

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Medicina Intensiva Pediátrica**

**KELLY CRISTINE KIATKOSKI**

**COMPARAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE SEDAÇÃO, ANALGESIA E ABSTI-  
NÊNCIA NO NEUROBLASTOMA E OUTRAS NEOPLASIAS SÓLIDAS EM PACI-  
ENTES INTERNADOS NO CTIP DO INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA)**

**Rio de Janeiro**

**2018**

**KELLY CRISTINE KIATKOSKI**

**Comparação entre os níveis de sedação, analgesia e abstinência no neuroblastoma e outras neoplasias sólidas em pacientes internados no ctip do instituto nacional do câncer (INCA).**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do programa de Medicina Intensiva Pediátrica

Orientador: Dr. Bruno Espirito Santo  
de Araújo

Rio de Janeiro  
2018

**KELLY CRISTINE KIATKOSKI**

**Comparação entre os níveis de sedação, analgesia e abstinência no neuroblastoma e outras neoplasias sólidas em pacientes internados no CTIP do Instituto Nacional do Câncer (INCA).**

Avaliado e Aprovado por:

Dr. Bruno Espírito Santo de Araújo – orientador

Ass. \_\_\_\_\_

Dra. Sandra Helena dos Santos Victal - avaliadora

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Rio de Janeiro

2018

## **AGRADECIMENTOS:**

Deus esteve ao meu lado e me deu força, ânimo e crença para não desistir e continuar lutando por este meu sonho e objetivo de vida. A Ele eu devo minha gratidão.

A esta instituição tão única em sua essência, eu agradeço pelo ambiente propício à evolução e crescimento, bem como a todas as pessoas que a tornam assim tão especial para quem a conhece.

Ao longo de todo meu percurso eu tive o privilégio de trabalhar de perto com os melhores profissionais, educadores e orientadores. Sem eles não seria possível estar aqui hoje de coração repleto de orgulho. Toda minha admiração em especial a Dra Sandra Helena que se tornou um exemplo de força e determinação à toda a equipe. Aos meus guias Dr. Bruno Araújo e Dra. Márcia Bonfadini pela paciência e dedicação durante o ensino.

À minha família e ao meu companheiro para vida deixo uma palavra gigante de agradecimento. Hoje sou uma pessoa realizada e feliz porque não estive só nesta longa caminhada. Vocês foram meu apoio quando nada parecia possível. A vocês, meu imenso amor e reconhecimento.

A quem não mencionei, mas esteve junto eu prometo reconhecer essa proximidade, ajuda e incentivo todos os dias da minha vida.

## RESUMO

KIATKOSKI, Kelly Cristine. **Comparação entre os níveis de sedação, analgesia e abstinência entre neuroblastoma e outras neoplasias sólidas em pacientes internados no CTIP do Instituto Nacional do Câncer (INCA).**

Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

**Introdução:** Neuroblastoma é o tumor extracraniano sólido mais comum na infância acometendo principalmente crianças abaixo de 10 anos, com idade ao diagnóstico de 19 meses<sup>1</sup>. É responsável por 12% das mortes associadas ao câncer em crianças com menos de 15 anos de idade<sup>3</sup>. Tem localização primária no abdômen (massa adrenal corresponde a cerca de 40% dos casos), tórax, cervical ou em gânglios simpáticos pélvicos<sup>1,3</sup>. A sedoanalgesia utilizada nas crianças portadoras do tumor em questão tem por objetivo o controle da dor, a diminuição da ansiedade, a redução da demanda metabólica de oxigênio, o que permite o tratamento da doença de base<sup>4</sup>. Com o uso de tais medicações, pacientes podem vir a desenvolver tolerância, taquifilaxia e abstinência. **Métodos:** Estudo observacional, descritivo, retrospectivo a partir da revisão de prontuários de pacientes pediátricos portadores de neuroblastoma e outros tumores sólidos (exceto os tumores primários e/ou metastáticos para o sistema nervoso central) internados no CTIP do INCA no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017, que necessitaram de sedoanalgesia. **Resultados:** Observada na coorte de neuroblastoma dosagens maiores de benzodiazepínicos, hipnóticos, opióides e agonistas alfa-2 para analgesia e sedação, assim como maior incidência de delirium e abstinência quando comparados com outras neoplasias. **Conclusão:** Pacientes pediátricos com neuroblastoma na coorte estudada apresentam dificuldade maior para obtenção de sedação e analgesia, bem como maior frequência de delirium e abstinência quando comparados com outras neoplasias. Mais estudos prospectivos serão relevantes para maior compreensão desse achado.

**Palavras-chave:** NEUROBLASTOMA, SEDAÇÃO, ABSTINÊNCIA, PEDIATRIA

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Escala Ramsay ----- pg 13

Figura 2. Escala RASS ----- pg 13

Figura 3. Escala WAT-1 ----- pg 15

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Níveis de sedação pela Sociedade Americana de Anestesiologia--  
pg 13

Tabela 2. Classificação do nível de sedação através do BIS ----- pg 14

Tabela 3. Fatores de risco associados ao Delirium ----- pg 17

Tabela 4. Comparação entre os valores médios das variáveis experimentais  
elencadas, nos grupos Neuroblastoma e não Neuroblastoma ----- pg 23

Tabela 5. Teste t de Student ----- pg 24

Tabela 6. Comparação entre os valores médios das variáveis experimentais  
elencadas, nos grupos Neuroblastoma e não Neuroblastoma, com controle  
da variável idade ----- pg 25

