quiz 40.
43. Schimidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, Bertacchi MF, Simões CM, Auler JO Jr. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Paediatr Anaesth*. 2007; 17(7):667-74.
44. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yuen MK. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blind randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2008; 106(6): 1715-21.
45. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001; 14(1):13-21.
44. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, *et al.* Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004; 101(5):1066-76.

## ANEXOS E APÊNDICES

### ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética



**Registro CEP: 106/2009** (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Belo Horizonte, 01 de dezembro de 2009.

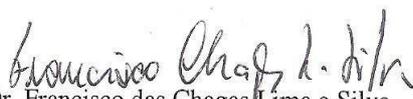
**Pesquisadora Responsável:** Magda Lourenço Fernandes

#### Parecer:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, em reunião do dia 27 de novembro de 2009 analisou e **APROVOU** o protocolo de pesquisa. **"Sedação com dexmedetomidna para realização de eletrocefalografia (ECG) em pacientes com disfunções neurológicas crônicas."**

#### OBS.:

Após o início da pesquisa, o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP relatórios semestrais e finais,

  
Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva  
Coordenador do CEP

**ANEXO B - Emenda ao parecer do Comitê de Ética****COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

**Registro CEP: 106/2009** (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Belo Horizonte, 06 de junho de 2012.

Ilma. Sra.  
Dra. Magda Lourenço Fernandes  
Investigador Principal

**Referência:** “Sedação para eletroencefalografia (EEG) em pacientes com disfunções neurológicas crônicas.”

**Assunto:** Emenda ao projeto original.

A proposta inicial aprovada previa a sedação de pacientes com dexmedetomidina (DEX) para realização de eletroencefalografia. A emenda atual propõe comparação desta substância com hidrato de coral (HC), atual fármaco de escolha para sedação pré-encefalografia, visando portanto comparar os dois medicamentos nos mesmos pacientes, em momentos distinto.

**Comentários:**

A inclusão do procedimento de comparação visa aprimorar a metodologia do estudo e não altera os fundamentos teóricos apresentados no projeto original aprovado nem implica em aspectos de ordem ética.

**Parecer:**

Aprovado

Atenciosamente,

Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva  
Coordenador do CEP

## **APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)**

1 – Título do projeto: “Sedação para eletroencefalografia em pacientes com alterações neurológicas crônicas: estudo comparativo entre hidrato de cloral e dexmedetomidina”.

2 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar e comparar os efeitos do hidrato de cloral e da dexmedetomidina para sedação durante exame de eletroencefalograma (EEG) em pacientes portadores de alterações neurológicas crônicas, buscando definir qual deles produz menos interferências no exame e melhor sedação.

3 – Procedimentos que serão realizados: os pacientes se submeterão a dois exames em datas distintas durante o seguimento clínico, sendo um com dexmedetomidina, administrada através de uma veia periférica, e outro com hidrato de cloral, administrado por via oral. O primeiro sedativo a ser usado será definido em sorteio. Ambos os sedativos já foram utilizados para induzir sono durante EEG em pacientes não cooperativos.

4 – A sedação será administrada por médico anestesiológico e com o suporte e aparelhos adequados para garantir a segurança do paciente, em termos de respiração, pressão arterial e frequência cardíaca. Os exames serão posteriormente avaliados por um neurologista.

5 – Podem ocorrer efeitos indesejáveis com a medicação utilizada, como redução da frequência cardíaca e da pressão arterial, sonolência excessiva, roncocal e vômitos. Os riscos mais altos são de parada cardíaca e depressão da respiração, porém, nas baixas doses em que serão utilizadas, essas complicações são muito raras.

6 – O benefício maior para o participante é permitir a realização do EEG, sem prejudicar o resultado desse exame, porém, como se trata de estudo experimental, somente no final do estudo poderemos afirmar a presença desse benefício.

7 – O procedimento alternativo a essa técnica é a realização dos exames somente sob sedação com hidrato de cloral, porém em pacientes com alterações neurológicas crônicas ela pode não ser eficaz.

8 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os pesquisadores responsáveis pelo estudo são Dr<sup>a</sup>. Magda Lourenço Fernandes e Dr. Renato Santiago Gomez. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com os pesquisadores ou com o Comitê de Ética da Santa Casa de Belo Horizonte, cujo endereço e telefones se encontram no final deste.

