UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Heber de Moraes Penna

Efeitos do midazolam oral ou da associação da s(+) ketamina oral ao midazolam oral como medicação pré-anestésica em crianças e adultos com transtorno do espectro autista submetidos à anestesia geral para assistência odontológica: ensaio clínico duplo-cego randomizado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Profª. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

2021

Heber de Moraes Penna

Efeitos do midazolam oral ou da associação da s(+) ketamina oral ao midazolam oral como medicação pré-anestésica em crianças e adultos com transtorno do espectro autista submetidos à anestesia geral para assistência odontológica: ensaio clínico duplo-cego randomizado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profª. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

(2021)

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Penna, Heber de Moraes.
Efeitos do midazolam oral ou da associação da s(+) ketamina oral ao midazolam oral como medicação pré-anestésica em crianças e adultos com transtorno do espectro autista submetidos à anestesia geral para assistência odontológica : ensaio clínico duplo-cego randomizado / Heber de Moraes Penna. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo
Capes: 40102130

1. Autismo. 2. Transtorno do espectro autista. 3. Assistência odontológica. 4. Ketamina. 5. Midazolam.

Palavras-chave: Assistência odontológica; Autismo; Ketamina; Midazolam; Transtorno do espectro autista.

DEDICATÓRIA

Dedico o presente estudo aos participantes da pesquisa e suas famílias, que enfrentam inúmeros obstáculos na convivência diária, e que anseiam por descobertas científicas em prol de uma vida melhor.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*À **Prof.ª Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo**, por ter me incentivado a cursar o doutorado, por compartilhar seu conhecimento, pela paciência, pelo seu acolhimento e sobretudo por sua amizade, que será infinita.*

AGRADECIMENTOS

Para a realização deste ensaio clínico foi imprescindível a colaboração dos cirurgiões-dentistas Andreia Portela Martins de Paiva e Antônio José Marques Romano, que abraçaram a pesquisa como se fosse deles próprios.

Agradeço às enfermeiras Rosy Hellen Simões de Souza e Maria Aparecida de Souza Batista, em nome das quais apresento meu reconhecimento à toda a equipe de enfermagem, sem a qual não seria possível a execução do estudo.

Ao Prof. Paulo do Nascimento Júnior e ao Prof. Rodrigo Leal Alves pelos aconselhamentos e colaboração na análise estatística.

A todos os colaboradores da seção técnica da pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial a Tatiane Pineiz Biondo, por toda sua presteza, gentileza e paciência neste período.

À equipe da biblioteca da UNESP pelo auxílio com as referências bibliográficas e por disponibilizar os manuais, extremamente úteis na confecção do manuscrito.

À banca examinadora da defesa de tese, Profª. Maria Angela Tardelli, Prof. Marcos Antonio Costa de Albuquerque, Prof. Paulo do Nascimento Júnior e Prof. Rodrigo Leal Alves, pelo aprimoramento do manuscrito.

Aos familiares e amigos queridos, com amor. Vocês sabem quem são, mesmo que eu não os cite. Obrigado pelo apoio não somente na realização deste projeto, mas por terem contribuído na construção do que sou hoje e se resignaram às minhas inúmeras ausências do convívio.

EPÍGRAFE

“O conhecimento torna a alma jovem e diminui a amargura da velhice. Colhe, pois, a sabedoria. Armazena suavidade para o amanhã.”

Leonardo da Vinci

RESUMO

PENNA, H M. Efeitos do midazolam oral ou da associação da s(+) ketamina oral ao midazolam oral como medicação pré-anestésica em crianças e adultos com espectro autista, submetidos à anestesia geral para assistência odontológica: ensaio clínico duplo-cego randomizado. Faculdade de Medicina. Universidade Estadual Paulista, UNESP; Botucatu. 2021.

Assistência odontológica convencional é frequentemente impossível em autistas. Comportamentos não colaborativos; por certas vezes, até com presença de auto e heteroagressividade, corroboram para necessidade de medicações pré-anestésicas, cujo emprego contribui para não memorização de eventos negativos. Dados científicos são escassos a respeito da condução perioperatória em autistas; destarte, o objetivo primário desta pesquisa constituiu da comparação do grau de sedação entre dois grupos paralelos, duplamente encobertos, randomizados aleatoriamente para receber midazolam oral (0,5 $mg.kg^{-1}$), máximo de 15 mg; ou midazolam oral (0,5 $mg.kg^{-1}$) associado à s(+) ketamina oral (3 $mg.kg^{-1}$), máximo de 300 mg. Sessenta e quatro pacientes autistas, em igual proporção para cada grupo, idade entre dois e 59 anos, submetidos à anestesia geral para assistência odontológica, compuseram a amostra. A análise dicotômica do grau de sedação Ramsay 1 e 2 versus Ramsay ≥ 3 demonstrou que a associação de s(+)ketamina e midazolam favoreceu o grau de sedação com aumento da probabilidade de Ramsay ≥ 3 (Risco Relativo = 3,2 / Intervalo de Confiança 95% = 1,32 a 7,76) quando comparado ao midazolam isolado. A associação facilitou ainda obtenção do acesso venoso com maior chance de execução sem necessidade de estabilização física do paciente (Risco Relativo = 2,05 / Intervalo de Confiança 95% = 1,14 a 3,68). Não houve diferenças entre os grupos quanto ao tempo do despertar e ocorrência de eventos adversos. Concluiu-se que a associação oral de s(+) ketamina ao midazolam proporciona índices de sedação pré-anestésicos mais satisfatórios do que com midazolam puro em autistas.

Palavras-chave: Assistência Odontológica, Autismo, Ketamina, Midazolam, Transtorno do Espectro Autista.

ABSTRACT

PENNA, H. M. Effects of oral midazolam or the association of oral *S*(+) - ketamine with oral midazolam as premedication in children and adults with autism spectrum disorder, prior to general anaesthesia for dental care: a double-blind randomized clinical trial. (Ph.D. Thesis in Anesthesiology) – Medical School, São Paulo State University, UNESP; Botucatu, 2021.

Conventional dental care is often impossible in patients with autism spectrum disorder. Non-collaborative behaviors, sometimes even with self and heterous aggressiveness, corroborate to require premedications, which contribute to the non-memorization of negative events. Since scientific data is scarce regarding perioperative period in autism, therefore the primary objective of this study was to compare the degree of sedation between two parallel, double-blind groups, randomized to receive oral midazolam (0.5 $mg.kg^{-1}$, maximum 15 mg) or oral midazolam (0.5 $mg.kg^{-1}$) associated with oral *S*(+)-ketamine (3 $mg.kg^{-1}$, maximum 300 mg). The sample included 64 persons with autism, aged two to 59 years who were undergoing general anaesthesia for dental care, being allocated in equal proportions to each group. According to a dichotomous analysis of sedation level (Ramsay score 1 and 2 *versus* Ramsay ≥ 3), oral association of *S*(+)-ketamine and midazolam improved sedation, with increased probability of Ramsay ≥ 3, Relative Risk = 3.2 (95%CI = 1.32 to 7.76) compared to midazolam alone. Combined treatment also made it easier to obtain venous access, with a higher chance of not requiring physical stabilization, Relative Risk = 2.05 (95%CI = 1.14 to 3.68). There were no differences between groups regarding time to awakening and the occurrence of adverse events. We conclude that an association of oral *S*(+)-ketamine with midazolam provides more satisfactory preanaesthetic sedation rates than midazolam alone in patients with austism.

Key words: Autism, Autism Spectrum Disorder, Dental Care, Ketamine, Midazolam.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Escala de sedação de Ramsay.....	28
Figura 1	Diagrama de fluxo do ensaio clínico (CONSORT).....	33
Figura 2	Percentual dos níveis de sedação pela escala de Ramsay em cada grupo medicamentoso. Colunas da esquerda para direita correspondem ao Ramsay 1 a 5 em cada grupo, respectivamente . Comparação entre os grupos com p<0,02	38
Figura 3	Percentual da reação ao acesso venoso nos dois grupos. Comparação entre os grupos com p<0,01.....	41
Figura 4	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para o tempo de despertar.....	42
Figura 5	Símbolo Mundial do Autismo.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Dados demográficos, condições pré-operatórias dos participantes, duração da anestesia e a relação entre os grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa..... 34

Tabela 2 Comorbidades menos frequentes nos grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa..... 36

Tabela 3 Relação das variáveis quantitativas pré-operatórias em relação aos grupos medicamentosos. Valores expressos em média, desvio padrão, mediana, amplitude interquartil e intervalo de confiança 95%..... 37

Tabela 4 Percentuais dos diferentes graus de sedação entre os grupos. Valores expressos em frequência relativa..... 38

Tabela 5 Análise dicotômica do grau de sedação, em Ramsay 1 e 2 versus Ramsay ≥ 3, nos dois grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa..... 39

Tabela 6 Eventos adversos 30 minutos após administração da medicação pré-anestésica nos dois grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa..... 39

Tabela 7 Comparação do acesso venoso entre os dois grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa..... 40

Tabela 8 Análise dicotômica do acesso venoso entre os dois grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa..... 41

Tabela 9 Incidência de eventos adversos pós-operatórios nos grupos de intervenção. Valores expressos em frequência relativa..... 43

LISTA DE ABREVIATURAS

AMA	Associação de Amigos do Autista
ASA	American Society of Anesthesiologists
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
et al	Colaboradores
FiO_2	Fração inspirada de oxigênio
h	Coeficiente de tamanho do efeito
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
LI	Limite Inferior
LS	Limite Superior
Log	Logaritmo
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
O_2	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEEP	Pressão Positiva Expiratória Final
QI	Quociente de Inteligência
REBEC	Registro de Ensaios Clínicos Brasileiros
RR	Risco Relativo
TEA	Trastorno do Espectro Autista
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNESP	Universidade Estadual Paulista
Z-IMC	Escore Z – Índice de Massa Corporal

LISTA DE SÍMBOLOS

>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
≤	Menor ou igual
p>0,05	Não significativo estatísticamente
p<0,05	Significativo estatísticamente
%	Percentual

LISTA DE UNIDADES

cmH_2O	Centímetros de água
$kg.m^{-2}$	Kilograma por metro quadrado
mg	Miligrama
$mg.kg^{-1}$	Miligrama por kilograma
$mg.ml^{-1}$	Miligrama por mililitro
mmHg	Milímetro de Mercúrio
n	Número
pH	Potencial Hidrogênico

SUMÁRIO

1. Introdução..... 15
2. Hipótese..... 21
3. Objetivos..... 23
   3.1. Desfecho Primário..... 24
   3.2. Desfechos Secundários..... 24
4. Métodos..... 25
   4.1. Participantes e critérios de elegibilidade..... 26
   4.2. Período e Local..... 26
   4.3. Delineamento..... 26
   4.4. Critérios de inclusão..... 26
   4.5. Critérios de não inclusão..... 26
   4.6. Critérios de exclusão..... 26
   4.7. Grupos estudados..... 26
   4.8. Tipo de Análise..... 27
   4.9. Intervenções..... 27
   4.10. Análise estatística..... 29
5. Resultados..... 32
6. Discussão dos Resultados..... 44
7. Conclusão..... 51
8. Considerações finais..... 53
9. Referências..... 56
10. Apêndice..... 63
    Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 64
11. Anexos..... 67
    Anexo 1 – Parecer Comitê de Ética e Pesquisa Hospital Geral de Goiânia..... 68
    Anexo 2 – Parecer Comitê de Ética e Pesquisa UNESP..... 80
    Anexo 3 - Parecer da emenda do projeto - Comitê de Ética e Pesquisa Hospital Geral de Goiânia..... 84
    Anexo 4 – Termo de ciência do Hospital Geral de Goiânia..... 89
    Anexo 5 – Termo de ciência do Hospital Santa Terezinha de Goiânia..... 90

Anexo 6 – Comprovante de inscrição - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)..... 91

1. INTRODUÇÃO

O termo autismo foi inicialmente cunhado por Plouller (1906 apud DIAS, 2015), em estudos de pacientes com diagnóstico de demência. Eugen Bleuler, psiquiatra suíço, empregou a definição para descrever pacientes esquizofrênicos intensamente retraídos (1911 apud PEREIRA, 2000). Kanner (1944) e Aspenger (1944 apud FRITH, 1991); registraram crianças com dificuldades nas interações sociais, dificuldades na adaptação às mudanças de rotina, boa memória, sensibilidade exacerbada aos estímulos; principalmente aos sonoros; ecolalia ou propensão para repetir palavras do orador e dificuldades em desenvolver atividades espontâneas. A partir dessas publicações, os conceitos, as nomenclaturas e as condutas clínicas vêm evoluindo com o tempo (WOLFF, 2004; HARRIS, 2018).

Atualmente, no Manual de Transtornos Mentais- 5ª edição, o transtorno do espectro autista (TEA) é definido pela existência de déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, com estratificação em três níveis, conforme a gravidade dos prejuízos na comunicação social e dos padrões de comportamento restritos e repetitivos. Nível 1, exige apoio; nível 2, exige apoio substancial; nível 3, exige apoio muito substancial. O autismo pode estar associado a comprometimento intelectual, comprometimento da linguagem; condição médica, genética ou ambiental e ainda a outros transtornos do neurodesenvolvimento mental ou comportamental (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Estima-se que a prevalência mundial do TEA seja em torno de 1% (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). No ano de 2016, de acordo com o sistema de vigilância do Centro de Controle de Doenças/EUA, a prevalência do TEA aos oito anos de idade foi de 18,5/1.000 (1/54) crianças. Essa estimativa é 175% maior que no ano 2000 e 10% maior que em 2014, pela mesma base de dados (MAENNER *et al.*, 2020). Na Irlanda do Norte, em 2019/20, a prevalência foi de 4.2% nas crianças em idade escolar (RODGERS; MCCLUNEY, 2021). No Brasil, pesquisa em escolas públicas de quatro capitais, em indivíduos de seis a 16 anos, registrou prevalência de 1% (PORTOLESE *et al.*, 2017). O incremento na prevalência do TEA pode estar relacionado a critérios diagnósticos mais amplos, conscientização pública a respeito da afecção e melhorias nas ferramentas diagnósticas (SANCHEZ; CONSTANTINO, 2020). Em crianças com TEA e QI < 70, a média de idade para o diagnóstico foi de 44 meses e naquelas com QI > 70, o tempo médio do diagnóstico foi de 57 meses de vida (MAENNER *et al.*, 2020).

A causa etiológica exata do autismo ainda não foi definida. Fatores genéticos, ambientais e imunológicos parecem interagir em períodos de susceptibilidade durante o desenvolvimento neurológico (ESCHER; FORD, 2020; MANOLI; STATE, 2021). Agentes farmacológicos, toxinas e fatores nutricionais têm sido relacionados (DINAN; CRYAN, 2017). Infecções maternas durante a gestação, anticorpos contra o tecido neurológico fetal, e transtornos autoimunes familiares aparecem em múltiplos estudos associados ao TEA (MATELSKI; VAN DE WATER, 2016; BRUMBAUGH *et al.*, 2020). Ainda recentemente, pesquisas investigam a idade paterna avançada e a elevada incidência de partos cirúrgicos como possíveis fatores intrincados no aparecimento do TEA (MENASHE *et al.*, 2020; VERVOORT; DELGER; SOUBRY, 2021; YANG *et al.*, 2021).

O acometimento dentário não apresenta características específicas no autismo, mas está relacionado com a má higiene oral levando a alta incidência de cáries e gengivite (COMO *et al*., 2020). A xerostomia provocada pelos medicamentos frequentemente empregados, e a oferta abusiva de doces e guloseimas, na tentativa de controle comportamental pelos cuidadores, concorrem também no desenvolvimento de cáries (GANDHI; KLEIN, 2014).