Tabela 7. Teste t de Student ----- pg 26

# SUMÁRIO

<b>1. Introdução .....</b>	<b>9</b>
1.1 <i>Neuroblastoma e Sedação.....</i>	10
1.2 <i>Sedação e Analgesia em Doentes Críticos.....</i>	11
1.3 <i>Escalas de Sedação.....</i>	14
1.4 <i>Avaliação da Dor.....</i>	15
1.5 <i>Tolerância.....</i>	15
1.6 <i>Abstinência .....</i>	15
1.7 <i>Delirium.....</i>	17
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>18</b>
2.1 <i>Objetivo Geral .....</i>	18
2.2 <i>Objetivos Específicos .....</i>	18
<b>3. Justificativa e benefícios.....</b>	<b>19</b>
<b>4. Material e Métodos.....</b>	<b>20</b>
4.1 <i>Critérios de Inclusão .....</i>	20
4.2 <i>Critérios de Exclusão.....</i>	21
4.3 <i>Variáveis De Estudo .....</i>	21
<b>5. Resultados .....</b>	<b>22</b>
<b>6. Discussão.....</b>	<b>27</b>
<b>7. Conclusão .....</b>	<b>30</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Neuroblastoma e Sedação:

Neuroblastoma é o tumor extracraniano sólido mais comum na infância acometendo principalmente crianças abaixo de 10 anos, com idade ao diagnóstico de 19 meses<sup>1</sup>. É responsável por 12% das mortes associadas ao câncer em crianças com menos de 15 anos de idade<sup>4</sup>. Tem localização primária no abdômen (massa adrenal corresponde a cerca de 40% dos casos), tórax, cervical ou em gânglios simpáticos pélvicos<sup>1,4</sup>.

É um tumor biologicamente ativo – secreta catecolaminas e outros componentes na urina e no plasma - originado nas células da crista neural e exibe uma variedade morfológica e funcional, com diferentes espectros de apresentação, dependendo da localização da massa<sup>1,4</sup>. Cerca de 50% dos casos possuem fenótipo de alto risco, caracterizado por doença disseminada e curta sobrevida<sup>4</sup>. O prognóstico é dependente da idade, sendo que pacientes com menos de 18 meses apresentam melhores resultados, mesmo naqueles com doença metastática<sup>1,4</sup>.

A massa tumoral pode ser assintomática ou estar associada à hipertensão arterial, dor abdominal, distensão, constipação, paraplegia (quando há compressão da coluna espinhal) ou síndromes paraneoplásicas (opsoclonus mioclonus ou tumor produtor de peptídeo intestinal vasoativo provocando diarreia)<sup>1,4</sup>. O tratamento é multimodal, baseado em quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, cirurgia ou transplante de células tronco<sup>1</sup>.

Em alguns casos, a evolução do paciente não é favorável, seja por evolução da doença, efeitos colaterais do tratamento oferecido, ou mesmo por complicações clínicas, como sepse, hemorragia ou insuficiência respiratória. Nesses casos, muitas vezes se faz necessário a sedoanalgesia da criança afim de proporcionar tratamento da doença de base e das complicações relacionadas (sepse, insuficiência respiratória e hemodinâmica, e disfunção orgânica múltipla). A ação da sedoanalgesia neste contexto reduz a ansiedade, a dor, a demanda por oxigênio e proporciona conforto<sup>6</sup>.

Entretanto, o uso da sedoanalgesia através de agentes farmacológicos pode levar a efeitos adversos como:

1. Aumento do tempo de suporte ventilatório;

2. Maior tempo de internação hospitalar;
3. Pneumonia associada a ventilação mecânica;
4. Maior necessidade de suporte hemodinâmico;
5. Clínica de síndrome de abstinência e/ou;
6. Clínica de delirium<sup>6,7</sup>.

A analgesia utilizada é dividida em medicamentos opióides e não-opióides, sendo que o primeiro, muito usado em CTI, é responsável também pelo efeito sedativo devido a sua ligação ao receptor *Kappa*. Dentre eles, destacamos o fentanil e a morfina<sup>6,7</sup>.

A sedação pode ser obtida através do uso de:

1. Benzodiazepínicos: são fármacos com ação sedativa e hipnótica e agem através da ligação ao receptor GABA, inibindo o sistema nervoso central. Possui ainda papel importante no tratamento da crise convulsiva e ansiedade, além de ser amnésico, ansiolítico e relaxante muscular.
2. Cetamina: age bloqueando o receptor N-metil-D-aspartato levando a um status de dissociação anestésica com forte analgesia, sedação e amnésia anterógrada.
3. Propofol: é um agente sedativo e hipnótico sem propriedades analgésicas.
4. Dexmedetomidina: é um fármaco altamente seletivo que age como agonista alfa-2-adrenérgicos produzindo sedação e analgesia fraca.
5. Clonidina: é indicada para sedação, analgesia e para o tratamento de síndrome de abstinência e hipertensão arterial. Age como agonista dos receptores alfa-1 e alfa-2 adrenérgico, com predomínio da atividade alfa-2<sup>7</sup>.

Na amostra em estudo, fizemos uso das seguintes medicações:

1. Midazolam;
2. Propofol;
3. Fentanil;
4. Clorpromazina;

5. Morfina;
6. Clonidina;
7. Metadona;
8. Diazepam;
9. Cetamina;
10. Dexmedetomidina.

Não há uma ferramenta padrão-ouro para fazer o diagnóstico do nível correto de sedação e analgesia a ser atingido, pois sinais como agitação, taquicardia, hipertensão ou aumento do tônus muscular podem ser sinais de dor ao invés de má sedação, por exemplo. Além disso, é de suma importância que se observe que, além da dor, a criança ainda sofre com a ansiedade da separação parental, perda da consciência do ciclo circadiano, e o medo do ambiente hospitalar. Ainda, há uma grande dificuldade dos profissionais de saúde em interpretar sinais e sintomas em crianças mais jovens as quais não verbalizam o que sentem<sup>6</sup>.