9 - 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.

10 – As informações obtidas são confidenciais e serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação do paciente.

11 – Você tem direito a conhecer os resultados parciais da pesquisa a qualquer momento que seja do seu interesse.

12 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira

relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

13 – Em caso de dano pessoal diretamente causado pelo procedimento proposto neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

14 - Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Sedação para eletroencefalografia em pacientes com alterações neurológicas crônicas: estudo prospectivo, randomizado, encoberto, comparativo entre hidrato de cloral e dexmedetomidina”.

Eu discuti com o Dr. \_\_\_\_\_ sobre a minha decisão em participar deste 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 e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou no meu atendimento neste serviço.

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante / representante legal

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 projeto

Data \_\_\_\_/ \_\_\_\_/ \_\_\_\_\_

Santa Casa de BH- Av. Francisco Sales, 1.111- Santa Efigênia – BH. Fone-3238-8838  
Pesquisadores: Renato Santiago Gómez: (31) 8471-4969 e Magda L. Fernandes: (31) 9227-7211

## APÊNDICE B - TABELA 12

TABELA 12 - Comparativo do Log10 das potências absolutas das regiões frontal e parieto-occipital conforme a banda de frequência de eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Região cerebral	Banda de Frequência	Fármacos		p-valor
		Dexmedetomidina n=14	Hidrato de Cloral n=14	
Frontal esquerda	Delta (a)	2,40 ± 0,43	2,33 ± 0,41	0,408
	Teta (b)	2,31 (1,32 a 3,37)	1,73 (1,37 a 3,09)	0,056
	Alfa (a)	1,95 ± 0,48	1,90 ± 0,48	0,721
	Beta 1 (a)	1,80 ± 0,48	1,78 ± 0,41	0,743
	Beta 2 (a)	1,51 ± 0,33	1,78 ± 0,28	0,004*
Frontal direita	Delta (a)	2,41 ± 0,47	2,35 ± 0,44	0,508
	Teta (a)	1,97 ± 0,47	1,96 ± 0,48	0,970
	Alfa (b)	1,72 (1,05 a 3,12)	1,75 (1,25 a 2,89)	0,140
	Beta 1 (a)	1,48 ± 0,38	1,84 ± 0,33	0,001*
	Beta 2 (a)	1,39 ± 0,27	1,79 ± 0,27	0,000*
Parieto-occipital esquerda	Delta (b)	2,33 (2,05 a 3,31)	2,27 (1,55 a 3,13)	0,470
	Teta (a)	2,12 ± 0,39	1,95 ± 0,41	0,038*
	Alfa (a)	1,84 ± 0,39	1,82 ± 0,35	0,867
	Beta 1 (a)	1,59 ± 0,28	1,73 ± 0,31	0,064
	Beta 2 (a)	1,50 ± 0,22	1,77 ± 0,24	0,002*
Parieto-occipital direita	Delta (b)	2,26 (2,00 a 3,31)	2,34 (1,71 a 3,20)	0,005*
	Teta (a)	2,11 ± 0,39	2,01 ± 0,42	0,126
	Alfa (a)	1,85 ± 0,41	1,88 ± 0,33	0,610
	Beta 1 (a)	1,58 ± 0,36	1,79 ± 0,26	0,008*
	Beta 2 (a)	1,53 ± 0,25	1,81 ± 0,59	0,001*

Potência em  $\mu V^2$ . Normalidade dos dados pelo teste Shpiro-Wilk. \* $p < 0,05$

(a) – Dados com distribuição normal, apresentados em média ± DP, p=valor pelo teste t de Student pareado.

(b) – Dados sem distribuição normal, apresentados em mediana (mínimo-máximo), p=valor pelo teste de Wilcoxon pareado.