Ausência de acompanhamento odontológico adequado tem origem multifatorial nos portadores do TEA, mas se dá principalmente pelas próprias características clínicas do autismo; a saber, alterações comportamentais e incapacidade de cooperação. O tratamento e condutas em pacientes portadores de necessidades especiais evoluíram marcadamente nas últimas décadas, tendo em vista os registros da obra literária "Holocausto Brasileiro" (ARBEX, 2013), o qual relata os ocorridos na maior instituição psiquiátrica do Brasil. No contexto atual, a sociedade civil, os tutores de pacientes e os profissionais de saúde não têm aceitado técnicas agressivas de contenção para a realização de procedimentos médicos ou odontológicos, seja em pacientes hígidos ou portadores de necessidades especiais. As técnicas baseadas na comunicação e manuseio farmacológicos ocupam a preferência dos responsáveis por pacientes com dificuldades na colaboração, principalmente na assistência odontológica (STRANGE, 2014; OLIVER; MANTON, 2015). Em decorrência desse fato, não raramente, a anestesia geral tem sido necessária para reabilitação oral (COMO *et al.*, 2020).

Pacientes portadores do TEA constituíram 30% dos casos observados em uma amostra de 212 indivíduos que apresentavam transtornos neurológicos e necessitaram de tratamento dentário sob anestesia geral (OUCHI; SUGIYAMA, 2015). Registro do

acompanhamento dentário em 118 pacientes autistas constatou a realização de anestesia geral em 9,3%, 48,3% e 57,1% em crianças, adolescentes e adultos, respectivamente (MANGIONE *et al.*, 2020).

Portadores de desabilidades neurológicas são frequentemente excluídos de ensaios clínicos, devido à capacidade cognitiva restrita e às dificuldades na condução clínica; entretanto, tais indivíduos se beneficiariam consideravelmente de estudos a respeito de medicação pré-anestésica. Artigo de revisão da literatura sobre o manejo perioperatório em portadores do TEA concluiu que existem poucas evidências científicas para direcionar as condutas perioperatórias, inclusive quanto à medicação pré-anestésica (TAGHIZADEH *et al*., 2015; SNOW *et al.*, 2016).

Entre os desafios enfrentados por pacientes autistas, existe a dificuldade de comunicação e de adaptação a experiências sensoriais não rotineiras. O manuseio perioperatório deve ser individualizado de acordo com as manifestações clínicas, grau do autismo e comorbidades associadas (MUSKAT *et al.*, 2015). Alguns autores sugerem determinadas condutas, como o uso de medidas não farmacológicas e/ou farmacológicas, tendo como referência essas estratificações (TAGHIZADEH *et al.*, 2019).

É imperioso o emprego de medicação pré-anestésica em considerável parcela de portadores do TEA, principalmente naqueles que apresentam alterações psicológicas súbitas com comportamentos agressivos a si próprios e a outros (VLASSAKOVA; EMMANOUIL, 2016). Além de facilitar os procedimentos necessários para indução anestésica, os fármacos corroboram com a instalação de amnésia e podem favorecer a não memorização de eventos negativos, capazes de desencadear maior resistência em intervenções futuras.

As medicações pré-anestésicas empregadas em portadores do TEA variam consideravelmente conforme a literatura. Há relatos do uso de midazolam, diazepam, temazepam, ketamina, clonidina e dexmedetomidina; isoladamente ou em associação entre eles (VLASSAKOVA; EMMANOUIL, 2016; TAGHIZADEH *et al.*, 2019). Estudo retrospectivo constatou que portadores do TEA, em comparação com não autistas, tiveram maior probabilidade de receber medicações pré-anestésicas atípicas 42,1% *versus* 6,1%, isoladamente ou em combinação. Considerou-se como medicações pré-anestésicas atípicas; o uso de ketamina intramuscular isolada ou associada ao midazolam, midazolam intranasal ou ketamina intranasal (ARNOLD *et al.*, 2015).

As medicações pré-anestésicas devem ser administradas preferencialmente pela via oral, pois a via intranasal apresenta desconforto importante no momento da administração, com piora na colaboração do paciente; e a via intramuscular deve ser reservada a pacientes com comportamentos extremos e àqueles que a recusam por via oral. Não raro, autistas desenvolvem resistência a alguns sabores e texturas de alimentos; dessa forma, existem sugestões para se administrar a medicação pré-anestésica, inserida no líquido preferido do paciente, e até mesmo em um recipiente, com o qual ele esteja familiarizado (VLASSAKOVA; EMMANOUIL, 2016).

Midazolam é um benzodiazepínico de ação curta, extensivamente utilizado como medicação pré-anestésica na população pediátrica, com ação nos receptores GABA. Revisão sistemática a respeito da eficácia do midazolam, como sedativo por via oral em crianças, constatou índices de sucesso entre 36,7% e 97,0%, com variabilidade das doses empregadas; entretanto, a maioria dos estudos referiu dose de 0,5 $mg.kg^{-1}$ (MANSO *et al*., 2019). Em um ensaio clínico, midazolam por via oral demonstrou biodisponibilidade média de 36%, porém variabilidade extensa, entre 9% e 71% (REED *et al.*, 2001).

A ketamina é um derivado fenilciclidínico, que atua nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores opioides, entre outros; e apresenta em sua composição química, um carbono quiral, que proporciona a existência de dois estereoisômeros, cada qual com propriedades farmacológicas distintas. Os efeitos clínicos proporcionados pelo estereoisômero dextrógiro (s(+) ketamina); levam à hipnose, amnésia, efeitos psicomiméticos, analgesia e atividade antidepressiva (PELTONIEMI *et al*., 2016; TRIMMEL *et al.*, 2018). A biodisponibilidade da ketamina racêmica por via oral está entre 16 e 24% (GRANT; NIMMO; CLEMENTS, 1981; FANTA *et al*., 2015), e da s(+) ketamina entre 8% e 11% (PELTONIEMI *et al.*, 2012; FANTA *et al.*, 2015). O uso de benzodiazepínicos associados à ketamina reduz a possibilidade de eventos psicomiméticos (FUNK *et al.*, 2000) e a s(+) ketamina, por si só, produz menor incidência desses efeitos, quando comparada à mistura racêmica (TRIMMEL *et al.*, 2018).

Pela via oral, em pacientes autistas, as doses empregadas do midazolam apresentam, na literatura, variação de 0,25 - $1mg.kg^{-1}$ e da ketamina de 3 a 6 $mg.kg^{-1}$ (VLASSAKOVA; EMMANOUIL, 2016).

A literatura científica é escassa quanto a medicações pré-anestésicas em autistas, com uma demanda esperada sobre o tema (TAGHIZADEH *et al.*, 2015). Em virtude do aumento da prevalência do TEA e pela constatação de que seus portadores apresentam

maior incidência de procedimentos cirúrgicos, há a necessidade de implementar as condutas clínicas para o acompanhamento adequado dos mesmos.

A partir da fundação da primeira associação de pais de crianças autistas em 1963, no Reino Unido, teve início um movimento de conscientização acerca do tema. No Brasil, a Associação de Amigos do Autista (AMA) foi fundada em 1983 e, assim como em outros países, promove ações de divulgação e conscientização a respeito do TEA.

2. HIPÓTESE

Estabeleceu-se a hipótese de que a adição de s(+) ketamina oral ao midazolam oral propicia aumento do grau de sedação, quando administrados como medicação pré-anestésica em pacientes com transtorno do espectro autista.

3. OBJETIVOS

DESFECHO PRIMÁRIO

O estudo apresentou, como desfecho primário, uma comparação entre os graus de sedação pela escala de Ramsay, com a administração de midazolam isoladamente ou com a associação de midazolam e s(+) ketamina, ambos por via oral, como medicação pré-anestésica em portadores do espectro autista, submetidos à anestesia geral para reabilitação dentária.

DESFECHO SECUNDÁRIO

Reação do paciente no momento da obtenção do acesso venoso periférico; interferência no tempo de despertar; e ocorrência de eventos adversos, tais como; agitação, nistagmo, sialorreia, vômitos pós-operatórios e dor pós-operatória compuseram o desfecho secundário.

4. MÉTODOS

1. PARTICIPANTES E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Após aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Goiânia/Alberto Rassi (CAAE 65117917.1.0000.0035) e da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP (CAAE 65117917.1.3001.5411) e após o registro na plataforma virtual de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC), www.ensaiosclinicos.gov.br, sob o código RBR-8ttw3f; foi realizado estudo em indivíduos com diagnóstico prévio do TEA, firmado por especialista da área, com indicação de anestesia geral para assistência odontológica.

2. PERÍODO E LOCAL

Os participantes foram recrutados no período compreendido entre setembro de 2018 a janeiro de 2021, no Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi e no Hospital Santa Terezinha, localizados na cidade de Goiânia, Goiás, Brasil. Durante a avaliação pré-anestésica, os responsáveis pelos participantes receberam as orientações relacionadas à pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O termo de assentimento foi dispensado devido ao comprometimento da comunicação verbal e não verbal dos participantes.

3. DELINEAMENTO

Ensaio clínico prospectivo, paralelo, duplamente encoberto, controlado e randomizado.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A amostra incluiu participantes com diagnóstico prévio do TEA, de ambos os sexos, idade entre dois e 59 anos, estado físico ASA II, com necessidade de medicação pré-anestésica, submetidos a anestesia geral para tratamento dentário.

5. CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

Previsão de via aérea difícil, presença de disfunção renal, cardiopatia, história de alergia ou reação desfavorável em exposição prévia aos medicamentos do estudo.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Ingesta inadequada e ocorrência de vômitos após administração dos medicamentos.

7. GRUPOS ESTUDADOS

7.1. GRUPO MIDAZOLAM

Os participantes alocados nesse grupo receberam midazolam, dose de 0,5 $mg.kg^{-1}$ (máximo de 15 mg) em suspensão oral (Dormire®, cloridrato de midazolam, Solução Oral 2 mg/ml, Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda).

7.2. GRUPO MIDAZOLAM/ KETAMINA

Os participantes alocados nesse grupo receberam midazolam , dose de 0,5 $mg.kg^{-1}$, máximo de 15 mg e s(+) ketamina, dose de 3 $mg.kg^{-1}$, máximo de 300 mg (Ketamin NP®, cloridrato de dextrocetamina, Solução Injetável – 50 mg/mL Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda), diluída na suspensão oral de midazolam (Dormire®, cloridrato de midazolam, Solução Oral 2 mg/ml, Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda).

8. TIPO DE ANÁLISE

A análise foi efetuada *per-protocol* no sentido de avaliar o efeito do tratamento em condições ideais.

9. INTERVENÇÕES

A admissão hospitalar ocorreu no mesmo dia do procedimento. O jejum foi de seis horas para alimentos sólidos leves e de duas horas para líquidos sem resíduos. Caso os pacientes fizessem uso rotineiro de medicações psicotrópicas, elas não deveriam ser administradas com tempo inferior a duas horas do horário proposto para a realização do procedimento.

No dia do procedimento, a enfermeira-chefe da ala de internação recebeu por escrito a dose calculada pelo peso do participante das duas opções dos medicamentos, devendo administrar uma das opções após o sorteio do grupo. Para a aleatorização, foram disponibilizados envelopes opacos, numerados de um a 64, cada um deles contendo uma das opções de intervenção, em igual número para cada grupo. A ordem do sorteio foi estabelecida através de calculadora virtual de randomização (www.randomization.com). A enfermeira-chefe preparou e administrou a medicação, sem que o participante ou seu tutor tivesse conhecimento do grupo de intervenção, bem como o anestesista, avaliador do grau de sedação.

Trinta minutos antes da entrada no centro cirúrgico, os pacientes receberam, por via oral, a medicação conforme o grupo sorteado. Imediatamente antes da entrada no centro cirúrgico, avaliou-se o grau de sedação pela escala de Ramsay (Quadro 1), que a seguir foi dicotomizada em Ramsay 1 e 2 *versus* Ramsay ≥ 3. Ainda antes da entrada no centro cirúrgico foi observada a ocorrência ou não de nistagmo, agitação, sialorreia ou outros eventos adversos.

Os participantes adultos, que não permitiram sua condução ao centro cirúrgico ou que não permitiram o acesso venoso, decorridos os 30 minutos da medicação via oral; receberam s(+) ketamina intramuscular (3 $mg.kg^{-1}$), com observação pelo anestesista que

conduziria o caso; tendo apresentado condições para o acesso venoso após cinco minutos. As crianças, que se encontraram nas condições supracitadas, receberam indução inalatória com sevoflurano.

No centro cirúrgico, o paciente foi colocado na mesa cirúrgica e realizado o acesso venoso periférico. A reação do paciente ao acesso venoso foi estratificada em graus de 1 a 4; correspondendo a: 1 - contenção farmacológica e física, 2 - contenção física, 3 - reação mínima e 4 - sem reação, respectivamente. Para contenção farmacológica, os indivíduos foram submetidos a indução inalatória com sevoflurano e O_2 a 100%, sob máscara facial, ou administração intramuscular de s(+) ketamina (3 $mg.kg^{-1}$), com subsequente obtenção do acesso vascular periférico. A contenção física se deu por cuidadosa estabilização protetiva do paciente, pela equipe da enfermagem. Posteriormente, a reação ao acesso vascular foi dicotomizada em: com contenção (escala 1 e 2) e sem contenção (escala 3 e 4).

Nível	Apresentação Clínica
1	Ansiedade, agitação
2	Acordado, cooperativo, tranquilo
3	Adormecido, desperta ao leve toque glabelar ou estímulo sonoro baixo
4	Adormecido, reage prontamente ao leve toque glabelar ou estímulo sonoro alto
5	Adormecido, reage lentamente ao estímulo doloroso vigoroso ou estímulo sonoro alto
6	Adormecido, sem resposta ao estímulo doloroso vigoroso ou estímulo sonoro alto

Quadro 1. Escala de sedação proposta por Ramsay (RAMSAY *et al.*, 1974).

A monitorização intraoperatória constou de eletrocardioscopia com cinco canais (DII, AVL e V5), pressão arterial não invasiva automática, oximetria de pulso, capnometria e temperatura axilar. Após pré-oxigenação por três minutos, a indução da anestesia, foi procedida com propofol (3 $mg.kg^{-1}$), fentanil (2 $\mu g.kg^{-1}$) e besilato de cisatracúrio (0,15 $mg.kg^{-1}$). A intubação traqueal, via nasal, foi realizada após esperar o efeito máximo do bloqueador neuromuscular. Instalou-se ventilação mecânica, controlada a volume, volume corrente 6 $ml.kg^{-1}$, frequência respiratória adequada a idade para manter capnometria entre 35 e 45 mmHg, fiO_2 80%, PEEP de 5 cmH_2O.

A anestesia foi mantida com sevoflurano; fração administrada mínima de 2%, com incrementos de 0,5% baseados nos parâmetros cardiovasculares. Caso a fração

administrada necessária atingisse o valor de 4%, foram administradas doses incrementais de fentanil (1 μg.kg^{-1}) até a dose máxima de 5 μg.kg^{-1}. Quando houve indicação de tratamento endodôntico e/ou extrações dentárias, os cirurgiões-dentistas procederam à anestesia local com lidocaína 2% com vasoconstritor.

Os pacientes receberam no início do procedimento, cefazolina 25 mg.kg $^{-1}$ como antibioticoprofilaxia, devido raspagens gengivais e intubação nasal; dexametasona 0,15 mg.kg^{-1} para profilaxia de náuseas e vômitos. Ao término do procedimento foram administrados dipirona (30 mg.kg^{-1}) e ondansetrona (0,15 mg.kg^{-1}). O tempo do despertar foi constituído do momento da interrupção dos anestésicos até o momento da extubação.

A ventilação controlada foi mantida até que os sinais de deglutição e os movimentos respiratórios se iniciassem, momento da reversão do bloqueio neuromuscular com atropina (0,02 mg.kg^{-1}) e neostigmina (0,04 mg.kg^{-1}). O tubo traqueal foi removido na presença da reversão completa do bloqueador neuromuscular, com sinais de ventilação espontânea adequada e movimento com a intenção de realizar a autoextubação. Os participantes permaneceram na sala de recuperação pós-anestésica até o retorno da condição neuropsicológica habitual e para observação da ocorrência de agitação, nistagmo, sialorreia, vômitos e sinais sugestivos de dor pós-operatória. Caso necessária, analgesia complementar foi realizada com tramadol intravenoso, na dose de 1 mg.kg^{-1}.