## 1.2 SEDAÇÃO E ANALGESIA EM DOENTES CRÍTICOS

O tratamento da dor e da ansiedade no grupo pediátrico é de suma importância, levando-se em consideração a dificuldade no reconhecimento da dor e do subtratamento da mesma<sup>5</sup>. Experiências dolorosas, de agústia, medo e aflição podem levar a danos físicos e emocionais que atrasam a recuperação do paciente e levam a uma exacerbação da dor e da resposta ao estresse<sup>2,5</sup>. Entretanto, nos últimos anos têm sido frequente o uso de sedação e analgesia em excesso com o objetivo de humanização do tratamento, com um aumento progressivo dos casos de abstinência e *delirium*, do tempo de internação e de ventilação mecânica<sup>5</sup>.

Crianças mal sedadas ou com dor podem apresentar taquicardia e hipertensão. Além disso, devido a agitação, pode haver o deslocamento de dispositivos como tubo endotraqueal, drenos, monitorização invasiva ou acesso venoso profundo. A otimização da sedação e analgesia resulta em menor consumo de oxigênio e modula a intensidade da resposta ao stress<sup>5</sup>.

Há uma grande gama de agentes utilizados na sedação de crianças criticamente doentes<sup>7</sup>. Entre eles destacamos o midazolam, fentanil, cetamina, precedex e propofol<sup>6</sup>. O conhecimento de cada droga é importante para se chegar ao plano de sedação ideal afim de reduzir a ansiedade e o medo, ganhar a cooperação da criança, permitir a imobilização necessária, reduzir o nível de consciência e causar amnésia, combater a dor e manter a criança segura, com rápida e eficiente recuperação do paciente<sup>7</sup>. A depender da natureza do exame, procedimento ou tratamento, diferentes níveis de sedação serão necessários - leve, profunda ou anestesia geral. A Sociedade Americana de Anestesiologia classificou a sedação em quatro níveis: leve (ansiólise), moderada (consciente), profunda (resposta a estimulação vigorosa), anestesia geral (irresponsivo) (Tabela 1)<sup>5,7</sup>.

	<b>Mínima Sedação</b> (Ansiólise)	<b>Sedação Moderada / Analgesia</b> (Consciente)	<b>Sedação Profunda / Analgesia</b>	<b>Anestesia Geral</b>
<b>Responsividade</b>	Resposta normal a estimulação verbal	Resposta intencional a estímulo verbal ou tátil	Resposta intencional a estímulo repetido ou a dor	Irresponsivo mesmo com estímulos dolorosos
<b>Vias Aéreas</b>	Não afetado	Não requer intervenção	Pode requerer intervenção	Intervenção geralmente é necessária
<b>Ventilação Espontânea</b>	Não afetado	Adequada	Pode ser inadequada	Frequentemente inadequada
<b>Função Cardiovascular</b>	Não afetado	Geralmente mantida	Geralmente mantida	Pode estar prejudicada

*Tabela 1. Níveis de sedação pela Sociedade Americana de Anestesiologia*

É importante frisar que não se utiliza mais sedação em monoterapia devido ao aumento do risco de efeitos colaterais, dando-se preferência a polifarmacologia.

O nível de sedação deve ser avaliado através de escalas, titulando as doses dos medicamentos até atingir o grau de sedação desejado<sup>7</sup>.

### 1.3 Escalas de Sedação

Existem inúmeras escalas para avaliar e guiar a manutenção da sedação ideal no paciente internado na UTI. O objetivo é manter o paciente dormindo, porém em um estado facilmente despertável<sup>2</sup>. As principais escalas utilizadas em nosso meio são a de Ramsay (Figura 1) e a de RASS (Figura 2).

Ramsay	Avaliação
1	paciente acordado e agitado, ansioso ou inquieto
2	paciente acordado e colaborativo
3	paciente dormindo, despertável com estímulo verbal, responsivo a comandos
4	paciente dormindo, despertável com estímulo verbal vigoroso ou leve toque da glabella
5	paciente dormindo, despertável com estímulo algico leve (compressão glabellar)
6	paciente dormindo sem resposta a compressão glabellar

Figura 1. Escala Ramsay

Quadro 3 – Escala de Richmond de Agitação-Sedação (RASS).

Pontos	Classificação	Descrição
+4	Agressivo	Violento; perigoso.
+3	Muito agitado	Conduta agressiva; remoção de tubos ou cateteres.
+2	Agitado	Movimentos sem coordenação frequentes.
+1	Inquieto	Ansioso, mas sem movimentos agressivos ou vigorosos.
0	Alerto, calmo	
-1	Sonolento	Não se encontra totalmente alerta, mas tem o despertar sustentado ao som da voz (> 10 seg).
-2	Sedação leve	Acorda rapidamente e faz contato visual com o som da voz (<10 seg).
-3	Sedação moderada	Movimento ou abertura dos olhos ao som da voz (mas sem contato visual).
-4	Sedação profunda	Não responde ao som da voz, mas movimenta ou abre os olhos com estimulação física.
-5	Incapaz de ser despertado	Não responde ao som da voz ou ao estímulo físico.

Figura 2. Escala RASS

Afim de uma melhor monitorização foi desenvolvido um módulo de eletroencefalograma de dois canais - BIS (bispectral index monitor) - que são posicionados na região frontal fornecendo uma leitura numérica contínua de zero a 98 (Tabela 2). É utilizado principalmente nos pacientes que recebem bloqueador neuromuscular e no transoperatório<sup>5</sup>.