### APÊNDICE C – TABELA 13

TABELA 13 - Comparativo do Log10 das potências absolutas das regiões temporal e sagital conforme a banda de frequência em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Região cerebral	Banda de Frequência	Fármacos		p-valor
		Dexmedetomidina n=14	Hidrato de Cloral n=14	
Temporal esquerda	Delta (b)	2,19 (2,01 – 3,06)	2,19 (1,72 – 3,11)	0,272
	Teta (b)	1,93 (1,6 – 2,88)	1,81 (1,46 – 3,06)	0,433
	Alfa (a)	1,72 ± 0,34	1,76 ± 0,45	0,704
	Beta 1 (a)	1,50 ± 0,24	1,74 ± 0,36	0,007*
	Beta 2 (a)	1,46 ± 0,20	1,78 ± 0,26	0,001*
Temporal direita	Delta (b)	2,27 (2,07 – 3,11)	2,30 (1,67 – 3,14)	0,730
	Teta (a)	2,03 ± 0,38	1,94 ± 0,42	0,200
	Alfa (b)	1,66 (1,34 – 2,88)	1,75 (1,20 – 3,08)	0,064
	Beta 1 (b)	1,46 (1,18 – 2,52)	1,74 (1,26 – 3,08)	0,005*
	Beta 2 (b)	1,45 (1,16 – 2,06)	1,75 (1,33 – 2,62)	0,002*
Sagital anterior	Delta (a)	2,06 ± 0,55	2,04 ± 0,47	0,780
	Teta (a)	1,73 ± 0,50	1,69 ± 0,44	0,655
	Alfa (a)	1,48 ± 0,51	1,69 ± 0,49	0,083
	Beta 1 (a)	1,23 ± 0,37	1,58 ± 0,42	0,008*
	Beta 2 (a)	1,11 ± 0,24	1,52 ± 0,27	0,000*
Sagital central	Delta (a)	2,35 ± 0,45	2,31 ± 0,47	0,711
	Teta (a)	2,00 ± 0,42	1,89 ± 0,48	0,375
	Alfa (a)	1,78 ± 0,43	1,88 ± 0,46	0,069
	Beta 1 (a)	1,48 ± 0,33	1,78 ± 0,42	0,009*
	Beta 2 (b)	1,29 (0,69 – 1,83)	1,76 (1,23 – 2,45)	0,002*
Sagital posterior	Delta (b)	1,74 (1,53 – 2,96)	1,82 (1,08 – 2,72)	0,245
	Teta (a)	1,67 ± 0,39	1,45 ± 0,49	0,024*
	Alfa (a)	1,39 ± 0,39	1,38 ± 0,48	0,889
	Beta 1 (a)	1,13 ± 0,28	1,29 ± 0,44	0,068
	Beta 2 (b)	0,98 (0,81 – 1,54)	1,35 (0,80 – 2,06)	0,009*

Potência em  $\mu V^2$ . Normalidade dos dados pelo teste Shpiro-Wilk. \* $p < 0,05$

(a) – Dados com distribuição normal, apresentados em média ± DP, p=valor pelo Teste t de Student pareado.

(b) – Dados sem distribuição normal, apresentados em mediana (mínimo-máximo), p=valor pelo teste de Wilcoxon pareado.

## APÊNDICE D – TABELA 14

TABELA 14 - Comparativo do Logit das potências relativas das regiões frontal e parieto-occipital conforme a banda de frequência em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Região cerebral	Banda de Frequência	Fármacos		p-valor
		Dexmedetomidina n=14	Hidrato de cloral n=14	
Frontal esquerda	Delta (a)	0,06 ± 0,22	-0,14 ± 0,17	0,005*
	Teta (b)	-0,62 ± 0,16	-0,74 ± 0,13	0,008*
	Alfa (a)	-0,95 ± 0,43	-0,82 ± 0,23	0,149
	Beta 1 (a)	-1,16 ± 0,19	-0,90 ± 0,17	0,001*
	Beta 2 (a)	1,51 ± 0,33	-0,83 ± 0,30	0,007*
Frontal direita	Delta (b)	-0,06 (-1,41 – 0,73)	-0,17 (-0,62 – 0,09)	0,158
	Teta (a)	-0,57 ± 0,19	-0,73 ± 0,18	0,007*
	Alfa (a)	-0,89 ± 0,32	-0,76 ± 0,24	0,128
	Beta 1 (a)	-1,18 ± 0,27	-0,86 ± 0,26	0,001*
	Beta 2 (b)	-1,14 (-1,95 – -0,92)	-0,88 (-1,61 – -0,49)	0,041*
Parieto-occipital esquerda	Delta (b)	2,33 (2,05 – 3,31)	2,27 (1,55 – 3,13)	0,140
	Teta (b)	-0,56 (-0,91 – -0,21)	-0,71 (-1,92 – -0,34)	0,016*
	Alfa (a)	-0,8 ± 0,32	-0,79 ± 0,24	0,130
	Beta 1 (a)	-1,18 ± 0,28	-0,87 ± 0,29	0,001*
	Beta 2 (b)	-1,14 (-1,95 – -0,92)	-0,80 (-1,63 – -0,49)	0,011*
Parieto-occipital direita	Delta (b)	-0,10 (-0,30 – 0,75)	-0,13 (-0,74 – 0,37)	0,030*
	Teta (a)	-0,51 ± 0,18	-0,69 ± 0,10	0,001*
	Alfa (a)	-0,86 ± 0,31	-0,80 ± 0,273	0,378
	Beta 1 (a)	-1,15 ± 0,28	-0,89 ± 0,25	0,001*
	Beta 2 (b)	-1,08 (-1,95 – -0,88)	-0,82 (-1,69 – -0,47)	0,030*