Os responsáveis pelos pacientes foram contatados por ligação telefônica sete dias após a realização do procedimento para que informassem o estado comportamental do paciente no momento do contato telefônico, qualificando em três níveis; mais calmo, inalterado e mais agitado; em comparação com o estado comportamental prévio ao tratamento; e avaliação do grau de satisfação com o procedimento, numa escala crescente de zero a quatro.

10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o cálculo amostral, foi considerada taxa de sonolência esperada para midazolam isolado de 50%, basedada em média de efeito de pesquisas anteriores; e com expectativa de incremento absoluto de 35% na taxa de sonolência (h=0.775) com a associação de midazolam e s(+) ketamina. Ficou estabelecida a necessidade de 27 participantes por grupo para um poder de detecção de 80% e tolerância ao erro alfa de 5%. Optou-se pelo acréscimo de cinco indivíduos em cada grupo, a fim de compensar perdas por quebra de protocolo.

Na análise estatística, as variáveis foram classificadas em qualitativas e quantitativas. As variáveis qualitativas foram expressas em proporções amostrais e seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC 95%) das diferenças percentuais e riscos relativos (RR), com comparação entre os grupos pelo teste do qui-quadrado, com correção de Yates e teste exato de Fisher, quando aplicáveis.

Para as variáveis quantitativas, o teste de Shapiro-Wilk e a análise de histograma foram efetuados para a avaliação de normalidade de distribuição. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão e os grupos foram comparados pelo teste t de Student não pareado. As variáveis quantitativas que se apresentaram com distribuição não normal foram expressas em mediana, amplitude interquartil e seus respectivos IC 95% e, por seguinte, receberam tratamento pelo teste de Mann-Whitney. O despertar também foi avaliado em tempo para sua ocorrência, pela curva de sobrevivência de Kaplan-Meier. Nos testes empregados, valores de p inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

O intervalo de confiança (*IC*) para média (μ) populacional é apresentado a seguir:

$$IC(\mu)_{1-\alpha} : [LI; LS] : \left[\overline{x} - t_{(\alpha/2;n-1)} \frac{S}{\sqrt{n}}; \overline{x} + t_{(\alpha/2;n-1)} \frac{S}{\sqrt{n}} \right]$$

em que, *LI* é o limite inferior e *LS* o limite superior do intervalo de confiança estimado, 1 - α é o nível de confiança, sendo que foi fixado em 95%, α é o nível de significância, t refere-se à probabilidade $\alpha/2$ unicaudal da distribuição t-student com $n - 1$ graus de liberdade ; n é o tamanho da amostra (MORETTIN, 2009). Nos casos em que não foi observado a normalidade dos dados (distribuições assimétricas) estimou-se a mediana e o intervalo de confiança para mediana.

Uma aproximação para o intervalo de confiança de $1-\alpha$ para a mediana foi estimado pelo método de interpolação de Hettmansperger-Sheather (HETTMANSPERGER; SHEATHER, 1986):

$$IC(Md)_{1-\alpha} : (LI; LS) : \left(\lambda X_{k+1} + (1-\lambda) X_k ; \lambda X_{n-k} + (1-\lambda) X_{n-k+1} \right),$$

em que *n* é o tamanho da amostra de uma variável aleatória que segue uma distribuição Binomial (*B(n,p=0,5)*); *k*: inteiro entre *[0,n/2]*; $\lambda = (n-k)I/k + (n-2k)I$; $I = \gamma_k - 1-\alpha/\gamma_k - \gamma_{k+1}$; $\gamma_{k+1} < 1-\alpha < \gamma_k$; *X*: valores observados.

Para as variáveis qualitativas, foram estimadas as proporções amostrais e seus respectivos intervalos de confiança exatos para o estimador de máxima verossimilhança de "*p*"; neste, utiliza-se a distribuição F (LEEMIS; TRIVEDI, 1996). O intervalo de confiança (*IC*) para proporção (*p*) populacional é apresentado a seguir:

$$IC(p)_{1-\alpha} : [LI; LS] : \left[\frac{1}{1 + \frac{n-y+1}{yF_{2y;2(n-y+1);\frac{1-\alpha}{2}}}} ; \frac{1}{1 + \frac{n-y}{(y+1)F_{2(y+1);2(n-y);\frac{\alpha}{2}}}} \right], \quad (1)$$

em que, *LI* é o limite inferior e *LS* o limite superior do intervalo de confiança estimado, 1 - α é o nível de confiança da fórmula 1, sendo que foi fixado em 95%, α é o nível de significância, *F* refere-se à probabilidade *α/2* e *1-α/2* da cauda superior direita da distribuição de *F*; *n* é o tamanho da amostra, *y* o número de sucessos (*y* = 1, 2, ..., n-1), 2*y*, 2(*n* – *y* + 1), 2(*y* + 1) e 2(*n* - *y*) são os graus de liberdade das distribuições de *F*.

Segundo Leemis e Trivedi (1996), nos casos especiais em que $y = 0$ e $y = n$, deve-se proceder da seguinte forma:

Se $y = 0$, o *LI* do *IC* é tomado como 0 e o *LS* é obtido como anteriormente.

Se $y = n$, o *LS* do *IC* é tomado como 1 e o *LI* é obtido como anteriormente.

As análises foram realizadas utilizando o ambiente R, *A Language and Environment for Statistical Computing* (R CORE TEAM, 2018).

5. RESULTADOS

Para a comparação do grau de sedação entre o midazolam oral e a associação oral de midazolam com s(+) ketamina, como pré-anestésico, foram recrutados 64 participantes, alocados randomicamente, sendo 32 em cada grupo de intervenção. Quatro participantes do grupo Midazolam/Ketamina, representando 6,25% do total amostral, não ingeriram adequadamente a medicação pré-anestésica e foram excluídos do estudo (Figura 1).

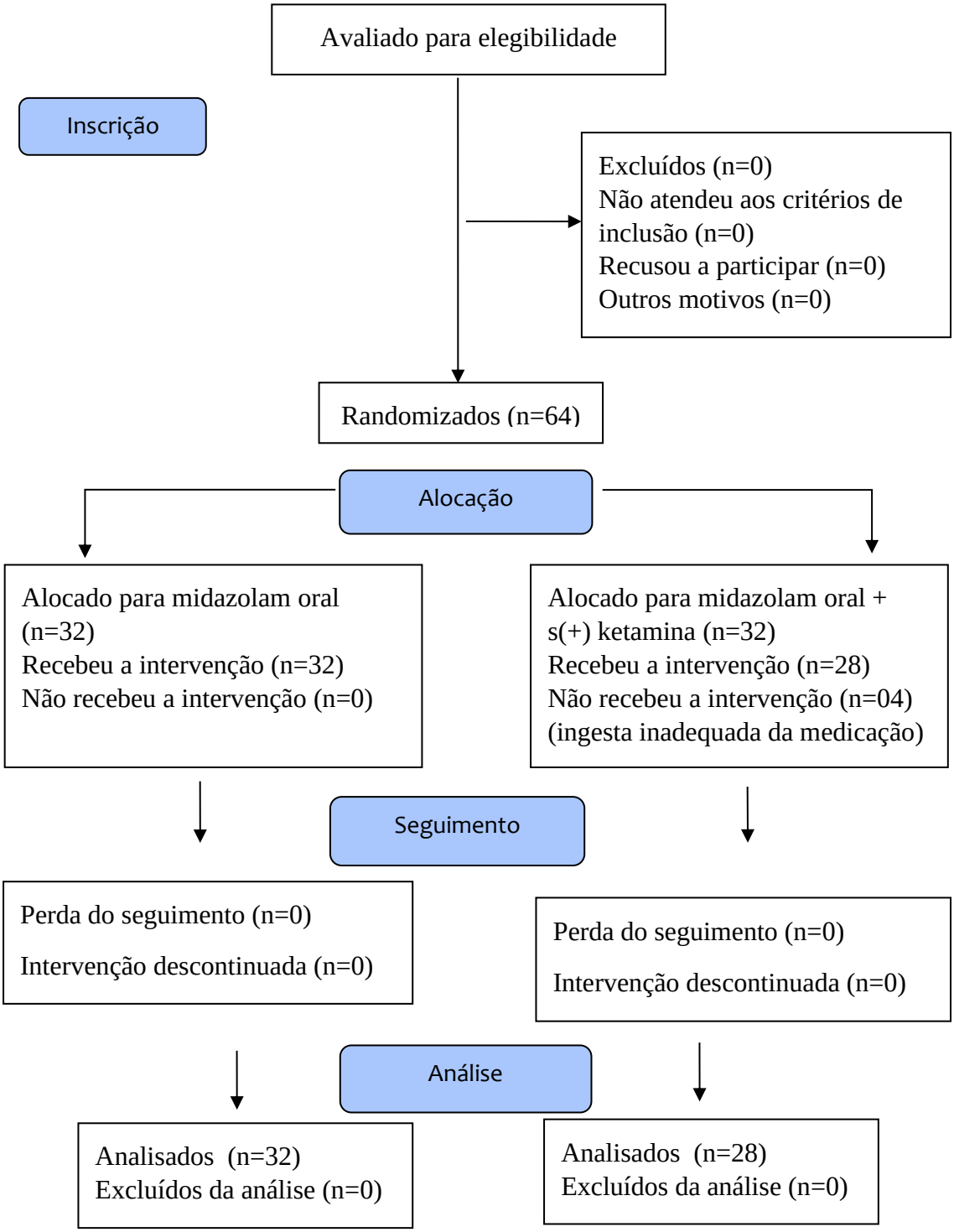

Figura 1. Diagrama de fluxo do ensaio clínico (CONSORT).

Os grupos se assemelharam quanto aos aspectos demográficos e condições pré-operatórias (Tabela 1). Todos os pacientes foram considerados como estado físico ASA II. O sexo masculino prevaleceu, constituindo 75% dos casos estudados, sendo que os participantes com idade inferior a 19 anos representaram 60% da amostra. A menor idade apresentada na amostra foi de três anos e a maior idade foi 47 anos.

Quanto ao grau do autismo, os graus 2 e 3, quando associados, tiveram incidência de 86,6%, e o grau 1 apresentou 13,4% dos casos.

Em relação às comorbidades, a epilepsia e a obesidade apresentaram maior frequência. A epilepsia esteve presente em 30% dos casos. Nas crianças e adolescentes, considerou-se a obesidade, com escores Z-IMC maior ou igual a dois, avaliados pelas curvas de escore Z-IMC propostas pela OMS, ajustadas para cada sexo e faixa etária (DE ONIS *et al.*, 2007; WHO, 2021). Nos adultos, adotou-se IMC maior ou igual a 30 para o diagnóstico de obesidade (WHO, 2021). Em toda a amostra, a obesidade foi diagnosticada em 26,6%. Cerca de 76,6% do total de pacientes estava em uso contínuo de psicotrópicos. As demais comorbidades, presentes em menor número, estão listadas na Tabela 2.

Tabela 1. Dados demográficos, condições pré-operatórias dos participantes, duração da anestesia e a relação entre os grupos de intervenção (η=60).

continua

VARIÁVEL	**GRUPO MIDAZOLAM** **η = 32**	**GRUPO MIDAZOLAM KETAMINA** **η = 28**	**p**
Idade (anos) ‡			0,64
<12 anos	50%	39.3%	
12 a 19 anos	15.6%	14.3%	
>19 anos	34.4%	46.4%	
Sexo masculino‡	78.1%	71.4%	0,57
Índice de Massa Corpórea ($kg.m^{-2}$) †	22.0 ±6.0	21.8 ±5.0	0,19

conclusão

VARIÁVEL	GRUPO MIDAZOLAM η = 32	GRUPO MIDAZOLAM KETAMINA η = 28	p*
Grau do Autismo‡ ¥			0,94
1	12,5%	14,3%	
2	37,5%	32,1%	
3	50%	53,6%	
Comorbidades‡			0,97
Ausente	25%	21,5%	
Epilepsia	31,2%	35,6%	
Obesidade	25%	28,5%	
Outras	21,9%	17,9%	
Uso de medicamentos‡	75%	78,5%	0,77
Anticonvulsivantes	34.4%	4,4%	0,43
Antipsicóticos	62,5%	53,6%	0,60
Antidepressivos	9,4%	10,7%	0,86
Benzodiazepínicos	18,8%	28,6%	0,54
Duração da anestesia (minutos) †	149,50 ± 66,05	143,32 ± 66,46	0,72

† Valores expressos em média e desvio padrão. Teste t de Student.

‡ Valores expressos em frequência relativa. Teste do qui-quadrado.

¥ Grau do Autismo: 1- exige apoio/ 2-exige apoio substancial/ 3- exige apoio muito substancial.

*p ao nível de 0,05 de significância.

Tabela 2. Comorbidades menos frequentes, por grupo.

VARIÁVEL	GRUPO MIDAZOLAM η = 32	GRUPO MIDAZOLAM KETAMINA η = 28
Afasia	0%	3,5%
Agenesia corpo caloso	3,1%	0%
Asma brônquica	0%	3,5%
Atraso mental	15,6%	3,5%
Déficit visual e surdez	0%	3,5%
Dosagem de alanina e arginina aumentadas, homocisteína baixa	3,1%	0%
Dosagem de homocisteína baixa	3,1%	0%
Hipertensão arterial	0%	7,0%
Hipotireoidismo	6,2%	7,0%
Paralisia cerebral	12,5%	17,8%
Refluxo gastroesofágico	0%	3,5%
Síndrome de Angelman	6,2%	0
Síndrome de Down	6,2%	3,5%
Síndrome de West	3,1%	0%

Valores expressos em frequência relativa.

As variáveis quantitativas referentes ao período pré-operatório, a saber: frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, e número de psicotrópicos de uso rotineiro foram inicialmente tratadas estatisticamente quanto à distribuição normal ou não. A variável frequência cardíaca seguiu distribuição normal por grupo, sendo representada pela média e

desvio padrão; as demais não seguiram a normalidade e foram representadas pelas medianas e suas amplitudes interquartis (Tabela 3).

Tabela 3. Relação das variáveis quantitativas pré-operatórias em relação aos grupos medicamentosos (n=60).

VARIÁVEL	**GRUPO MIDAZOLAM** **η = 32**	**GRUPO MIDAZOLAM KETAMINA** **η = 28**	**p***
Frequência cardíaca†	88,31 ± 17,3 (82,07-94,55)	86,04 ± 15,6 (79,98-92,09)	0,05
Pressão sistólica‡	100 ± 30 (90-110)	100 ± 21 (100-110)	0,47
Pressão diastólica‡	60 ± 29 (60-70)	60 ± 9 (60-60)	0,43
Número de psicotrópicos‡	1 ± 2 (1-2)	2 ± 2 (1-3)	0,24

† Valores expressos em média, desvio padrão e intervalo de confiança 95% . Teste t de Student.

‡ Valores expressos em mediana, amplitude interquartil e intervalo de confiança 95%. Teste Mann-Whitney.

*p ao nível de 0,05 de significância.

Quanto ao desfecho primário, os graus de sedação obtidos pela escala de Ramsay demonstraram que o nível Ramsay 2 foi significativamente maior no grupo Midazolam, em comparação com os demais níveis de sedação no mesmo grupo, com $p<0,02$ (Figura 2). Entretanto, não houve diferenças estatísticas, ao se considerar os demais níveis de sedação, individualmente, entre o grupo Midazolam e o grupo Midazolam/Ketamina, observados pelos intervalos de confiança da diferença entre porcentagens (Tabela 4).