Valor numérico do BIS	Nível de sedação
> 80	Sedação leve

60 - 80	Sedação moderada
40 - 60	Sedação profunda
< 40	Sedação muito profunda

Tabela 2: Classificação do nível de sedação através do BIS

## 1.4 Avaliação da Dor

A avaliação da dor se dá através da autoavaliação, da observação do comportamento e de alterações clínicas do paciente, e tem por objetivo avaliar a intensidade e localização da dor, identificar os fatores desencadeantes e contribuintes, avaliar as repercussões clínicas e selecionar o tratamento e a sua eficácia<sup>2,5</sup>.

Existem inúmeras formas de se avaliar a dor, incluindo o autorrelato (útil em crianças acima de 5 anos), avaliação clínica do paciente – presença de choro, taquicardia, hipertensão, comportamento agressivo, queda de saturação, entre outros -, e a utilização de escalas, como por exemplo a **Escala CHIPPS**, **Escala Categórica Verbal**, **Escala Analógica Visual** e **Escala Numérica Verbal**<sup>5</sup>.

## 1.5 Tolerância

Redução dos efeitos farmacológicos que ocorre após exposição repetida a fármacos, principalmente se usado em infusão contínua, necessitando de doses cada vez maiores a fim de se obter os mesmos resultados. A prevenção da tolerância reduz a síndrome de abstinência, assim como o tempo de internação e morbidade. Pode-se utilizar estratégias como interrupção diária dos sedativos, controle de sedação através de escalas e protocolos, rotação de sedativos e analgésicos, ou anestesia epidural/intratecal<sup>5</sup>.

## 1.6 Abstinência

A síndrome de abstinência ocorre após administração por tempo prolongado de agente sedativo ou analgésico, sendo estes suspensos de forma abrupta ou diminuídos muito rapidamente, gerando uma hiperirritabilidade do SNC, desregulação do sistema autonômico, disfunção gastrointestinal e anormalidades motoras. O quadro é composto de sinais e sintomas caracterizados por agitação, tremores, crises

convulsivas, alucinações, psicoses, hipertensão, febre, diarreia, taquicardia entre outros. A abstinência está relacionada, principalmente, ao uso de opióides. Fármacos de meia-vida mais curta, como por exemplo o fentanil, podem manifestar sintomas horas após a sua suspensão, enquanto aqueles que possuem meia-vida mais longa podem se manifestar dias após<sup>5</sup>.

Poucos são os métodos para avaliação de abstinência em criança, entre eles, o mais utilizado neste serviço é o WAT-1 (Withdrawal Assessment Tool 1) (Figura 3).

O tratamento/prevenção da síndrome de abstinência inclui:

- Redução das doses utilizadas através da utilização de protocolos e escalas para avaliar sedação e analgesia;
- Redução gradual das drogas;
- Utilização de farmacologia oral ou subcutânea do mesmo grupo farmacológico (Ex: metadona, lorazepam, diazepam);
- $\alpha$ -agonistas.<sup>5</sup>

#### WITHDRAWAL ASSESSMENT TOOL VERSION 1 (WAT - 1)

© 2007 L.S. Franck and M.A.Q. Curley. All Right reserved. (Tradução para o português com autorização dos autores, R. Novelli e A. Fernandes 2013).

Nome: Prontuário:		Data																	
		Hora																	
<b>Informações das últimas 12 horas</b>																			
Diarreia	não=0 sim=1																		
Vômito/náuseas/regurgitações	não=0 sim=1																		
Temperatura > 37.8°C	não=0 sim=1																		
<b>Observação por dois minutos antes do estímulo</b>																			
Estado comportamental	SBS <sup>1</sup> ≤ 0 ou adormecido/acordado calmo=0 SBS <sup>1</sup> > +1 ou acordado agitado=1																		
Tremor:	nenhum/leve=0 moderado/intenso=1																		
Sudorese:	não=0 sim=1																		
Movimentos descoordenados/repetitivos:	nenhum/leves=0 moderados/graves=1																		
Bocejos/Espirros:	≤ 1=0 ≥ 2=1																		
<b>Observação de um minuto durante estímulo</b>																			
Reação ao estímulo tátil:	Nenhuma/leve=0 moderada/intensa=1																		
Tônus muscular:	normal=0 aumentado=1																		
<b>Recuperação após estímulo</b>																			
Tempo para retornar a tranquilidade:	<2 minutos=0 2-5 minutos=1 >5 minutos=2																		
<b>Pontuação total WAT-1 (0-12)</b>																			

Figura 3 – Escala WAT-1

## 1.7 Delirium

É uma alteração aguda da consciência e da cognição que se apresenta como flutuações da atenção e alterações da capacidade de receber, processar, armazenar e repassar informações. É importante diferenciar *delirium* de abstinência, contudo, na população pediátrica nem sempre é possível.<sup>5</sup>

O quadro clínico é bastante variável e abrange sintomas como desorientação, comprometimento da memória, alterações no ciclo sono-vigília, inquietação, hiperatividade, confusão, irritabilidade, labilidade afetiva, ilusões/alucinações, ansiedade, medo, apatia, letargia, alteração da linguagem, exacerbação noturna, dificuldade de concentração, entre outros.<sup>2,5</sup>

A causa é multifatorial e está ligada a fatores inerentes ao próprio paciente, relacionados à gravidade da doença, iatrogênicos ou inerentes ao próprio ambiente de UTI<sup>5</sup> (Tabela 3).