Potência em  $\mu V^2$ . Normalidade dos dados pelo teste Shpiro-Wilk. \*p<0,05.

(a) – Dados com distribuição normal, apresentados em média ± DP, p=valor pelo teste t de Student pareado.

(b) – Dados sem distribuição normal, apresentados em mediana (mínimo-máximo), p=valor pelo teste de Wilcoxon pareado.

## APÊNDICE E – TABELA 15

TABELA 15 - Comparativo do Logit das potências relativas das regiões temporal e sagital conforme a banda de frequência em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Área cerebral	Banda de Frequência	Fármacos		p-valor
		Dexmedetomidina n=14	Hidrato de cloral n=14	
Temporal esquerda	Delta (a)	0,35 ± 0,21	-1,87 ± 0,21	0,004*
	Teta (b)	-0,63 (-0,93 – -0,28)	-0,68 (-0,89 – -0,38)	0,056
	Alfa (a)	-0,91 ± 0,22	-0,77 ± 0,22	0,010*
	Beta 1 (a)	-1,15 ± 0,21	-0,87 ± 0,21	0,001*
	Beta 2 (a)	-1,17 ± 0,31	-0,83 ± 0,23	0,009*
Temporal direita	Delta (b)	-0,02 (-0,26 – 0,60)	-0,19 (-0,63 – 0,28)	0,022
	Teta (a)	-0,51 (-0,82 – 1,38)	-0,73 (-0,96 – -0,46)	0,004*
	Alfa (a)	-0,88 ± 0,23	-0,77 ± 0,22	0,049*
	Beta 1 (a)	-1,13 ± 0,25	-0,83 ± 0,24	0,000*
	Beta 2 (b)	-1,08 (-1,74 – 1,28)	-0,85 (-1,65 – -0,53)	0,074
Sagital anterior	Delta (b)	-0,07 (-0,29 – 0,73)	-0,26 (-0,81 – 0,25)	0,004*
	Teta (a)	-0,54 ± 0,17	-0,72 ± 0,20	0,018*
	Alfa (a)	-0,84 ± 0,26	-0,73 ± 0,24	0,135
	Beta 1 (b)	-1,06 (-1,88 – -0,72)	-0,90 (-1,12 – -0,15)	0,004*
	Beta 2 (a)	-1,24 ± 0,40	-0,90 ± 0,36	0,023*
Sagital central	Delta (b)	-0,03 (-0,30 – 0,84)	-0,17 (-0,76 – 0,51)	0,013*
	Teta (a)	-0,54 ± 0,19	-0,68 ± 0,12	0,008*
	Alfa (a)	-0,93 (-1,69 – -0,53)	-0,78 (-1,28 – -0,36)	0,075
	Beta 1 (b)	-1,06 (-1,95 – -0,38)	-0,92 (-1,44 – -0,21)	0,002*
	Beta 2 (b)	-1,17 (-2,15 – -0,93)	-0,83 (-1,79 – -0,49)	0,011*
Sagital posterior	Delta (b)	-0,13 (-0,39 – 0,82)	-0,11 (-0,76 – 0,41)	0,331
	Teta (a)	-0,55 ± 0,19	-0,74 ± 0,14	0,001*
	Alfa (a)	-0,89 ± 0,35	-0,82 ± 0,27	0,320
	Beta 1 (a)	-1,19 ± 0,31	-0,92 ± 0,25	0,004*
	Beta 2 (b)	-1,09 (-2,04 – -0,86)	-0,73 (-1,67 – -0,41)	0,011*