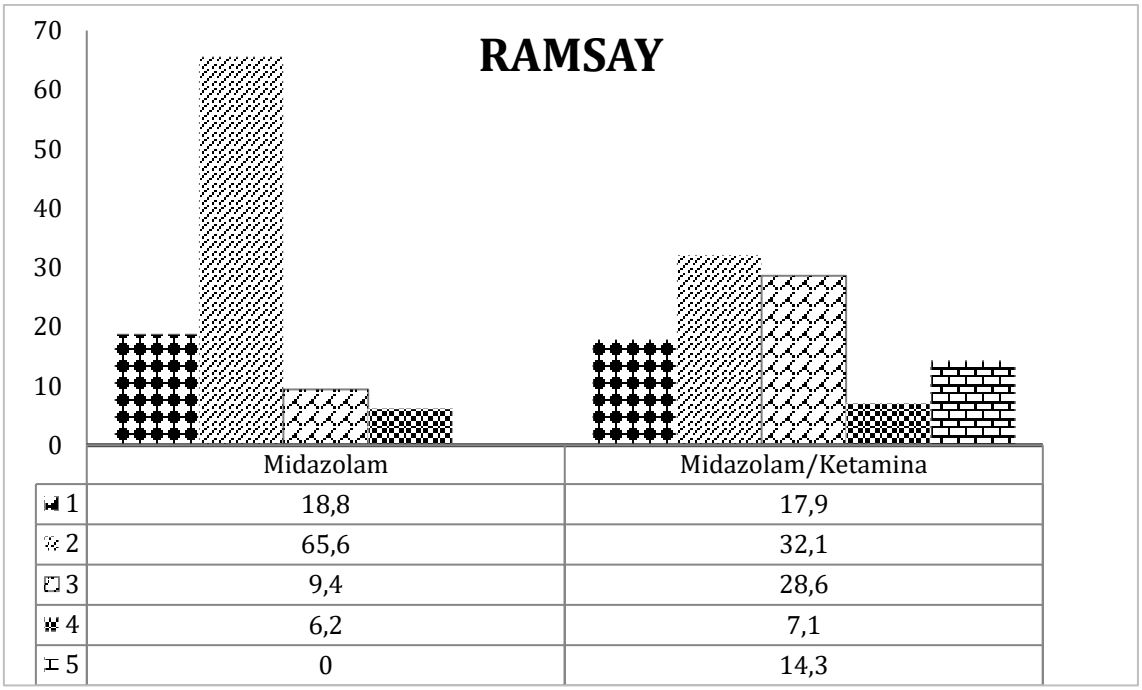

Figura 2. Percentual dos níveis de sedação pela escala de Ramsay em cada grupo medicamentoso. Colunas da esquerda para direita correspondem ao Ramsay 1 a 5 em cada grupo, respectivamente . Comparação entre os grupos com p<0,02

Tabela 4. Percentuais dos diferentes graus de sedação entre os grupos.

GRAU DE SEDAÇÃO	**GRUPO MIDAZOLAM** $\eta = 32$	**GRUPO MIDAZOLAM KETAMINA** $\eta = 28$	**DIFERENÇA ENTRE PORCENTAGENS (IC95% DAS DIFERENÇAS)**	**p**
Ramsay ‡				<0,02
1	18,8%	17,9%	+0,9% (-18,7 a +20,5)	
2	65,6%	32,1%	+33,5% (+9,6 a 57,4)	
3	9,4%	28,6%	-19,2% (-38,7 a +0,3)	
4	6,2%	7,1%	-0,9% (-13,6 a +11,8)	
5	0%	14,3%	-14,3%†	

‡ Valores expressos em frequência relativa. Teste do qui-quadrado.

† Impossibilidade de calcular o intervalo de confiança 95% da diferença de proporções por conta da não ocorrência do desfecho em um dos grupos.

Ao se fazer a análise dicotômica do grau de sedação em Ramsay 1 e 2 *versus* Ramsay ≥ 3, verificou-se existir diferença estatística (p<0,01), com maior ocorrência de Ramsay ≥ 3 no grupo Midazolam/Ketamina (Tabela 5).

Tabela 5. Análise dicotômica do grau de sedação, em Ramsay 1 e 2 versus Ramsay ≥ 3, nos dois grupos de intervenção.

VARIÁVEL	GRUPO MIDAZOLAM η = 32	GRUPO MIDAZOLAM KETAMINA η = 28	RISCO RELATIVO (IC95%)	P*
Ramsay 1 e 2‡	84,4%	50,0%		
Ramsay ≥ 3‡	15,6%	50,0%	3,20 (1,32 a 7,76)	<0,01

‡ Valores expressos em frequência relativa.

*Teste de qui-quadrado para independência; p ao nível de 0,05 de significância.

No momento da avaliação do grau de sedação, a ocorrência de agitação e nistagmo no grupo Midazolam/Ketamina apresentou incidência cerca de duas vezes maior, entretanto sem diferenças estatísticas. A sialorreia não apresentou diferença de incidência significativa entre os dois grupos (Tabela 6).

Tabela 6. Eventos adversos 30 minutos após administração da medicação pré-anestésica, nos dois grupos de intervenção.

VARIÁVEL	GRUPO MIDAZOLAM η = 32	GRUPO MIDAZOLAM KETAMINA η = 28	RISCO RELATIVO (IC95%)	p*
Agitação‡	3,1%	7,1%	2,28 (0,21 a 23,87)	0,48
Nistagmo‡	9,4%	21,5%	2,28 (0,62 a 8,30)	0,20
Sialorreia‡	6,2%	7,1%	1,14 (0,17 a 7,58)	0,89

‡ Valores expressos em frequência relativa.

*Teste de qui-quadrado para independência; p ao nível de 0,05 de significância.

Em relação ao acesso venoso, houve diferença estatística entre os dois grupos ($p < 0,01$), tendo a escala 2 (contenção física) apresentado maior frequência relativa no grupo Midazolam (Tabela 7 e Figura 3).

A avaliação dicotômica do acesso venoso revelou que a associação da s(+) ketamina ao midazolam facilitou o acesso venoso, com probabilidade duas vezes maior de obtenção deste, sem a necessidade de contenção do indivíduo (Tabela 8).

Tabela 7. Comparação do acesso venoso entre os dois grupos de intervenção.

ACESSO VENOSO	**GRUPO MIDAZOLAM** $\eta = 32$	**GRUPO MIDAZOLAM KETAMINA** $\eta = 28$	**DIFERENÇA ENTRE PORCENTAGENS (IC95% DAS DIFERENÇAS)**	**p***
Facilidade de obtenção‡				<0,01
Contenção farmacológica	9,4%	17,9%	-8,5% (-25,9 a +8,9)	
Contenção física	59,4%	17,9%	+41,5% (+19,4 a +63,7)	
Resistência mínima	28,1%	39,2%	11,2% (-35,0 a +12,7)	
Sem reação	3,1%	25%	-21,9% (-39,0 a +4,7)	

‡ Valores expressos em frequência relativa.

*Teste de qui-quadrado para independência; p ao nível de 0,05 de significância.

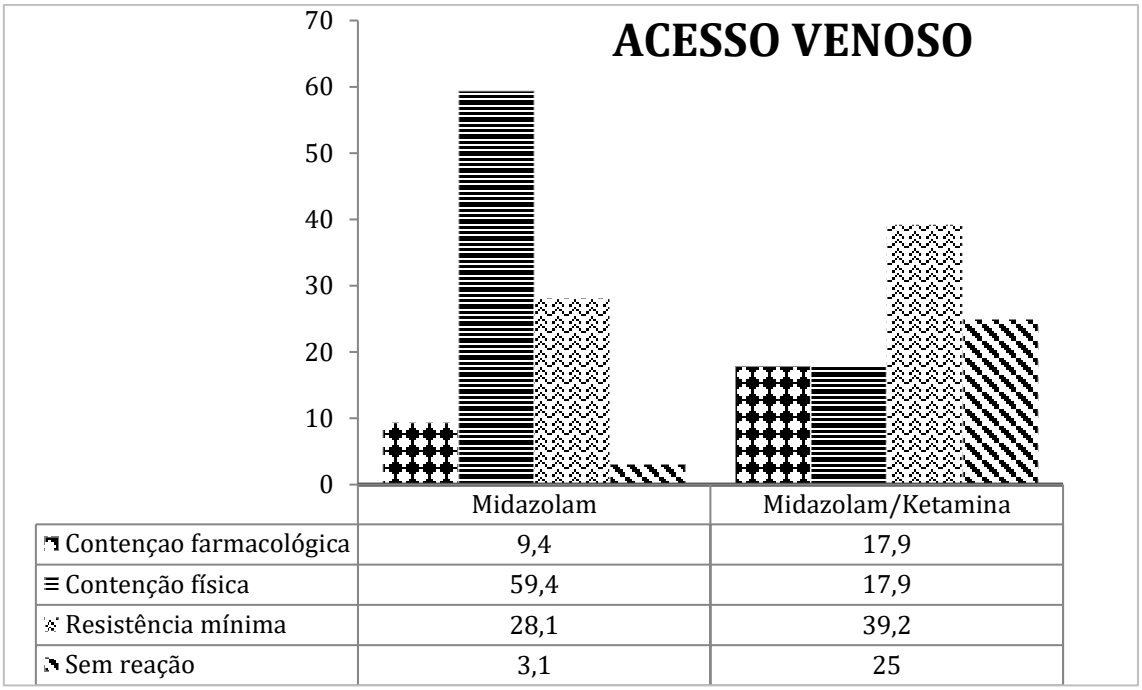

Figura 3. Percentual da reação ao acesso venoso nos dois grupos. Comparação entre os grupos com p<0,01

Tabela 8. Análise dicotômica do acesso venoso entre os dois grupos de intervenção.

ACESSO VENOSO	**GRUPO MIDAZOLAM** $\eta = 32$	**GRUPO MIDAZOLAM KETAMINA** $\eta = 28$	**RISCO RELATIVO (IC95%)**	**p***
Sem contenção‡	30,3%	64,3%		
Com contenção‡	69,7%	35,7%	2,05 (1,14 a 3,68)	< 0,02

‡ Valores expressos em frequência relativa.

*Teste de qui-quadrado para independência; p ao nível de 0,05 de significância.

Na análise do tempo de despertar, devido à distribuição fora da normalidade, os dados foram representados em mediana, amplitude interquartil e intervalo de confiança de 95% da mediana. No grupo Midazolam, a mediana do tempo de despertar foi de 13 minutos ± 8 (IC95% 10 a 15 minutos); e no grupo Midazolam/Ketamina foi de 16 minutos ±12 (IC95% 12 a 21 minutos). Aplicou-se o teste de Mann-Whitney e não foi constatada diferença estatística entre

os grupos (p=0,12). O tempo de despertar ainda foi avaliado pela curva de sobrevida de Kaplan-Meier, a qual também não apontou diferenças estatísticas entre os grupos (Figura 4).

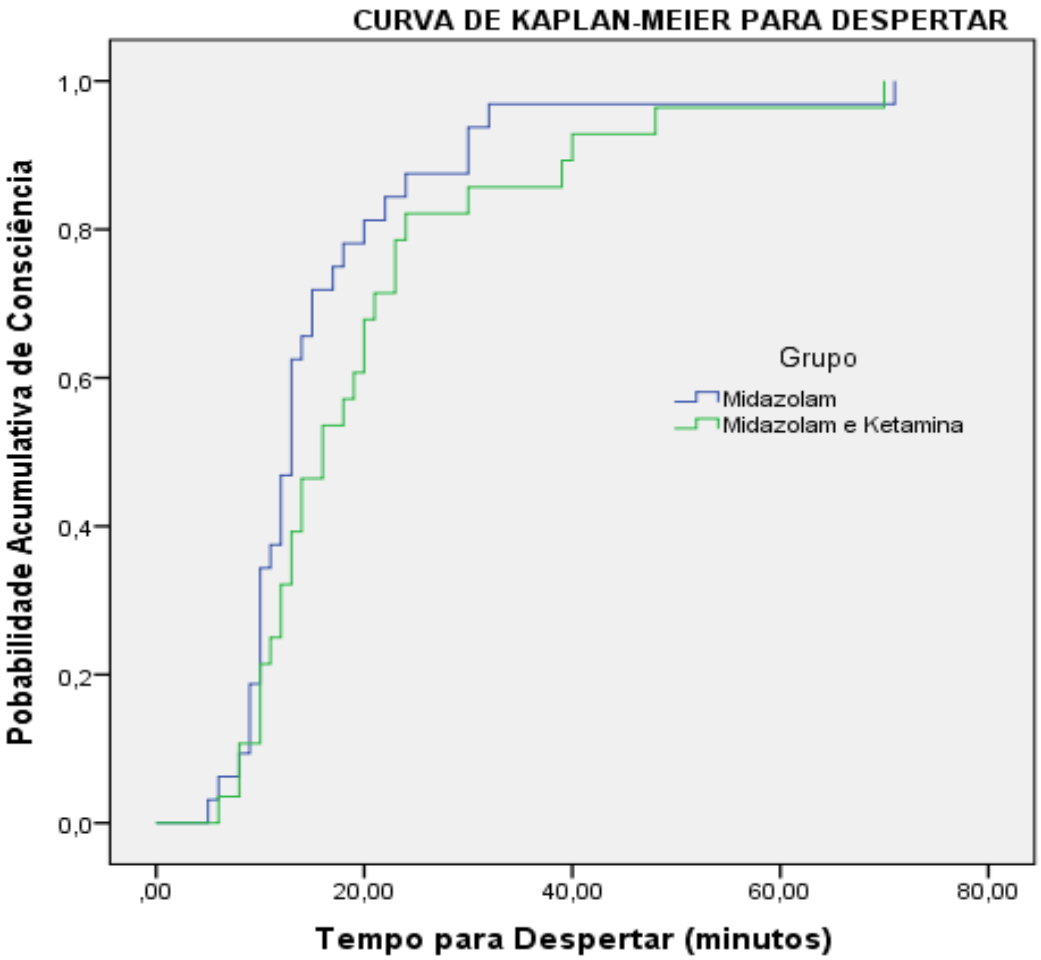

Figura 4. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para o tempo de despertar em minutos. Posição de Log com teste p valor= 0,221

Em relação aos eventos adversos pós-operatórios, considerou-se a ocorrência de agitação, nistagmo, sialorreia, vômitos e necessidade analgesia complementar com tramadol. A ocorrência de náuseas não foi considerada, pois devido à capacidade cognitiva restrita dos pacientes, não seria possível esta avaliação. Um paciente no grupo Midazolam/Ketamina apresentou vômitos. Não houve necessidade de analgesia complementar em nenhum participante, nos dois grupos. Não se evidenciou diferenças estatísticas em nenhuma dessas variáveis no pós-operatório, entre os dois grupos (Tabela 9).

Tabela 9. Incidência de eventos adversos pós-operatórios nos grupos de intervenção.

VARIÁVEL	GRUPO MIDAZOLAM η = 32	GRUPO MIDAZOLAM KETAMINA η = 28	RISCO RELATIVO (IC95%)	p*
Agitação‡	9,3%	7,1%	0,76 (0,13 a 4,23)	0,75
Nistagmo‡	3,1%	0%	0,37 (0,01 a 8,95)	0,54
Sialorreia‡	21,8%	17,8%	0,81 (0,29 a 2,28)	0,69
Vômitos‡	0%	3,5%	3,41(0,14 a 80,58)	0,44

‡ Valores expressos em frequência relativa.

*Teste de qui-quadrado para independência; p ao nível de 0,05 de significância.

Como parte do estudo, os tutores dos pacientes seriam contatados por ligação telefônica, sete dias após o tratamento, para que informassem o estado comportamental dos participantes e para que fosse avaliado o grau de satisfação com o tratamento recebido. Somente 26,6% dos tutores responderam a uma das duas tentativas de ligação telefônica. Dos respondentes no grupo Midazolam, cinco informaram que o paciente se encontrava mais calmo, dois pacientes estavam inalterados e dois estavam mais agitados. No grupo Midazolam/Ketamina, três respondentes disseram que o paciente estava mais calmo, quatro pacientes mantiveram-se inalterados e nenhum paciente apresentou-se mais agitado. Não houve diferença estatística entre os dois grupos (p=0,50). Todos os respondentes avaliaram o grau de satisfação no grau quatro, correspondendo ao máximo de satisfação.