Fatores de risco associados ao <i>Delirium</i>		
Fatores Preexistentes	Fatores Iatrogênicos ou associados a UTI	Medicações
Demência	Hipóxia	Benzodiazepínicos
Doenças crônicas	Distúrbios metabólicos	Morfina
Extremos de idade	Distúrbios eletrolíticos	Fentanil
Depressão	Privação de sono	Propofol
Tabagismo	Insuficiência cardíaca congestiva	
Etilismo	Sepse	
Doença grave	Imobilização prolongada	
	Síndrome de abstinência	
	Infecções agudas	
	Convulsões	
	Desidratação	
	Hipertermia	

	Traumatismo craniano	
	Doenças vasculares	
	Lesões intracranianas com efeito de massa	

*Tabela 3 – Fatores de risco associados ao Delirium*

Em crianças, os maiores fatores de risco são:

- a. Dor;
- b. Ausência/presença do cuidador;
- c. Uso de medicações com finalidade sedativa e analgésica (altas doses por tempo prolongado);
- d. Ansiedade da separação dos familiares;
- e. Procedimentos invasivos;
- f. Privação do sono;
- g. Medicações anticolinérgicas;
- h. Permanência na UTI pediátrica.<sup>5</sup>

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

O objetivo deste estudo é comparar medicações e doses utilizadas para sedar e provocar analgesia nos pacientes portadores de neuroblastoma, em comparação com outros tumores sólidos, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Comparar a dose de sedação utilizada por pacientes até 10 anos portadores de neuroblastoma com outros tumores sólidos.
2. Avaliar a incidência de síndrome de abstinência e delirium nos pacientes com neuroblastoma.
3. Avaliar se a sedoanalgesia usada nos pacientes com neuroblastoma interfere no tempo de uso da ventilação mecânica, de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, na taxa de mortalidade e de internação hospitalar.

### **3. JUSTIFICATIVA E BENEFÍCIOS**

O presente estudo se mostra de suma importância devido à grande incidência de neuroblastoma na população pediátrica. Além disso, não foi encontrado na literatura médica estudos sobre o manejo do suporte de sedoanalgesia em crianças críticas com neuroblastoma. Destaca-se ainda que, a análise dos dados nos permitirá prevenir e tratar de forma mais efetiva os casos de abstinência nos pacientes portadores de neuroblastoma. Dessa forma, medidas voltadas especificamente para esse grupo de pacientes poderão ser empregadas, como por exemplo a combinação de múltiplas drogas com diferentes mecanismos de ação, a utilização de escalas para dor e sedação e medicações para prevenção de delirium e abstinência. A partir disso espera-se reduzir o risco de abstinência, o tempo de internação, ventilação mecânica e complicações associadas.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional, descritivo, retrospectivo a partir da revisão de prontuários de pacientes pediátricos portadores de neuroblastoma e outros tumores sólidos (exceto os tumores primários e/ou metastáticos para o sistema nervoso central) internados no CTIP do INCA no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017, que utilizaram sedoanalgesia.

1. Revisão da literatura feita através da base de dados Medline/Lilacs/Pubmed.
2. Elaboração de material para coleta de dados.
3. Revisão de prontuários dos pacientes que fizeram uso de sedoanalgesia.
4. Submissão e aprovação do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa CONEP número 91179018.0.0000.5274.
5. Coleta de dados por meio do preenchimento do formulário de coleta de dados.
6. Elaboração do banco de dados.
7. Análise do banco de dados.

Serão utilizados dados do prontuário obedecendo às disposições éticas e legais brasileiras. Estes dados estarão em absoluto sigilo da seguinte forma:

- a) O manuseio dos prontuários foi feito apenas pelo médico responsável pela pesquisa, sendo vedado o seu manuseio por pessoas não obrigadas ao sigilo profissional, foi respeitado o princípio da anonimidade e confiabilidade dos dados dos pacientes;
- b) As informações foram anonimizadas tendo em vista que cada paciente será identificado apenas através de um número e do seu diagnóstico, sendo dividido em dois grupos: 1 – neuroblastoma, 2 – outros tumores sólidos;
- c) De forma alguma irão constar informações tais como nome, CPF, registro médico, endereço, filiação, certidão de nascimento entre outras formas que permitam a identificação dos participantes de pesquisa.

### 4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes pediátricos (até 10 anos) portadores de neuroblastoma e outros tumores sólidos (exceto os tumores primários e/ou metastáticos para o sistema nervoso central) internados no CTIP do INCA no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017, que utilizaram sedoanalgesia.

## **4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Pacientes maiores de 10 anos, aqueles portadores de tumor de sistema nervoso central, tumores com metástase para sistema nervoso central, tumores não sólidos, ou pacientes cujo prontuário não foi encontrado.

## **4.3 VARIÁVEIS DE ESTUDO**

Idade, sexo, peso, tempo de internação no CTI pediátrico, tempo de internação na enfermaria, tempo de ventilação mecânica, fármacos utilizados, presença ou não de síndrome de abstinência e delirium.

## 5. RESULTADOS

A Análise Estatística do presente estudo, observou dois momentos distintos e complementares, o primeiro relativo a análise descritiva dos dados, tomando os valores de médias e respectivos desvios padrão, no que concerne aos dados de natureza contínua e tabelas de frequências, para os dados de natureza discreta/nominal. O segundo momento observou a análise inferencial, no qual são apresentados os resultados dos testes estatísticos de comparação dos valores médios dos grupos considerados. Ressalta-se que o presente estudo observou um constructo no Corpo de Hipóteses, onde o universo de pacientes observados, fora dividido em dois grupos independentes, tendo como variável discricionária o fator classificatório de diagnóstico de Neuroblastoma positivo ou negativo. Nessa perspectiva, as comparações foram feitas com o teste paramétrico t de Student para médias independentes, tendo como fator de criticidade da significância estatística  $p < 0,05$ .

Destaca-se que os dados derivam de uma abordagem Ex-post-facto, que busca identificar os fatores que determinam ou contribuem para a ocorrência dos fenômenos, numa ótica causal, traduzida em associação dos fatores cruzados. Em síntese, busca-se no caso específico, identificar diferenças entre os valores médios das variáveis experimentais elencadas, dos dois grupos considerados, Neuroblastoma (Gr 1) e não Neuroblastoma (Gr 2).