Potência em  $\mu V^2$ . Normalidade dos dados pelo teste Shapiro-Wilk. \*p<0,05.

(a) – Dados com distribuição normal, apresentados em média ± DP, p=valor pelo teste t de Student pareado.

(b) – Dados sem distribuição normal, apresentados em mediana (mínimo-máximo), p=valor pelo teste de Wilcoxon pareado.

## APÊNDICE F – TABELA 16

TABELA 16 - Comparativo das frequências das diversas bandas nas regiões frontal e parieto-occipital em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Região cerebral	Banda de Frequência	Fármacos		p-valor
		Dexmedetomidina (n=14)	Hidrato de cloral (n=14)	
Frontal esquerda	Delta	1 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,107
	Teta	5 (5 – 7)	4 (4 – 7)	0,493
	Alfa	8 (8 – 12)	9,5 (8 – 12)	0,093
	Beta 1	13 (13 – 16)	14 (13 – 17)	0,095
	Beta 2	19 (19 – 26)	19 (19 – 28)	0,093
Frontal direita	Delta	1 (1 – 3)	1 (1 – 3)	0,257
	Teta	4 (4 – 7)	4 (4 – 7)	1,000
	Alfa	8 (8 – 12)	8 (6 – 12)	0,724
	Beta 1	13 (13 – 17)	13 (13 – 16)	0,943
	Beta 2	20 (19 – 26)	19,5 (19 – 26)	0,858
Parieto-occipital esquerda	Delta	1 (1 – 3)	1,5 (1 – 3)	0,429
	Teta	4 (4 – 7)	4 (4 – 7)	0,066
	Alfa	8 (8 – 12)	8 (8 – 12)	0,048*
	Beta 1	13 (13 – 16)	14 (13 – 16)	0,887
	Beta 2	20 (19 – 26)	19 (19 – 28)	1,000
Parieto-occipital direita	Delta	1 (1 – 3)	1,5 (1 – 3)	0,720
	Teta	4 (4 – 7)	4 (4 – 7)	0,414
	Alfa	8 (5 – 9)	8 (8 – 12)	0,039*
	Beta 1	14 (13 – 15)	14 (13 – 15)	0,792
	Beta 2	20 (19 – 25)	19,5 (19 – 28)	0,188

Frequência em Hz. Dados sem distribuição normal (teste Shapiro-Wilk), apresentados em mediana (mínimo-máximo). \*p<0,05 teste de Wilcoxon pareado.

## APÊNDICE G – TABELA 17

TABELA 17 - Comparativo das frequências das diversas bandas nas regiões temporal e sagital em eletroencefalogramas realizados sob sedação com dexmedetomidina ou hidrato de cloral

Região cerebral	Banda de Frequência	Fármacos		p-valor
		Dexmedetomidina (n=14)	Hidrato de cloral (n=14)	
Temporal esquerda	Delta	1 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,405
	Teta	4 (4 – 7)	4 (3 – 7)	0,273
	Alfa	8 (8 – 12)	9 (8 – 12)	0,085
	Beta 1	13 (13 – 16)	14 (15 – 18)	0,655
	Beta 2	20 (19 – 26)	20 (9 – 28)	0,720
Temporal direita	Delta	1 (1 – 3)	2 (1 – 2)	0,739
	Teta	4 (4 – 7)	4 (4 – 5)	0,458
	Alfa	8 (8 – 12)	8 (8 – 12)	0,549
	Beta 1	13 (13 – 16)	13 (13 – 17)	0,534
	Beta 2	20 (18 – 25)	19,5 (18 – 28)	0,721
Sagital anterior	Delta	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,429
	Teta	4 (4 – 7)	4 (4 – 7)	0,102
	Alfa	8 (8 – 12)	9,5 (8 – 12)	0,126
	Beta 1	14 (13 – 17)	13,5 (13 – 18)	0,506
	Beta 2	19 (19 – 31)	19,5 (19 – 26)	0,205
Sagital central	Delta	1 (1 – 3)	1 (1 – 2)	0,655
	Teta	4 (4 – 7)	4 (4 – 7)	0,783
	Alfa	8 (8 – 11)	9 (8 – 12)	0,076
	Beta 1	13 (13 – 15)	13 (13 – 15)	0,058
	Beta 2	20 (19 – 31)	19,5 (19 – 26)	0,091
Sagital posterior	Delta	1 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,317
	Teta	4 (4 – 7)	4 (4 – 7)	0,705
	Alfa	8 (8 – 12)	8,5 (8 – 12)	0,031*
	Beta 1	13 (13 – 15)	13 (13 – 15)	0,792
	Beta 2	20 (19 – 26)	19,5 (12 – 32)	0,526