6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Um dos grandes desafios na condução perioperatória de portadores do TEA é proporcionado pela não cooperação com os procedimentos necessários antes da indução anestésica. Neste contexto, a administração de medicação por via oral nos parece a menos invasiva, entretanto 6,25% da amostra não cooperou com a ingestão da medicação. A baixa biodisponibilidade da s(+) ketamina por via oral contribuiu para que somente 50% dos pacientes no grupo Midazolam/Ketamina se apresentasse com Ramsay ≥ 3, contudo tal taxa foi maior que no grupo Midazolam, em que foi de 15,6% ($p \leq 0,01$).

Em relação aos dados demográficos, a amostra do estudo revelou compatibilidade com pesquisas anteriores, em que a incidência do TEA no sexo masculino é cerca de três vezes maior que no feminino (ARNOLD; ELLIOTT *et al.*, 2015). A determinação da faixa etária a partir dos dois anos de idade ocorreu pelo fato de que somente após alcançar os 24 meses de vida, limite superior à idade esperada para o desenvolvimento da comunicação verbal dos indivíduos, é que se pode estabelecer o diagnóstico do TEA (BRENTANI *et al.*, 2013). Considerou-se a classificação etária da OMS para estabelecer o limite de 19 anos completos entre adolescentes e adultos, e o limite de 59 anos completos para ser considerado idoso.

Quanto às comorbidades associadas ao TEA, a presente pesquisa apontou ocorrência de epilepsia em 30% dos casos; número maior que o registrado em recente revisão sistemática, que foi de 12,1% (LUKMANJI *et al.*, 2019). Dados brasileiros indicaram prevalência de obesidade nas crianças e adolescentes em torno de 14% e nos adultos de 26%, na população em geral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). No presente estudo, que incluiu crianças, adolescentes e adultos, a obesidade incidiu em 26,6% da amostra. Uma metanálise a respeito da associação do TEA e obesidade demonstrou *odds ratio* de 1,84 para prevalência de obesidade em portadores do TEA do que em não portadores (ZHENG *et al.*, 2017).

Esta pesquisa registrou o uso de medicações psicotrópicas em 76,6% dos pacientes, taxa maior que os 63,6% referidos em dados americanos (HOUGHTON; ONG; BOLOGNANI, 2017). Todos os pacientes tiveram indicação e receberam medicação pré-anestésica, sendo 13,4%, 35% e 51,6% pertencentes ao grau 1, grau 2 e grau 3 do TEA, respectivamente. Estudo anterior constatou que 38% de portadores do TEA necessitaram de sedação antes da indução da anestesia, e que quanto maior o grau do autismo, maior foi a necessidade de medicação pré-anestésica, nas taxas de 26%, 44% e 56%, conforme os graus crescentes de gravidade do TEA, em concordância com nossos achados (SWARTZ *et al.*, 2017).

Em ensaios clínicos procedidos com randomização aleatória; não estaria indicado o tratamento estatístico dos dados demográficos, condições pré-operatórias e duração do procedimento; uma vez que a própria aleatorização proporcionaria semelhança entre os grupos estudados. Nesta tese, os dados acima referidos receberam análise estatística, pois algumas condições prévias poderiam interferir no desfecho primário, tais como: grau do autismo e o uso rotineiro de medicações psicotrópicas. Entretanto, nenhum quesito a respeito das características dos participantes apresentou diferenças estatísticas, corroborando o fundamento da aleatorização.

Os resultados obtidos com o emprego de midazolam isoladamente, comparados com a associação de midazolam e s(+) ketamina, como sedativos por via oral, em crianças sem distúrbio neurológico, que foram submetidas a tratamento odontológico em consultório, demonstraram superioridade na qualidade da sedação nos pacientes em que se empregou a associação dos medicamentos, e com baixa ocorrência de efeitos colaterais (MOREIRA *et al.*, 2013).

O relato de série, com cinco casos de pacientes autistas e medicação pré-anestésica, referiu o emprego de midazolam via oral (0,75 $mg.kg^{-1}$) isoladamente em um caso; midazolam via oral (0,75 $mg.kg^{-1}$), seguido de tentativa frustada de ketamina intramuscular no segundo relato; no terceiro caso, com tentativa de associação de midazolam e ketamina via oral (8 $mg.kg^{-1}$), não tendo havido a ingestão total da ketamina, tendo contudo permitido a administração adicional de ketamina intramuscular; e dois casos de ketamina via oral em suspensão de paracetamol, um com dose de 6 $mg.kg^{-1}$ e outro com 7$mg.kg^{-1}$, ambos permitindo indução inalatória após 30 minutos (RAINEY; VAN DER WALT, 1998).

O primeiro relato de sucesso, de ingestão oral da associação de midazolam (0,25 $mg.kg^{-1}$) e ketamina (3 $mg.kg^{-1}$), ocorreu em paciente autista de 16 anos, tendo sido os medicamentos administrados juntamente com 15 mililitros do líquido sem resíduo, preferido pelo paciente. Paciente adormeceu após 20 minutos, recebendo indução inalatória suave, sem agitação (SHAH *et al*., 2009).

O presente estudo evidenciou que 81,2% dos pacientes no grupo Midazolam e 82,1% no grupo Midazolam/Ketamina apresentaram Ramsay ≥ 2, índice interpretado como ansiólise. Os percentuais de pacientes com Ramsay ≥ 3 foram de 15,6% no grupo Midazolam e 50% no grupo Midazolam/Ketamina, entendido por pacientes no estado sonolento ou adormecido. Ensaio clínico com crianças não autistas, que comparou midazolam e ketamina isolados com associação de midazolam e ketamina, nas mesmas doses empregadas em nosso estudo,

encontrou índice de 90% de ansiólise no grupo da associação e 75% com midazolam isolado. Esse estudo referiu ainda sucesso da sedação, isto é, pacientes sonolentos ou adormecidos, em 70% dos casos com associação de midazolam e ketamina e próximo a 60% com midazolam isolado (FUNK *et al.*, 2000).

O uso crônico de medicações psicotrópicas pelos pacientes do nosso estudo, as quais podem alterar o funcionamento do sistema citocromo P450 hepático (HEDRICH; HASSAN; WANG, 2016), e a variabilidade genética do citocromo P450 (ZANGER; KLEIN, 2013), especificamente CYP2B6, principal responsável pela metabolização da ketamina (WANG; NEINER; KHARASCH, 2018), podem ter influenciado nos menores índices de ansiólise, e de pacientes sonolentos ou adormecidos em nosso estudo. A diferença nas taxas encontradas ainda pode ser corroborada pelo emprego de ketamina racêmica no estudo prévio ao nosso, devido ao fato de a ketamina racêmica apresentar maior biodisponibilidade que a s(+) ketamina, após administração por via oral (GRANT; NIMMO; CLEMENTS, 1981; PELTONIEMI *et al.*, 2012; FANTA *et al.*, 2015). Se considerarmos a potência em dobro da s(+) ketamina em relação a ketamina racêmica, a diferença entre elas a respeito da bionisponibilidade oral seria compensada; todavia a literatura é parca sobre a questão.

Análise prospectiva não comparativa, em portadores do TEA, com emprego de diferentes medicamentos e vias de administração, categorizada por cooperação e não cooperação na indução da anestesia, encontrou grau de satisfação adequado em 75% dos pacientes, sem fazer distinção quanto à técnica de indução da anestesia, se inalatória ou endovenosa (SWARTZ *et al.*, 2017). Em nossa pesquisa, a escolha única da indução anestésica por via venosa ocorreu pelo fato de a amostra incluir adultos e crianças.

A comparação de três grupos, a saber: midazolam isolado, ketamina isolada e midazolam associado à ketamina; nas doses de 0,05 $mg.kg^{-1}$ e 0,25$mg.kg^{-1}$ respectivamente, por via endovenosa, antes da indução anestésica em crianças não autistas, que seriam submetidas à tomografia computadorizada sob anestesia geral, demonstrou superioridade nos índices de sedação pré-anestésica com a associação dos medicamentos (SAJEDI; HABIBI, 2015). As doses empregadas no presente estudo apresentaram equivalência com as doses endovenosas supracitadas, considerando a biodisponibilidade mínima do midazolam (9%) (REED *et al.*, 2001), e da s(+) ketamina (8%) por via oral (PELTONIEMI *et al.*, 2012; FANTA *et al.*, 2015).

Não há apresentação da s(+) ketamina por via oral na farmacopeia brasileira; entretanto, as características químicas da apresentação endovenosa (pH = 3,5- 5,5) (CRISTÁLIA, P., QUÍMICOS, FARMACÊUTICOS, LTDA, 2018) favorecem a absorção gástrica, ainda mais quando diluída na formulação oral do midazolam (pH = 2,8-3,6) (CRISTÁLIA, P., QUÍMICOS, FARMACÊUTICOS, LTDA, 2018).

Relevante aspecto do nosso ensaio clínico sucedeu em relação ao acesso venoso, o qual foi possível sem contenção do paciente em 64,2% dos casos no grupo Midazolam/Ketamina e em apenas 31,2% no grupo Midazolam. Esta diferença pode ser procedente pelas propriedades analgésicas da ketamina, com sua consequente ação nos receptores NMDA e de opioides (MION; VILLEVIEILLE, 2013). Funk *et al* (2000) utilizaram a mesma escala para avaliar a reação do paciente ao acesso venoso; e seus resultados mostraram que em quase 100% dos casos no grupo da associação midazolam/ketamina, a punção venosa se mostrou indolor. No entanto, foi utilizado anestésico local tópico trinta minutos antes da indução em possíveis topografias de punção, técnica não empregada em nossa amostra, o que pode ter contribuído para menores índices de acesso venoso indolor em nossa amostra.

Os profissionais de saúde, que conduzem procedimentos em portadores do TEA, sabem da imperiosa necessidade de condutas minimanemente invasivas para a melhorar e/ou não agravar as condições psicológicas habituais destes pacientes. Dessa forma, os resultados da pesquisa atual demonstraram que no grupo Midazolam/Ketamina houve o favorecimento da ocorrência do Ramsay ≥3 em 300% e a execução do acesso venoso antes da indução anestésica em 200% quando comparado ao grupo Midazolam.

Em nosso estudo, a mediana do tempo para extubação no grupo Midazolam foi de 13 minutos e no grupo Midazolam/Ketamina foi de 16 minutos. Em crianças não autistas, um estudo registrou média de 16 minutos para extubação tanto com midazolam quanto com associação de midazolam e ketamina (FUNK *et al.*, 2000), enquanto outro ensaio clínico (TRABOLD *et al.*, 2002) aferiu média de 11 minutos para midazolam e 12 minutos para associação de midazolam/ketamina, ambos com as mesmas doses empregadas em nosso estudo.

A ocorrência de agitação, nistagmo e sialorreia apresentou baixa incidência nos dois grupos de estudo, não tendo ocorrido diferenças estatísticas entre eles. Achado semelhante foi evidenciado por estudo de Funk *et al* (2000), o qual referiu náuseas, vômitos, e efeitos psicomiméticos em maiores taxas, somente no grupo em que foi administrado ketamina isolada

(6 mg.kg^{-1}). Optamos por comparar somente midazolam e associação de midazolam e ketamina, devido a maiores taxas de efeitos colaterais registrados com o uso isolado da ketamina.

Recente publicação comparou ketamina por via oral (10 mg.kg^{-1}), ketamina por nebulização (3 mg.kg^{-1}) e placebo por via oral em crianças não autistas, avaliadas por escala de sedação em cinco níveis (CHEN *et al.*, 2021). Houve registro de melhores índices de sedação no grupo que recebeu ketamina por nebulização, tendo ocorrido maior consumo de antieméticos também nesse grupo. A biodisponibilidade da ketamina racêmica por nebulização está registrada em 70% (JONKMAN *et al.*, 2017) e talvez possa ser outra alternativa pouco invasiva para administração de pré-anestésicos em portadores do TEA.

Nos dias atuais, vem crescendo o interesse pelo uso da dexmedetomidina como sedativo e medicação pré-anestésica na população pediátrica, principalmente pela via intranasal (MONDARDINI *et al.*, 2019). Há registro de relato de caso do emprego da dexmedetomidina por via oral (5 µg.kg^{-1}) em paciente autista adulto; houve necessidade de ketamina intramuscular, pois não permitiu indução inalatória, tampouco o acesso venoso (KONIA, 2016). Publicação a respeito de sedação para tomografia computadorizada e/ou potencial evocado auditivo em portadores do TEA, com uso de dexmedetomidina intranasal *versus* dexmedetomidina intranasal associada a midazolam oral, encontrou taxas de sedação adequada para realização dos procedimentos em 65,4% e 83,5%, respectivamente (LI *et al.*, 2019). Ressalta-se que os procedimentos aqui referidos não apresentam estímulos dolorosos e foram realizados sem instalação de acesso venoso.

Esta pesquisa apresenta relevante e inédita contribuição científica, em decorrência da inexistência de ensaios clínicos randomizados relativos ao emprego de midazolam oral e ketamina oral como pré-anestésicos em autistas, concorrendo para melhorias na condução perioperatória nesta população específica.

O estudo tem algumas limitações inerentes como a própria forma de análise *per-protocol* (RANGANATHAN; PRAMESH; AGGARWAL, 2016*)*. Essa modalidade de avaliação foi empregada com intuito de avaliar a eficácia da associação em situação ideal, devido à escassez de dados clínicos na literatura. Potenciais vieses de exclusão poderiam comprometer a efetividade da intervenção, como a ingesta inadequada dos medicamentos, para a qual a análise *intention-to-treat* seria mais adequada. Outro aspecto a ser considerado é o efeito comportamental após a alta hospitalar, o que não foi avaliado no estudo, já que existem suposições de que a ketamina pode comprometer aspectos sociocomportamentais dos

indivíduos por um período mais prolongado que o de internamento; entretanto, os achados ainda são conflitantes (WINK *et al.*, 2021).

7. CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a associação de s(+) ketamina ao midazolam, por via oral, proporciona índices de sedação pré-anestésicos mais satisfatórios do que com midazolam puro, em portadores do TEA, além de favorecer o acesso venoso periférico, sem elevar o tempo do despertar e a incidência de eventos adversos.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude do crescente aumento da prevalência mundial do TEA nas duas últimas décadas, existem preocupações globais demonstradas pelas diversas campanhas de conscientização e desenvolvimento de políticas públicas governamentais sobre o tema. Anualmente, o dia dois de abril foi estabelecido como o dia da conscientização mundial do autismo, e no dia 18 de junho, comemora-se o dia do orgulho autista.

No Brasil, dados estatísticos oficiais da prevalência do autismo inexistem. Entretanto, em 2019, foi sancionada a Lei 13.861/19, a qual obriga o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística a inserir no próximo censo perguntas sobre o autismo. Já em 2020, foi sancionada a Lei 13.977, que criou a Carteira de Identificação da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista, podendo os estabelecimentos públicos e privados valerem-se da fita quebra-cabeça, símbolo mundial da conscientização do transtorno do espectro autista, para identificar a prioridade devida às pessoas com transtorno do espectro autista.

Após um ano da criação da primeira associação de pais de autistas, em 1963, por iniciativa desta associação, foi criado o símbolo do autismo, representado pela figura do quebra-cabeças em diversas cores, com referência à complexidade do indivíduo autista e o acometimento em todas as etnias e diversas famílias (Figura 5).

Figura 5. Símbolo mundial do autismo.