Os resultados seguem abaixo:

	<b>Gr 1 (n: 26)</b>		<b>Gr 2 (n: 24)</b>	
	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana (IC 95%)</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana (IC 95%)</i>
<i>Idade_t</i>	31,19 (27,68)	24 (24 - 48)	13,68 (3,75)	3,8 (1 - 14)
<i>Peso (Kg)</i>	14,39 (7,61)	14 (14 - 16,7)	3,61 (11,8)	11,8 (10 - 14)
<i>Tempo de internação CTI (dias)</i>	18,5 (23,06)	10 (10 - 22,8)	16,42 (26)	26 (18 - 31)
<i>Tempo de internação enfermagem (dias)</i>	7,1 (3,73)	8 (8 - 10)	6,5 (7)	7 (5,5 - 11,5)

<i>Tempo de Ventilação Mecânica (dias)</i>	14,1 (20,74)	6,5 (6,5 - 16)	15,34 (21)	21 (12 - 26)
<i>Midazolam</i>	0,41 (0,18)	0,4 (0,4 - 0,5)	0,34 (0,65)	0,7 (0,4 - 0,8)
<i>Fentanil</i>	3,69 (1,72)	3,5 (3,5 - 4,8)	2,19 (4)	4 (4 - 6)
<i>Dexmedetomidina</i>	0,76 (0,22)	0,8 (0,8 - 1)	0,29 (1)	1 (0,7 - 1)
<i>Ketamina</i>	30 (14,14)	30 (30 - 40)	7,92 (40)	40 (30 - 40)
<i>Propofol</i>	-	-	-	-
<i>Clonidina</i>	-	-	-	-
<i>Clorpromazina</i>	2 (0)	2 (2 - 2)	0,78 (2)	2 (2 - 2,6)
<i>Morfina</i>	5,51 (7,62)	5,5 (5,5 - 8,2)	1,94 (3,95)	4 (2,8 - 4,9)
<i>Haldol</i>	0,49 (0,13)	0,5 (0,5 - 0,6)	0,58 (0,6)	0,6 (0,3 - 1,4)
<i>Metadona</i>	0,61 (0,18)	0,6 (0,6 - 0,8)	0,3 (0,6)	0,6 (0,4 - 1)
<i>Diazepam</i>	0,66 (0,25)	0,8 (0,8 - 0,8)	0,45 (0,6)	0,6 (0,5 - 0,8)
<i>ABST = S</i>	4 (13,3%)		13 (52,0%)	

Tabela 4 – Comparação entre os valores médios das variáveis experimentais elencadas, nos grupos Neuroblastoma e não Neuroblastoma.

A seguir os resultados do teste paramétrico de comparação dos valores médios (teste t de Student):

<b>Teste Paramétrico de comparação dos valores médios</b>		
<i>Idade_t</i>	0,0014	Gr 0 > Gr 1
<i>Peso (Kg)</i>	0,1811	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Tempo de internação CTI (dias)</i>	0,1431	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Tempo de internação enfermagem (dias)</i>	0,2415	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Tempo de Ventilação Mecânica (dias)</i>	0,1207	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Midazolam</i>	0,0011	Gr 0 < Gr 1
<i>Fentanil</i>	0,0334	Gr 0 < Gr 1
<i>Dexmedetomidina</i>	0,2435	Gr 0 ~ Gr 1

<i>Ketamina</i>	0,3328	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Propofol</i>	-	-
<i>Clonidina</i>	-	-
<i>Clorpromazina</i>	0,4242	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Morfina</i>	0,6328	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Haldol</i>	0,3511	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Metadona</i>	0,4046	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Diazepam</i>	0,6159	Gr 0 ~ Gr 1

Tabela 5 – Teste t de Student

Os resultados acima denotam, que existem diferenças significativas entre os valores médios dos dois grupos, nas variáveis Idade (sig.p=0,0014); Midazolam (sig.p=0,0011) e Fentanil (sig.p=0,0334). Importante ressaltar a diferença entre as médias etárias, visto que tal variável demográfica, de modo geral associa-se a resultados terapêuticos e por consequência, pode inferir de modo significativo nos resultados. Diante disso, estruturou-se uma segunda abordagem, controlando a dimensão idade, o que implicou na retirada intencional dos pacientes pertinentes a faixa etária maior, de modo controlar a variável idade.

Abaixo seguem os resultados encontrados:

	<b>Gr 1 (n: 26)</b>		<b>Gr 2 (n: 24)</b>	
	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana (IC 95%)</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana (IC 95%)</i>
<i>Idade_t</i>	9,5 (8,6)	5,5 (4,1 - 12)	7,76 (8,77)	3 (1 - 12)
<i>Peso (Kg)</i>	11,91 (9,75)	10,1 (5,6 - 13)	12,35 (3,68)	12 (10,4 - 14)
<i>Tempo de internação CTI (dias)</i>	21,57 (29,09)	14,5 (5 - 27,3)	27,52 (16,41)	26 (19 - 33)
<i>Tempo de internação enfermagem (dias)</i>	7,45 (3,78)	9 (3,5 - 10)	8,92 (6,63)	7 (6 - 11)
<i>Tempo de Ventilação Mecânica (dias)</i>	17,43 (25,04)	14 (2,8 - 20)	22,78 (15,42)	21 (13 - 26,5)