Frequência em Hz. Dados sem distribuição normal (teste Shapiro-Wilk), apresentados em mediana (mínimo-máximo). \*p<0,05 teste de Wilcoxon pareado.

	<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</b> PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA	
---	---	---

## ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA MAGDA LOURENÇO FERNANDES

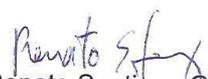
Realizou-se, no dia 28 de novembro de 2013, às 14:00 horas, Sala 526, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *Sedação para Eletroencefalografia com Dexmedetomidina ou Hidrato de Cloral: Estudo Comparativo do Padrão do Eletroencefalograma e dos Efeitos Clínicos*, apresentada por MAGDA LOURENÇO FERNANDES, número de registro 2010654255, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Renato Santiago Gomez - Orientador (UFMG), Prof(a). Vivian Resende (UFMG), Prof(a). Tulio Pinho Navarro (UFMG), Prof(a). Maria Angêla Tardelli (UNIFESP), Prof(a). Regina Maria França Fernandes (USP/RP).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

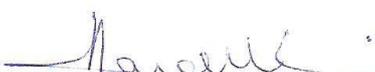
Reprovada

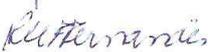
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 28 de novembro de 2013.

  
Prof(a). Renato Santiago Gomez (Doutor)

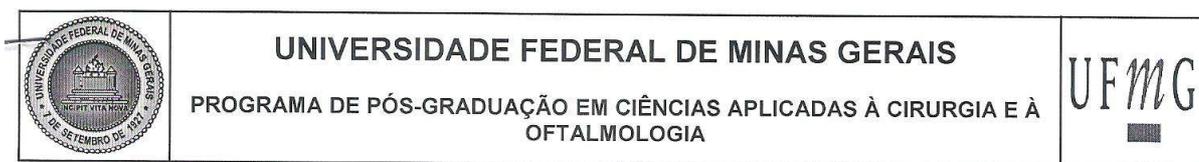
  
Prof(a). Vivian Resende (Doutor)

  
Prof(a). Tulio Pinho Navarro (Doutor)

  
Prof(a). Maria Angêla Tardelli (Doutora)

  
Prof(a). Regina Maria França Fernandes (Doutora)

  
CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Sedação para Eletroencefalografia com Dexmedetomidina ou Hidrato de Cloral:  
Estudo Comparativo do Padrão do Eletroencefalograma e dos Efeitos Clínicos**

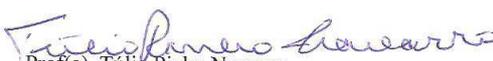
### MAGDA LOURENÇO FERNANDES

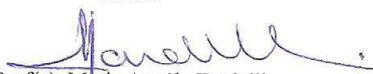
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração ANATOMOFISIOPATOGENIA CIRÚRGICA,

Aprovada em 28 de novembro de 2013, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Renato Santiago Gomez - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Vivian Resende  
UFMG

  
Prof(a). Túlio Pinho Navarro  
UFMG

  
Prof(a). Maria Angéla Tardelli  
UNIFESP

  
Prof(a). Regina Maria França Fernandes  
USP/RP

Belo Horizonte, 28 de novembro de 2013.