Nesta pesquisa, os participantes foram submetidos à assistência odontológica sob anestesia geral, mas os portadores do TEA podem se apresentar com os mais diversos quadros clínicos com necessidade de intervenção por médicos anestesistas. O emprego de medicação pré-anestésica, além de facilitar a condução perioperatória, poderá propiciar conforto e ausência

de memorização de eventos que possam deteriorar a condição neuropsicológica habitual. A falta de cooperação na ingesta de medicamentos por via oral e a ineficácia de ação tanto do midazolam puro quanto da associação com s(+) ketamina em uma parcela dos portadores do TEA estabelece a necessidade de outros estudos atentos à temática em foco.

9. REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5 TASK FORCE. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013. 947 p.

ARBEX, D. **Holocausto Brasileiro**. São Paulo: Geração Editorial, 2013. 280 p.

ARNOLD, B. *et al.* Autistic children and anesthesia: is their perioperative experience different? **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 25, n. 11, p. 1103-1110, 2015.

BRENTANI, H. *et al.* Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. **Braz. J. Psychiatry**, São Paulo, v. 35, p. S62-S72, 2013. Suppl 1.

BRUMBAUGH, J. E. *et al.* Gestational age, perinatal characteristics, and autism spectrum disorder: a birth cohort study. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 220, p. 175-183, 2020.

CHEN, C. *et al.* Preanesthetic nebulized ketamine vs preanesthetic oral ketamine for sedation and postoperative pain management in children for elective surgery: a retrospective analysis for effectiveness and safety. **Medicine**, Baltimore, v. 100, n. 6, p. e24605, 2021.

COMO, D. H. *et al.* Oral health and autism spectrum disorders: a unique collaboration between dentistry and occupational therapy. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, Basel, v. 18, n. 1, p. 135, 2020.

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. **Ketamin NP, cloridrato de dextrocetamina**. São Paulo: Cristália, 2018.

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. **Dormire, cloridrato de midazolam**: solução oral. São Paulo: Cristália, 2018.

DE ONIS, M. *et al.* Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull. World Health Organ.**, Geneva, v. 85, n. 9, p. 660-667, 2007.

DIAS, S. Asperger e sua síndrome em 1944 e na atualidade. **Rev. Latinoam. Psicopatol. Fundam.**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 307-313, 2015.

DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. **J. Physiol.**, London, v. 595, n. 2, p. 489-503, 2017.

ESCHER, J.; FORD, D. General anesthesia, germ cells and the missing heritability of autism: an urgent need for research. **Environ. Epigenet.**, Oxford, v. 6, n. 1, p. dvaa007, 2020.

FANTA, S. *et al.* Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v. 71, n. 4, p. 441-447, 2015.

FRITH, U. **Autism and Asperger syndrome**. Cambridge: Cambridge University Press, 1991. 250 p.

FUNK, W. *et al.* Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v. 84, n. 3, p. 335-340, 2000.

GANDHI, R. P.; KLEIN, U. Autism spectrum disorders: an update on oral health management. **J. Evid. Based Dent. Pract.**, St. Louis, v. 14, p. 115-126, 2014. Suppl.

GRANT, I. S.; NIMMO, W. S.; CLEMENTS, J. A. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v. 53, n. 8, p. 805-810, 1981.

HARRIS, J. Leo Kanner and autism: a 75-year perspective. **Int. Rev. Psychiatry**, Abingdon, v. 30, n. 1, p. 3-17, 2018.

HEDRICH, W. D.; HASSAN, H. E.; WANG, H. Insights into CYP2B6-mediated drug-drug interactions. **Acta Pharm. Sin. B.**, Amsterdam, v. 6, n. 5, p. 413-425, 2016.

HETTMANSPERGER, T. P.; SHEATHER, S. J. Confidence intervals based on interpolated order statistics. **Stat. Probab. Lett.**, Amsterdam, v. 4, n. 2, p. 75-79, 1986.

HOUGHTON, R.; ONG, R. C.; BOLOGNANI, F. Psychiatric comorbidities and use of psychotropic medications in people with autism spectrum disorder in the United States. **Autism Res.**, Hoboken, v. 10, n. 12, p. 2037-2047, 2017.

JONKMAN, K. *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of inhaled esketamine in healthy volunteers. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 127, n. 4, p. 675-683, 2017.

KANNER, L. Early infantile autism. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 25, p. 211-217, 1944.

KONIA, M. R. Oral dexmedetomidine for preoperative sedation in an adult uncooperative autistic patient. **J. Clin. Anesth.**, Stoneham, v. 34, p. 29-31, 2016.

LEEMIS, L. M.; TRIVEDI, K. S. A comparison of approximate interval estimators for the bernoulli parameter. **Am. Statistician**, Washington, v. 50, n. 1, p. 63-68, 1996.

LI, B. L. *et al.* A Comparison of intranasal dexmedetomidine and dexmedetomidine plus buccal midazolam for non-painful procedural sedation in children with autism. **J. Autism. Dev. Disord.**, New York, v. 49, n. 9, p. 3798-3806, 2019.

LUKMANJI, S. *et al.* The co-occurrence of epilepsy and autism: a systematic review. **Epilepsy Behav.**, San Diego, v. 98, Pt. A, p. 238-248, 2019.

MAENNER, M. J. *et al.* Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. **MMWR. Surveill. Summ.**, Atlanta, v. 69, n. 4, p. 1-12, 2020.

MANGIONE, F. *et al.* Autistic patients: a retrospective study on their dental needs and the behavioural approach. **Clin. Oral Investig.**, Berlin, v. 24, n. 5, p. 1677-1685, 2020.

MANOLI, D. S.; STATE, M. W. Autism spectrum disorder genetics and the search for pathological mechanisms. **Am. J. Psychiatry**, Arlington, v. 178, n. 1, p. 30-38, 2021.

MANSO, M. A. *et al.* Efficacy of oral midazolam for minimal and moderate sedation in pediatric patients: a systematic review. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 29, n. 11, p. 1094-1106, 2019.

MATELSKI, L.; VAN DE WATER, J. Risk factors in autism: thinking outside the brain. **J. Autoimmun.**, London, v. 67, p. 1-7, 2016.

MENASHE, I. *et al.* False interpretation of scientific data leads to biased conclusions about the association between cesarean deliveries under general anesthesia and risk of autism spectrum disorder. **J. Autism Dev. Disord.**, New York, v. 50, n. 7, p. 2283-2286, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Pesquisa nacional de saúde**: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 113 p. Disponível em: PNS_2019_v4.indd (ibge.gov.br). Acesso em: 21 jul. 2021.

MION, G.; VILLEVIEILLE, T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). **CNS Neurosci. Ther.**, Oxford, v. 19, n. 6, p. 370-380, 2013.

MONDARDINI, M. C. *et al.* Intranasal dexmedetomidine in pediatrics: update of current knowledge. **Minerva Anestesiol.**, Torino, v. 85, n. 12, p. 1334-1345, 2019.

MOREIRA, T. A. *et al.* Combined oral midazolam-ketamine better than midazolam alone for sedation of young children: a randomized controlled trial. **Int. J. Paediatr. Dent.**, Oxford, v. 23, n. 3, p. 207-215, 2013.

MORETTIN, L. G. **Estatística básica**: probabilidade e inferência. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2009. 376 p.

MUSKAT, B. *et al.* Autism comes to the hospital: the experiences of patients with autism spectrum disorder, their parents and health-care providers at two Canadian paediatric hospitals. **Autism**, London, v. 19, n. 4, p. 482-490, 2015.

OLIVER, K.; MANTON, D. J. Contemporary behavior management techniques in clinical pediatric dentistry: out with the old and in with the new? **J. Dent. Child.**, Chicago, v. 82, n. 1, p. 22-28, 2015.

OUCHI, K.; SUGIYAMA, K. Required propofol dose for anesthesia and time to emerge are affected by the use of antiepileptics: prospective cohort study. **BMC Anesthesiol.**, London, v. 15, p. 34, 2015.

PELTONIEMI, M. A. *et al.* Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. **Clin. Pharmacokinet.**, New York, v. 55, n. 9, p. 1059-1077, 2016.

PELTONIEMI, M. A. *et al.* Rifampicin has a profound effect on the pharmacokinetics of oral S-ketamine and less on intravenous S-ketamine. **Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.**, Copenhagen, v. 111, n. 5, p. 325-332, 2012.

PEREIRA, M. E. C. Bleuler e a invenção da esquizofrenia. **Rev. Latinoam. Psicopatol. Fundam.**, São Paulo, v. 3, p. 158-163, 2000.

PORTOLESE, J. *et al.* Mapeamento dos serviços que prestam atendimento a pessoas com transtorno do espectro autista no Brasil. **Cad. Pós-Grad. Disturb. Desenvolv.**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 79-91, 2017.

R CORE TEAM. **R**: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, 2018. Disponível em: https://www.r-project.org . Acesso em: 21 jul. 2021.

RAINEY, L.; VAN DER WALT, J. H. The anaesthetic management of autistic children. **Anaesth. Intensive Care**, Sydney, v. 26, n. 6, p. 682-686, 1998.

RAMSAY, M. A. *et al.* Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. **Br. Med. J.**, London, v. 2, n. 5920, p. 656-659, 1974.

RANGANATHAN, P.; PRAMESH, C. S.; AGGARWAL, R. Common pitfalls in statistical analysis: Intention-to-treat versus per-protocol analysis. **Perspect. Clin. Res.**, Mumbai, v. 7, n. 3, p. 144-146, 2016.

REED, M. D. *et al.* The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. **J. Clin. Pharmacol.**, Stamford, v. 41, n. 12, p. 1359-1369, 2001.

RODGERS, H.; MCCLUNEY, J. **Prevalence of Autism (including Aspergers syndrome)**. Annual report 2021. Belfast: Department of Health, 2021. Disponível em: The prevalence of autism (including Asperger's Syndrome) in school age children in Northern Ireland 2021 | Department of Health (health-ni.gov.uk). Acesso em: 21 jul. 2021.

SAJEDI, P.; HABIBI, B. Comparison of the effects of intravenous premedication: Midazolam, Ketamine, and combination of both on reducing anxiety in pediatric patients before general anesthesia. **J. Res. Pharm. Pract.**, Mumbai, v. 4, n. 4, p. 187-192, 2015.

SANCHEZ, M. J.; CONSTANTINO, J. N. Expediting clinician assessment in the diagnosis of autism spectrum disorder. **Dev. Med. Child Neurol.**, London, v. 62, n. 7, p. 806-812, 2020.

SHAH, S. *et al.* Combination of oral ketamine and midazolam as a premedication for a severely autistic and combative patient. **J. Anesth.**, Tokyo, v. 23, n. 1, p. 126-128, 2009.

SNOW, S. L. *et al.* A call to solve the puzzle together by building an evidence base for perioperative management of children with autism spectrum disorder. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 26, n. 7, p. 772-773, 2016.

STRANGE, D. M. The evolution of behavior guidance: a history of professional, practice, corporate and societal influences. **Pediatr. Dent.**, Chicago, v. 36, n. 2, p. 128-131, 2014.

SWARTZ, J. S. *et al.* Benefits of an individualized perioperative plan for children with autism spectrum disorder. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 27, n. 8, p. 856-862, 2017.

TAGHIZADEH, N. *et al.* Autism spectrum disorder (ASD) and its perioperative management. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 25, n. 11, p. 1076-1084, 2015.

TAGHIZADEH, N. *et al.* The experiences of children with autism spectrum disorder, their caregivers and health care providers during day procedure: a mixed methods study. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 29, n. 9, p. 927-937, 2019.

TRABOLD, B. *et al.* A comparison of two different doses of ketamine with midazolam and midazolam alone as oral preanaesthetic medication on recovery after sevoflurane anaesthesia in children. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 12, n. 8, p. 690-693, 2002.

TRIMMEL, H. *et al.* S(+)-ketamine : current trends in emergency and intensive care medicine. **Wien. Klin. Wochenschr.**, Wien, v. 130, n. 9-10, p. 356-366, 2018.

VERVOORT, I.; DELGER, C.; SOUBRY, A. A multifactorial model for the etiology of neuropsychiatric disorders: the role of advanced paternal age. **Pediatr. Res.**, Basel, 2021. DOI: 10.1038/s41390-021-01435-4.

VLASSAKOVA, B. G.; EMMANOUIL, D. E. Perioperative considerations in children with autism spectrum disorder. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, Philadelphia, v. 29, n. 3, p. 359-366, 2016.

WANG, P. F.; NEINER, A.; KHARASCH, E. D. Stereoselective ketamine metabolism by genetic variants of cytochrome P450 CYP2B6 and cytochrome P450 oxidoreductase. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 129, n. 4, p. 756-768, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Child growth standards / Standards / Body mass index-for-age (BMI-for-age)**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: https://www.who.int/tools/child-growth-standards. Acesso em: 8 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: Obesity and overweight (who.int). Acesso em: 8 jul. 2021.

WINK, L. K. *et al.* Brief report: intranasal ketamine in adolescents and young adults with autism spectrum disorder-initial results of a randomized, controlled, crossover, pilot study. **J. Autism Dev. Disord.**, New York, v. 51, n. 4, p. 1392-1399, 2021.

WOLFF, S. The history of autism. **Eur. Child Adolesc. Psychiatry**, Darmstadt, v. 13, n. 4, p. 201-208, 2004.

YANG, Y. *et al.* Anesthesia, sex and miscarriage history may influence the association between cesarean delivery and autism spectrum disorder. **BMC Pediatr.**, London, v. 21, n. 1, p. 62, 2021.

ZANGER, U. M.; KLEIN, K. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. **Front. Genet.**, Lausanne, v. 4, p. 24, 2013.

ZHENG, Z. *et al.* Association among obesity, overweight and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. **Sci. Rep.**, London, v. 7, n. 1, p. 11697, 2017.

10. APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: **Associação de midazolam e cetamina em comparação com midazolam como medicação pré-anestésica em portadores do espectro autista submetidos à anestesia geral para tratamento odontológico.**
Pesquisador Responsável: Heber de Moraes Penna
Equipe de Pesquisa: Nara Costa Dutra, Antônio José Marques Romano, Andreia Portela Martins, Igor de Abreu Ferreira, Mariana Miranda Almeida,
Local onde será realizada a pesquisa: Ala de internação e Centro Cirúrgico do Hospital Alberto Rassi-HGG e do Hospital Santa Terezinha.
Nome do Participante da Pesquisa:_____

Você está sendo convidado (a) para participar como voluntário nesta pesquisa. Meu nome é Heber de Moraes Penna, sou o pesquisador responsável, e minha área de atuação é Anestesiologia.

O convite está sendo feito porque o menor ou o adulto inabilitado intelectualmente, pelo qual você é responsável, apresenta Transtorno do Espectro Autista e será submetido a anestesia geral para tratamento odontológico. Sua contribuição é importante, porém, você não deve autorizar a participação contra a sua vontade.

Antes de decidir se você quer participar, é importante que você entenda porque esta pesquisa está sendo realizada, os objetivos da mesma, todos os procedimentos a serem realizados, os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que serão descritos e explicados por mim detalhadamente mais a frente.

A qualquer momento, antes, durante e depois da pesquisa, você poderá solicitar maiores esclarecimentos. Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato comigo, Pesquisador Responsável Heber de Moraes Penna, nos telefones (62)99687-8128 e (62)3604-1100. Se você tiver alguma dúvida sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa ou questões éticas, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alberto Rassi – HGG (um grupo não remunerado, formado por diferentes profissionais e membros da sociedade, que avaliam um estudo para julgar se ele é ético e garantir a proteção dos participantes), situado na Avenida Anhanguera, nº 6.479, Setor Oeste, Goiânia, Goiás, pelo telefone (62) 3209-9917, de segunda a sexta-feira, no horário de 07h às 18h ou pelo e-mail hgg.cep@idtech.org.br.

Você tem total liberdade para recusar a participação, não sendo prejudicado, penalizado ou responsabilizado de forma alguma por sua recusa. Se aceitar participar e depois retirar seu consentimento, também em nada será prejudicado(a).