<i>Midazolam</i>	0,42 (0,19)	0,4 (0,3 - 0,5)	0,68 (0,34)	0,7 (0,4 - 0,8)
<i>Fentanil</i>	3,53 (1,63)	3,4 (2,4 - 4,8)	4,93 (2,19)	4 (4 - 6)
<i>Dexmedetomidina</i>	0,88 (0,14)	0,9 (0,8 - 1)	0,87 (0,3)	1 (0,7 - 1)
<i>Ketamina</i>	32 (8,37)	30 (30 - 40)	33,61 (8,01)	35 (30 - 40)
<i>Propofol</i>	-	-	-	-
<i>Clonidina</i>	-	-	-	-
<i>Clorpromazina</i>	2 (0)	2 (2 - 2)	2,35 (0,81)	2 (2 - 2,6)
<i>Morfina</i>	0 (0)	0 (0 - 0)	0 (0)	0 (0 - 0)
<i>Haldol</i>	0,45 (0,13)	0,4 (0,4 - 0,5)	0,85 (0,57)	0,7 (0,4 - 1,4)
<i>Metadona</i>	0,7 (0,11)	0,7 (0,6 - 0,8)	0,68 (0,3)	0,6 (0,4 - 0,8)
<i>Diazepam</i>	0,77 (0,24)	0,8 (0,7 - 0,8)	0,71 (0,46)	0,6 (0,4 - 0,8)

Tabela 6 – Comparação entre os valores médios das variáveis experimentais elencadas, nos grupos Neuroblastoma e não Neuroblastoma, com controle da variável idade.

A seguir os resultados do teste paramétrico de comparação dos valores médios (teste t de Student):

<b>Teste Paramétrico de comparação dos valores médios</b>		
<i>Idade_t</i>	0,55941	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Peso (Kg)</i>	0,84585	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Tempo de internação CTI (dias)</i>	0,43011	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Tempo de internação enfermaria (dias)</i>	0,52259	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Tempo de Ventilação Mecânica (dias)</i>	0,42471	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Midazolam</i>	0,01741	Gr 0 < Gr 1
<i>Fentanil</i>	0,04610	Gr 0 < Gr 1
<i>Dexmedetomidina</i>	0,96568	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Ketamina</i>	0,69716	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Propofol</i>	-	-
<i>Clonidina</i>	-	-
<i>Clorpromazina</i>	0,55969	Gr 0 ~ Gr 1

<i>Morfina</i>	-	-
<i>Haldol</i>	0,27398	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Metadona</i>	0,85520	Gr 0 ~ Gr 1
<i>Diazepam</i>	0,75014	Gr 0 ~ Gr 1

*Tabela 7 – Teste t de Student*

Uma vez controlado a variável idade, os resultados comparativos das médias dos dois grupos, confirmam o que fora encontrado anteriormente e que ratifica as diferenças observadas entre as médias dos dois Grupos nas variáveis Midazolam e Fentanil, que demonstra que, mesmo controlando a idade, os resultados são similares.

Dessa maneira nos doentes com neuroblastoma que fizeram uso de fentanil e midazolam, independente da faixa etária, notou-se maior frequência de casos de delirium e abstinência. Em relação as outras drogas não foram evidenciadas nenhuma diferença estatística.

## 6. DISCUSSÃO

O neuroblastoma é o tumor sólido extracraniano mais comum na infância<sup>3</sup>, abrangendo cerca de 8 – 10% de todos os tumores malignos nesta faixa. É o tipo de câncer mais comum abaixo de 12 meses, sendo duas vezes mais comum que a leucemia<sup>1</sup>. É o responsável por cerca de 12% dos óbitos associados ao câncer em crianças menores de 15 anos. Cerca de 50% dos doentes têm fenótipo de alto risco, caracterizado por disseminação a distância e pouco tempo de sobrevida<sup>3</sup>.

Neuroblastoma é originado das células da crista neural<sup>1,3</sup> e possui diferentes características funcionais e morfológicas. Cerca de 70% dos casos são localizados no abdômen, destes, 40% encontram-se nas suprarrenais e 25% em gânglios simpáticos<sup>1</sup>.

A etiologia desses tumores é pouco conhecida, porém acredita-se que há fatores familiares, ligados a mãe ou outros fatores genéticos. A idade de início dos sintomas sugere que eventos pré-conceptuais ou pré-gestacionais estejam envolvidos, como diabetes gestacional, deficiência de folato, exposição a drogas, hormônios, toxinas ou vírus<sup>1</sup>.

A apresentação clínica mais comum é de massa abdominal, sendo a glândula adrenal o principal sítio (40%), seguido de outras localizações intra-abdominais (25%), tórax (15%), cervical (5%) e gânglios simpáticos pélvicos (5%)<sup>1</sup>.

A sintomatologia é variável e depende do local acometido pela doença. Cerca de 40% dos pacientes irão apresentar doença localizada, e esta pode se apresentar como uma massa diagnosticada acidentalmente ou até um tumor grande e invasivo em qualquer lugar da cadeia simpática<sup>3</sup>.