Todas as informações coletadas neste estudo serão estritamente confidenciais. Somente o pesquisador e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa, que serão publicados independentemente dos resultados obtidos. Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros.

Após ser apresentado e esclarecido sobre as informações abaixo descritas, no caso de aceitar fazer parte do estudo, você deverá rubricar todas as páginas e assinar ao final deste documento elaborado em duas vias, que também será rubricado em todas

as páginas e assinado por mim, devendo uma via ficar comigo e a outra com você, para que você possa consultar sempre que necessário.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

1. Objetivos da pesquisa:

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o grau de sedação entre dois grupos de medicamentos, que são amplamente utilizados em anestesias.

2. Justificativa para realização da pesquisa:

Este estudo será importante uma vez que os pacientes portadores do espectro autista apresentam resistência para se adaptar frente a situações fora da rotina dos mesmos e podem não colaborar com o tratamento. Com estes medicamentos, o paciente pode colaborar mais facilmente com o tratamento.

3. População da pesquisa:

Participarão deste estudo oitenta pacientes portadores do espectro autista e que serão submetidos a anestesia geral para tratamento odontológico.

4. Detalhamento dos procedimentos que serão realizados:

O estudo será feito da seguinte maneira: após a internação hospitalar para o tratamento odontológico os pacientes receberão medicamentos sedativos por via oral, trinta minutos antes do procedimento; após esse tempo serão levados para o centro cirúrgico e será feita uma avaliação antes do início da anestesia, quanto ao grau de sedação dos mesmos. Após o término do tratamento odontológico haverá registro do tempo necessário para despertar da anestesia e a ocorrência de agitação, náuseas e vômitos. Após sete dias da realização do procedimento, será feito contato por telefone para avaliar a satisfação no atendimento e para avaliar o estado comportamental dos pacientes.

5. Forma de acompanhamento:

Durante o estudo você será acompanhado por um dos médicos envolvidos na pesquisa durante todo o procedimento.

6. Especificação dos riscos:

Os possíveis riscos a sua saúde física e mental decorrentes deste estudo podem ser: agitação, vômitos durante o período de ação dos medicamentos, em torno de 5 horas.

7. Benefícios:

Os benefícios esperados em decorrência desta pesquisa são: sedação e melhora da cooperação do paciente para entrar no centro cirúrgico.

8. Métodos alternativos:

Existe a possibilidade de administração dos medicamentos por injeções no músculo ou instilação nasal; ou ainda conduzir o paciente ao centro cirúrgico sem medicação.

9. Ressarcimento:

Este estudo não acarretará nenhum tipo de despesa para você.

10. Indenização:

Você terá direito a indenização por qualquer dano que venha a sofrer com a participação nesta pesquisa.

11. Período de participação e previsão de término da pesquisa:

Este estudo iniciará em 01/03/2018, sendo que sua participação será na data____/____/_____, estando previsto o encerramento deste estudo em 28/02/2020.

Goiânia, _____/_____/_____

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável:

Heber de Moraes Penna_____

Pesquisador que coletará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome:_____

Assinatura:_____

Consentimento do participante

*Eu,*_____,
*RG*_____,*CPF*_____,*endereço*_____
_____,
*telefone*_____, *abaixo-assinado, declaro que concordo com a participação do paciente* _____ *no estudo* **Associação de midazolam e cetamina em comparação com midazolam como medicação pré-anestésica em portadores do espectro autista submetidos à anestesia geral para tratamento odontológico,** como voluntário de pesquisa. Declaro que compreendi perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no estudo mencionado, tendo sido devidamente informado e esclarecido pelo Pesquisador:_____ sobre o objetivo desta pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Estou consciente de todos os meus direitos bem como das minhas responsabilidades. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me cause qualquer prejuízo, penalidade ou responsabilidade. Autorizo a divulgação dos dados obtidos neste estudo mantendo em sigilo minha identidade. Informo que recebi uma via deste documento com todas as páginas rubricadas e assinadas por mim e pelo Pesquisador.

Goiânia, _____/_____/_____

Assinatura do Responsável Legal do participante na pesquisa:

_____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do participante.

Testemunha:
Nome:_____

Assinatura:_____

Goiânia, / /

11. ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer Consusbstanciado Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi.

CEPHGG

HGG - HOSPITAL ALBERTO RASSI

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DE MIDAZOLAM E CETAMINA EM COMPARAÇÃO COM MIDAZOLAM COMO MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA EM PORTADORES DO ESPECTRO AUTISTA SUBMETIDOS À ANESTESIA GERAL PARA TRATAMENTO

Pesquisador: HEBER DE MORAES PENNA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65117917.1.0000.0035

Instituição Proponente: Hospital Geral de Goiânia - HGG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.968.355

Apresentação do Projeto:

Nº DO PROTOCOLO NO CEPHGG: 861/17

Apresentação do projeto conforme informações do pesquisador Responsável:

ÁREA TEMÁTICA: Trata-se de um Protocolo nacional, multicêntrico, não pertencente a Área Temática especial , Área do Conhecimento Ciências da Saúde.

PROPÓSITO DO ESTUDO: Objetivo acadêmico: doutorado.

DESENHO DO ESTUDO: Ensaio clínico prospectivo,comparativo,randomizado,duplo cego para avaliar o grau de sedação pré-anestésica em pacientes autistas que serão
submetidos à anestesia geral para tratamento odontológico.

INTRODUÇÃO: Estima-se que a prevalência mundial do Transtorno do Espectro Autista(TEA) seja em torno de 1%. Segundo o relatório do ano 2012 do Centro de Controle de Doenças 14,6/1000 (1/68) crianças aos oito anos de idade recebe o diagnóstico de TEA. Esta estimativa é 30% maior

Endereço: Avenida Anhanguera nº 6.479 - 5º Andar
Bairro: Setor Oeste **CEP:** 74.110-010
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3209-9917 **Fax:** (62)3209-9982 **E-mail:** hgg.cep@idtech.org.br

que em 2008. Os sinais e sintomas passam a ser notados mais frequentemente no segundo ano de vida (12 e 24 meses). As manifestações são extremamente variáveis envolvendo incapacidade intelectual e problemas motores, além destas existe associação com epilepsia, agressão, automutilação e distúrbios do sono. O acometimento dentário não apresenta características específicas no autismo, mas está relacionado com a má higiene oral levando a alta incidência de cáries e gengivite. A necessidade de anestesia geral para tratamento odontológico advém da alteração comportamental e incapacidade de cooperação.Pacientes portadores de TEA constituíram 30 % dos casos observados em numa amostra de 212 indivíduos que apresentavam transtornos neurológicos e necessitaram de tratamento dentário sob anestesia geral.Acredita-se que no mínimo duas ou três vezes na vida, pacientes com desabilidades neurologicas necessitarão de cuidados odontológicos em centro cirúrgico, e alguns deles com frequências de até uma vez por ano. Pacientes com desabilidades neurológicas frequentemente são excluídos de ensaios clínicos devido a capacidade cognitiva restrita, porém os mesmos representam os que mais se beneficiariam de estudos a respeito de medicação pré-anestésica. A literatura ainda é limitada quanto a condução perioperatória de pacientes portadores de TEA, inclusive quanto a medicação pré-anestésica, justificando assim a importância do estudo proposto. Quanto a viabilidade, os medicamentos e a monitorização necessária já são padronizados na instituição. Devido a frequência de atendimento dos pacientes que preenchem os critérios de inclusão, serão necessários seis meses para a coleta dos dados, seis meses para análise dos dados e doze meses para divulgação dos resultados.O presente estudo constitui-se em tese para obtenção do grau de doutorado acadêmico em anestesiologia pelo programa de pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Paulista Julio de Mesquita(UNESP).

HIPÓTESE DO ESTUDO:Associação de Midazolam e Cetamina apresenta maior índice de sucesso que Midazolam isoladamente como medicação pré-anestésica em portadores do Espectro Autista.

JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO: Em 2013 foi publicada a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, segundo o qual houve mudanças na classificação do autismo, tendo havido inclusão do transtorno de Asperger, do transtorno global do desenvolvimento e do autismo como Transtornos do Espectro Autista (TEA).1

Estima-se que a prevalência mundial do TEA seja em torno de 1%. Segundo o relatório do ano 2012 do Centro de Controle de Doenças 14,6/1000 (1/68) crianças aos oito anos de idade recebe o diagnóstico de TEA. Esta estimativa é 30% maior que em 2008. Este largo aumento na

prevalência deve-se a critérios diagnósticos mais amplos, conscientização pública a respeito do autismo e melhorias nas ferramentas diagnósticas. Os indivíduos do sexo masculino são afetados cinco vezes mais que os do sexo feminino.2

Os sinais e sintomas passam a ser notados mais frequentemente no segundo ano de vida (12 e 24 meses).1

A causa etiológica exata do autismo ainda não foi definida. Fatores genéticos, ambientais e imunológicos parecem interagir em períodos de susceptibilidade durante o desenvolvimento neurológico. Agentes farmacológicos, toxinas e fatores nutricionais tem sido relacionados. Infecções maternas durante a gestação, anticorpos contra o tecido neurológico fetal, e transtornos autoimunes familiares aparecem em múltiplos estudos associados ao TEA.3

As manifestações são extremamente variáveis envolvendo incapacidade intelectual e problemas motores. Além destas existe associação com epilepsia, agressão, automutilação e distúrbios do sono.4 Disfunção mitocondrial e distúrbios do metabolismo cerebral de folato também foram relatados.

O acometimento dentário não apresenta características específicas no autismo, mas está relacionado com a má higiene oral levando a alta incidência de cáries e gengivite. Pode estar relacionado ainda com a xerostomia provocada pelos medicamentos frequentemente empregados nestes pacientes e pelo uso abusivo de doces e guloseimas na tentativa de controle comportamental pelos cuidadores. A necessidade de anestesia geral para tratamento odontológico advém da alteração comportamental e incapacidade de cooperação.5

Pacientes portadores de TEA constituíram 30 % dos casos observados em numa amostra de 212 indivíduos que apresentavam transtornos neurológicos e necessitaram de tratamento dentário sob anestesia geral.6 Acredita-se que no mínimo duas ou três vezes na vida, pacientes com desabilidades neurológicas necessitarão de cuidados odontológicos em centro cirúrgico, e alguns deles com frequências de até uma vez por ano.

Pacientes com desabilidades neurológicas frequentemente são excluídos de ensaios clínicos devido a capacidade cognitiva restrita, porém os mesmos representam os que mais se beneficiariam de estudos a respeito de medicação pré-anestésica. A literatura ainda é limitada quanto a condução perioperatória de pacientes portadores de TEA, inclusive quanto a medicação pré-anestésica.7

Entre os desafios enfrentados por pacientes autistas, tem-se a dificuldade de comunicação e de adaptação a experiências sensoriais não rotineiras. A equipe multiprofissional deve individualizar o tratamento a cada paciente.8 Devido a incapacidade de cooperação é imperioso o emprego de

medicação pré-anestésica nesta população específica, principalmente naqueles que apresentam comportamentos agressivos.

Não raro, estes pacientes desenvolvem resistência a alguns sabores e texturas de alimentos, dessa forma, existem sugestões em se administrar a medicação pré-anestésica inserida no líquido preferido pelo paciente e até mesmo em um recipiente familiar trazido de casa.5

As medicações pré-anestésicas empregadas variam consideravelmente conforme à literatura. Alguns pacientes apresentam resistência a ingestão de medicação via oral e necessitam de administração intramuscular de droga única ou de uma combinação delas9,10; porém há necessidade de contenção e as vezes é impossível sua execução. Portadores de TEA tem recebido midazolam (0,5 mg.kg-1) ou cetamina (até 7 mg.kg-1) via oral , como medicação pré-anestésica. Em recente publicação, as drogas empregadas para sedação pediátrica em crianças com e sem desabilidades neurológicas abrangem midazolam, cetamina, clonidina, dexmedetomidina e fentanil; as vias de administração constam de oral, intramuscular, intransal e retal.11 O midazolam por via oral pode ter indicação nos casos de alterações comportamentais brandas e nos casos mais severos, a cetamina.12 Mais recentemente existem trabalhos com uso de alfa2 agonistas.5 Midazolam isoladamente como sedativo tem registro de bom ou excelente resultado em 50-80% de pacientes pediátricos. A cetamina quando utilizada isoladamente pode apresentar efeitos colaterais indesejados como acentuação de desvios comportamentais, delírios emergenciais e maior incidência de náuseas e vômitos. 13

O primeiro relato de combinação midazolam e cetamina em comparação com cada um dos medicamentos separadamente, a administração se deu por via retal, concluiu-se que a associação foi semelhante ao emprego isolado do midazolam.14 Em outra pesquisa que também se empregou e comparou essas mesmas drogas , porém por via oral, isoladamente midazolam 0,5 mg.kg-1, ou cetamina 6 mg.kg-1 e na associação midazolam 0,4 mg.kg-1 e cetamina 4 mg.kg-1, a separação dos pais e a aceitação da máscara facial para indução da anestesia ocorreu mais facilmente no grupo em que se associou as duas drogas.15

Funk et al, comparando essa mesma escolha de drogas, via oral, porém com doses de midazolam 0,5 mg.kg-1 e cetamina 3 mg.kg-1 associados, encontrou índices de sucesso na sedação de 90% para o grupo da associação, 70% para o grupo do midazolam isoladamente e 51% para o grupo da cetamina isoladamente. Efeitos colaterais foram encontrados somente no grupo da cetamina utilizada sem midazolam.13 Outro estudo comparou Midazolam 0,5 mg.kg-1 via oral com dois grupos, Midazolam 0,25 mg.kg-1 associado e Cetamina 3 mg.kg-1 via oral; e Midazolam e Cetamina 0,5 m.kg-1 associado a cetamina 6 m.kg-1 via oral, nos resultados encontrou-se uma

taxa de sucesso de sedação pré-operatória de 75% com midazolam isoladamente e sucesso de 90% para os outros dois grupos, sem diferenças estatísticas quanto a ocorrência de efeitos colaterais.16 Resultado semelhante encontrado por Darlong et al com doses equivalentes.17 No emprego endovenoso, a comparação de três grupos, midazolam isolado, cetamina isolada e midazolam com cetamina nas doses de 0,1 mg.kg-1 e 0,5mg.kg-1 respectivamente, em crianças que seriam submetidas a tomografia computadorizada sob anestesia geral, encontrou melhores índices de sedação pré-anestésica com a associação dos medicamentos.18 Estas doses seriam correspondentes às doses administradas via oral considerando a biodisponibilidade de 30% e 20% para midazolam e cetamina, respectivamente, após a primeira passagem hepática.

Os resultados obtidos com midazolam isoladamente comparado com associação de midazolam e S-cetamina , como sedativos por via oral, em crianças sem distúrbio neurológico que seriam submetidas a tratamento odontológico em consultório, demonstraram uma superioridade na qualidade da sedação nos pacientes em que se empregou a associação dos medicamentos, e com baixa ocorrência de efeitos colaterais.19 Atualmente só há disponível para comercialização a S-cetamina, pois foi comprovada redução dos efeitos disfóricos do que com o emprego da cetamina racêmica.

A cetamina e midazolam fazem parte do arsenal terapêutico do anestesiologista de longa data, na maioria das vezes empregados por via intramuscular em pacientes com desabilidades neurológicas.11 Existe relato de caso do uso da associação de midazolam e cetamina como pré-anestésico, por via oral, com bom resultado em paciente autista submetida a reabilitação oral.20

O Hospital Alberto Rassi (HGG), qualificado com nível de atendimento terciário, é referência no Estado de Goiás em várias especialidades, e dentro delas, o atendimento odontológico de pacientes portadores de necessidades especiais que necessitam de reabilitação oral sob anestesia geral, No ano de 2016 houve o agendamento em torno de 120 procedimentos desta natureza no HGG, o que lhe confere liderança no atendimento desses pacientes.