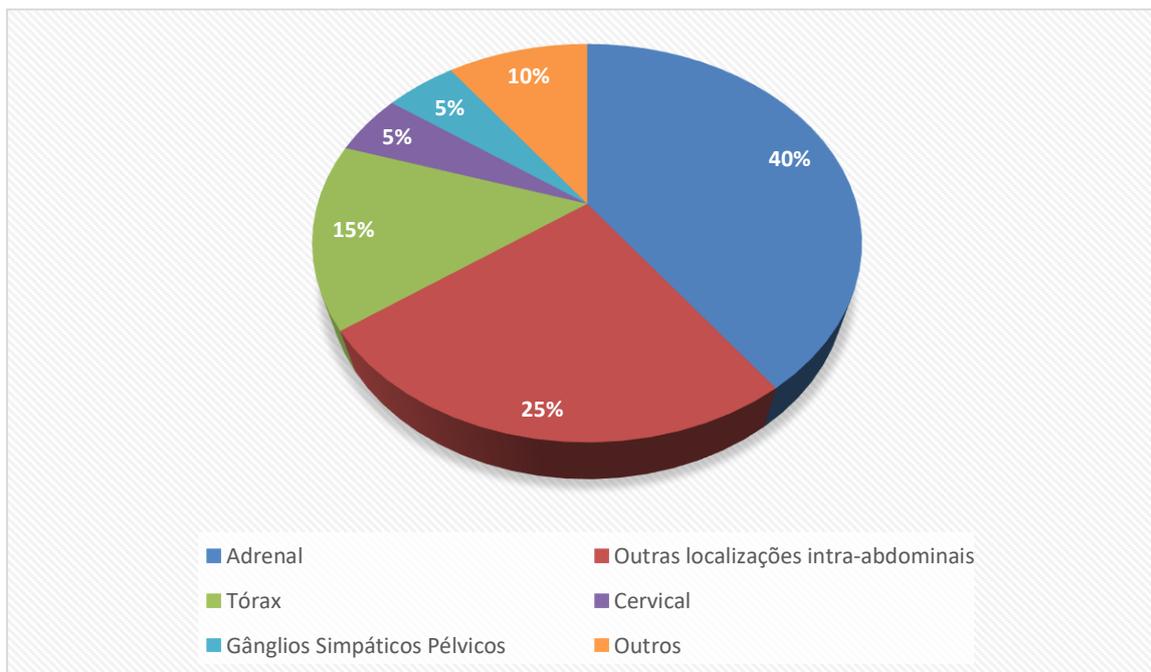


Gráfico 1. Apresentações clínicas do Neuroblastoma

A massa tumoral pode ser assintomática ou estar associada a hipertensão arterial, dor abdominal, constipação e distensão abdominal. A extensão da doença para localização epidural ou intramedular pode originar sintomas como paraplegia, paresia, dor, hipersensibilidade, disfunção motora, hipoestésias, incontinência de esfíncteres etc<sup>1,3</sup>.

Embora infrequente, há pacientes que têm como primeira manifestação da doença uma síndrome paraneoplásica, como o tumor produtor de peptídeo intestinal vasoativo provocando diarreia ou a síndrome atáxica opsoclonus mioclonus. Nesses casos os tumores têm histologia diferenciada e características biológicas favoráveis, com melhor prognóstico<sup>1</sup>.

Tumores localizados na região torácica e cervical podem evoluir com Síndrome de Horner (ptose unilateral, anidrose e miose), além de sintomas respiratórios<sup>1</sup>.

Cinquenta por cento dos pacientes possuem metástases a distância no momento do diagnóstico<sup>1,3</sup>. Os principais sítios são medula óssea, fígado e ossos, com predileção para metáfise, crânio e órbita, resultando em equimose periorbital (olhos de guaxinim), proptose e dificuldade visual<sup>1</sup>. Diferentemente daquelas com doença localizada, as quais apresentam poucos ou nenhum sintoma, as crianças com tumor metastático apresentam sintomas variados<sup>3</sup> como palidez, dor, perda de peso e febre. O acometimento hepático pode levar a hepatomegalia volumosa, causando comprometimento da ventilação<sup>1</sup>.

Por ser um tumor biologicamente ativo, o Neuroblastoma secreta catecolaminas e outros componentes na urina. Sua utilidade está no diagnóstico e segmento feito pela dosagem do ácido vanil e ácido homovanílico urinário, com sensibilidade em torno de 66 a 100%<sup>1</sup>.

O estudo dessa coorte mostrou no grupo com neuroblastoma a utilização de doses maiores de drogas para obtenção de analgesia e sedação. Desconhecemos dados da literatura referente a este assunto.

## **7. CONCLUSÃO**

Pacientes pediátricos com neuroblastoma na coorte estudada apresentam dificuldade maior para obtenção de sedação e analgesia, com uso de fentanil e midazolam, bem como maior predominância de delirium e abstinência quando comparados com outras neoplasias. Mais estudos prospectivos serão relevantes para maior compreensão desse achado.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Atif A. Ahmed, LeiZhang, Naresh Reddivalla & Maxine Hetherington. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatric Hematology and Oncology*, pp. 1-21, 2017.
2. FUHRMAN, Bradley P.; ZIMMERMAN, Jerry J.; CLARK Robert S. B.; RELVAS, Monica; ROTTA, Alexandre T.; THOMPSON, Ann E.; TOBIAS, Joseph D.; *Pediatric Critical Care*. 5 Ed. 2016. Elsevier.
3. John M Maris, Michael D Hogarty, Rochelle Bagatell, Susan L Cohn. *Neuroblastoma*, Lancet, pp. 2106-2120, 2017.
4. Julie R. Park, Rochelle Bagatell, Susan L. Cohn, Andrew D. Pearson, Judith G. Villablanca, Frank Berthold, Susan Burchill, Ariane Boubaker, Kieran McHugh, Jed G. Nuchtern, Wendy B. London, Nita L. Seibel, O. Wolf Lindwasser, John M. Maris, Penelope Brock, Gudrun Schleiermacher, Ruth Ladenstein, Katherine K. Matthay, and Dominique Valteau-Couanet. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting, *Journal of Clinical Oncology*, pp. 2580-2587, 2017.
5. PIVA, Jefferson Pedro; GARCIA, Pedro Celiny Ramos. *Medicina Intensiva em Pediatria*. 2 Ed. 2014. Revinter.
6. Manuel A. Baarslag, Karel Allegaerta, Catherijne A.J. Knibbeb, Monique van Dijka and Dick Tibboel. Pharmacological sedation management in the paediatric intensive care unit. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, pp. 498-513, 2017.
7. Viviane G. Nasr, James A. DiNardo. Sedation and Analgesia in Pediatric Cardiac Critical Care. *Pediatric Critical Care Medicine*, pp. 225-231, 2016.