Devido a comprovação de benefício pelo sinergismo da associação de midazolam e cetamina como pré-anestésico em pacientes pediátricos e à inexistência de ensaios clínicos, duplos cegos, randomizados, com o emprego da associação de midazolam e cetamina como medicação pré-anestésica por via oral, exclusivamente em pacientes portadores de TEA, justifica-se a proposição deste ensaio clínico.

POPULAÇÃO DO ESTUDO: Pacientes com diagnóstico prévio de transtorno do espectro autista, que serão submetidos à anestesia geral para reabilitação dentária no Hospital Geral de Goiânia(HGG).

NÚMERO DE PARTICIPANTES: Está prevista para esta pesquisa a participação de 80 indivíduos neste Centro de Pesquisa.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Pacientes com diagnóstico prévio de transtorno do espectro autista com presença de acometimento dentário que necessitam de reabilitação oral sob
anestesia geral, faixa etária de 2 anos a 17 anos., de ambos os sexos, estado físico ASA I e II.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Não consentimento pelo responsável, presença de disfunção renal, cardiopatia, história de alergia ou reação desfavorável em exposição previa aos medicamentos em estudo nesta pesquisa e impossibilidade de administração completa da medicação via oral.

FORMA DE RECRUTAMENTO: Serão recrutados no ambulatório de odontologia do HGG, ocasião em que o responsável pelo paciente será informado das características e objetivos do estudo, assim como será obtido o termo de consentimento livre e esclarecido. Serão recrutados oitenta pacientes que serão divididos randomicamente em dois grupos com 40 pacientes cada, que receberão medicação via oral trinta minutos antes da indução anestésica.

METODOLOGIA: Após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa, pacientes com diagnóstico prévio de transtorno do espectro autista, que serão submetidos à anestesia geral para reabilitação dentária no Hospital Geral de Goiânia(HGG), serão recrutados no ambulatório de odontologia do HGG, ocasião em que o responsável pelo paciente será informado das carcterísticas e objetivos do estudo, assim como será obtido o termo de consentimento livre e esclarecido. Serão recrutados oitenta pacientes que serão divididos randomicamente em dois grupos com 40 pacientes cada, que receberão medicação via oral trinta minutos antes da indução anestésica ; grupo M receberá Midazolam 0,5 mg/kg; grupo MC receberá associação de Midazolam 0,5 mg/kg e Cetamina 3 mg/kg. A locação no grupo será em forma de envelope opaco contendo uma das opções de interferência
farmacológica. Não será informado ao responsável pelo paciente qual o grupo. A alocação, o preparo da medicação e administração será procedida por anestesiologista que não participará do ato anestésico do paciente. Imediatamente antes da indução anestésica, o grau de sedação será quantificado pela escala de Ramsay, com valores de 1 a 6. Após pré-oxigenação por três minutos, a indução da anestesia será com propofol (3

mg/kg) nas crianças até 12 anos de idade, fentanil (3 mcg/kg) e bezilato de atracúrio (0,5 mg/kg). Nos pacientes com 13 a 17 anos, a indução será com propofol (2 mg/kg), fentanil (3 mcg/kg) e bezilato de atracúrio (0,5 mg/kg). A intubação traqueal, via nasal, será sempre realizada por anestesiologista experiente, após esperar o efeito máximo do bloqueador neuromuscular.A anestesia será mantida com sevoflurano; a CAM utilizada será a necessária para manter BIS entre 40-60, sem a utilização de óxido nitroso, utilizando-se circuito com absorção de CO2. Caso o plano anestésico seja insuficiente com valore de CAM no máximo duas vezes a CAM, será feito fentanil em bolus (1mcg/kg), até o máximo de dose total de 5 mcg/kg. Os pacientes serão monitorizados com eletrocardioscopia 5 canais (derivação DII, AVL e V5), oximetria de pulso (SpO2), capnometria, pressão arterial não-invasiva e índice biespectral(BIS).A ventilação controlada será mantida até que retornem os sinais de deglutição e tenha início a ventilação espontânea, quando será revertida para respiração assistida. O tubo traqueal será removido quando ocorreram os seguintes sinais de reversão completa do BNM: ventilação espontânea adequada e movimentação com a intenção de realizar autoextubação. Haverá o registro do tempo do despertar. Ao término do procedimento anestésico-cirúrgico, os pacientes serão encaminhados à Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA), onde será avaliada ocorrência e náuseas e vômitos, nistagmo, agitação, tempo de retorno à condição neuropsicológica habitual, por observador independente e que não conheça o grupo ao qual os pacientes pertençam. Após preencherem os critérios de alta da SRPA, os pacientes serão encamihados a enfermaria onde permanecerão por no mínimo 5 horas.O responsável pelo paciente será contatado por telefone,sete dias após o procedimento, para avaliar o grau de satisfação com o tratamento e o estado psicológico atual dos pacientes, classificado em : mais calmo, inalterado ou mais agitado.Os dados coletados serão analisados e divulgados para os membros da equipe e para a direção do hospital.

CRONOGRAMA:
Previsão de início: 01/04/2017
Previsão de término : 30/03/2019

ORÇAMENTO: R$ 200,00 (duzentos reais)

Objetivo da Pesquisa:
Objetivos apresentados pelo Pesquisador Responsável:

OBJETIVOS PRIMÁRIOS: O estudo tem a finalidade de comparar os graus de sedação, pela escala de

Ramsay, com a administração de midazolam isoladamente e da associação de midazolam e cetamina, como medicação pré-anestésica em pacientes com transtorno do espectro autista que serão submetidos à anestesia geral para reabilitação dentária.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS: Avaliar a ocorrência de agitação, de náuseas e vômitos pós-operatórios, de nistagmo e a interferência no tempo do despertar da anestesia geral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Considerações apresentadas pelo Pesquisador Responsável acerca dos possíveis riscos e benefícios resultantes da participação na pesquisa:

RISCOS: Não há riscos previsíveis. As medicações empregadas constituem medicações em fase IV, já autorizadas para uso comercial, tendo as mesmas duração clínica de no máximo 5 horas, período em que os pacientes permanecerão na unidade hospitalar para atendimento de qualquer evento.

BENEFÍCIOS: Devido os pacientes autistas apresentarem comportamentos não colaborativos quando em situações não rotineiras, a existência de medicações pré-anestésicas por via oral que diminuam a ansiedade e os comportamentos agressivos antes da entrada no centro cirúrgico constitui importante benefício para este grupo de pacientes que tem tido aumento na prevalência mundial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Comentários e considerações do Comitê de Ética:

Por se tratar de um estudo que não pertence a Área Temática Especial não necessita de apreciação/aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

EQUIPE DE PESQUISA: A equipe de pesquisa foi devidamente listada fazendo parte da mesma:

IGOR DE ABREU FERREIRA

ALBERTO DALMACIO VILLALBA DE FARIA

ANTONIO JOSE MARQUES ROMANO

MARIANA MIRANDA DE ALMEIDA

NORMA SUELI PINHEIRO MÓDOLO

NARA COSTA DUTRA

NÚMERO DE PARTICIPANTES: Está prevista para esta pesquisa a participação de 80 (oitenta) indivíduos neste Centro de Pesquisa.

OBJETIVO DO ESTUDO: O objetivo tem relevância, foi apresentado com clareza e é perfeitamente exequível.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:
Os critérios de inclusão e exclusão estão claramente definidos e não apresentam restrições éticas.

METODOLOGIA: O Protocolo está bem desenhado e a metodologia está adequada aos objetivos apresentados.

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:
A relação risco/benefício é equilibrada, sendo que os benefícios do estudo justificam os riscos, que podem ser considerados como mínimos. As medicações empregadas constituem medicações em fase IV, já autorizadas para uso comercial, tendo as mesmas duração clínica de no máximo 5 horas, período em que os pacientes permanecerão na unidade hospitalar para atendimento de qualquer evento.

VALOR CIENTÍFICO: O estudo é pertinente e possui valor científico uma vez que permitirá aos pesquisadores obter resultados e dados que poderão apresentar maiores taxas de sucesso no grau de sedação pré-anestésica, em pacientes autistas,com a associação de midazolam e cetamina quando comparada com midazolam isoladamente.

GARANTIAS ÉTICAS:
Estão presentes as seguintes garantias éticas:
•Responsabilidade do pesquisador, da instituição e do patrocinador
•Critérios para suspender ou encerrar o estudo
•Previsão de ressarcimento de gastos ou provisão material prévia
•Sigilo, privacidade, anonimato e confidencialidade dos dados coletados
•Propriedade das informações obtidas

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO: A Folha de Rosto encontra-se corretamente preenchida e devidamente assinada pelo pesquisador responsável Heber de Morais Penna, e pelo responsável institucional José Cláudio Pereira Caldas Romero.

PESQUISA REALIZADA NO HGG: Todas as autorizações necessárias foram devidamente anexadas: Autorização da Diretoria de Ensino e Pesquisa do HGG, Concordância da Chefia do Departamento/Setor ou Seção do HGG e a Autorização da Direção da Instituição / IDTECH.

DECLARAÇÃO DO SUS: Foi anexada declaração de não oneração ao Sistema Único de Saúde.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE): Constam todas as informações que são pertinentes em um TCLE. É abrangente e detalhado. A Linguagem está compreensível e adequada ao nível sócio-cultural. Os objetivos foram claramente informados, bem como a informação de participação voluntária. Apresenta a justificativa para a realização da pesquisa. Todos os procedimentos que serão realizados estão descritos de forma a ser bem compreendido pelo participante. Estão descritos os benefícios, riscos e desconfortos esperados. Garante a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento sem prejuízo ou perda de benefícios. Há garantia de confidencialidade da participação informando que os dados obtidos não serão divulgados e nem utilizados para outras finalidades que não o estudo em questão. Está informado que o participante estará resguardado e amparado em caso de danos eventualmente provenientes da participação no estudo. Consta informação sobre o ressarcimento de despesas do participante. Apresenta as formas de contato com o CEP responsável pelo acompanhamento do estudo e com o investigador principal e equipe de estudo.Está informado que o participante receberá uma via do TCLE contendo sua assinatura e a de uma pessoa autorizada da equipe. Contém os campos necessários às rubricas e datas, bem como os campos de assinaturas para o participante e Investigador.

CRONOGRAMA: O cronograma foi devidamente apresentado deixando claro que o mesmo será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP.

ORÇAMENTO FINANCEIRO: O orçamento detalhado da pesquisa foi apresentado indicando o custo total do estudo em R$200,00 (duzentos reais), a cargo do pesquisador responsável).

CURRÍCULO: O currículo do pesquisador responsável do centro em questão, encontra-se disponível para consulta na Plataforma Lattes e informa que o pesquisador, Dr.Heber de Moraes Penna, é Anestesiologista, Doutorando do Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Unesp, campus de Botucatu, tendo, portanto, formação acadêmica adequada para a condução do estudo. Também se encontram disponíveis para consulta na Plataforma Lattes os currículos dos demais pesquisadores envolvidos na pesquisa.

Recomendações:

Nada a considerar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontradas inadequações ou pendências éticas.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alberto Rassi - HGG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação do projeto de pesquisa nos termos que está proposto.

S.M.J.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Viabilidade_Dr_Heber.pdf	16/03/2017 08:57:30	ADRIANE ESPÍNDOLA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_836137.pdf	22/02/2017 22:57:26		Aceito
Outros	CartaencaminhamentoaoCEP.pdf	22/02/2017 22:54:39	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochurapesquisa.docx	19/02/2017 11:52:44	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	19/02/2017 11:50:56	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	19/02/2017 11:50:41	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Recrutamento.pdf	19/02/2017 11:24:43	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito

Continuação do Parecer: 1.968.355

Outros	Insercaoplataformabrasil.pdf	19/02/2017 11:24:17	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	CumprimentoresolucaoCNS.pdf	19/02/2017 11:23:10	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Ausenciaencargossus.pdf	19/02/2017 11:22:04	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Vinculopesquisador.pdf	19/02/2017 11:20:49	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Viabilidadeoperacional.pdf	19/02/2017 11:19:54	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Obtencaoconsentimento.pdf	19/02/2017 11:18:49	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	19/02/2017 11:17:20	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Termoassentimento.pdf	19/02/2017 11:16:30	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Diretoriapesquisa.pdf	19/02/2017 11:14:47	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimento.docx	19/02/2017 11:10:45	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	19/02/2017 11:06:20	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

GOIANIA, 16 de Março de 2017

Assinado por:
Andréa Inês Spadeto Aires
(Coordenador)

ANEXO 2 – Parecer Consubstanciado UNESP- Faculdade de Medicina de Botucatu

UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Titulo da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DE MIDAZOLAM E CETAMINA EM COMPARAÇÃO COM MIDAZOLAM COMO MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA EM PORTADORES DO ESPECTRO AUTISTA SUBMETIDOS À ANESTESIA GERAL PARA TRATAMENTO

Pesquisador: HEBER DE MORAES PENNA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65117917.1.3001.5411

Instituição Proponente: Hospital Geral de Goiânia - HGG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.047.760

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo para tese de doutoramento, ligado ao Departamento de Anestesiologia desta FMB, com coleta de dados realizada no Hospital Geral de Goiania.

Vai avaliar o grau de sedação de pacientes autistas que irão ser submetidos à anestesia geral para tratamento odontológico. Os pacientes serão avaliados previamente para estabelecer o grau de cognição e capacidade de colaboração ou não com os cuidados e terapias necessárias ao tratamento e classificados por gravidade do acometimento neuropsicológico conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. No dia do procedimento, na ala de internação será realizado o sorteio do grupo, por meio de envelopes opacos contendo uma das opções de intervenção, que não será revelada ao responsável do paciente. O sorteio, o preparo da medicação e administração da medicação será realizada por anestesiologista que não participará do ato anestésico-cirúrgico do paciente.

Serão divididos em 02 grupos, prevê a inclusão total de 40 pacientes em cada grupo.

Grupo M – receberá midazolam 0,5 mg.kg-1, máximo de 15 mg, via oral, trinta minutos antes do horário agendado para o procedimento.

Grupo MC - receberá midazolam 0,25 mg.kg-1, máximo 15 mg, adicionado a cetamina 3 mg.kg-1, máximo 300 mg, via oral, trinta minutos antes do horário agendado para o procedimento.

Endereço: Chácara Butignolli , s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 **E-mail:** capellup@fmb.unesp.br

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem a finalidade de comparar os graus de sedação, pela escala de Ramsay, com a administração de midazolam isoladamente e da associação de midazolam e cetamina, como medicação pré-anestésica em pacientes com transtorno do espectro autista que serão submetidos á anestesia geral para reabilitação dentária; bem como avaliar a ocorrência de efeitos adversos e a interferência no tempo de despertar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Relata no projeto não haver riscos previsíveis, são drogas de uso comum para sedação, fase IV já autorizadas para uso comercial em pediatria, com efeito de até 5 horas, período no qual o paciente estará em unidade hospitalar e sob supervisão médica.

Refere benefícios para futuros pacientes, crianças autistas, que necessitam de sedação para procedimentos odontológicos, e que poderão se beneficiar com redução da ansiedade prévia pelo uso das drogas e do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem delineada e com os preceitos éticos seguidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou termo de Consentimento (TCLE)claro e de entendimento fácil pelo responsável, bem como explicando o estudo e também os riscos e benefícios. Justificou que os pacientes autistas não poderiam dar Termo de Assentimento, devido incapacidade cognitiva própria do diagnostico da doenças.

Apresentou Termo de concordância e infraestrutura do Hospital, incluindo Folha de Rosto assinada pelo responsável pelo local de desenvolvimento do Projeto (Hospital de Goiás). Coloca a FMB como Unidade co-participante (local de vinculação do doutorado do pesquisador), e por isto não apresentou autorizações de nossa instituição.

Recomendações:

Acerto do Cronograma de Execução para que a coleta de dados se inicie após aprovação do CEP (está colocado como início em Abril/2017).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação com acerto prévio do Cronograma de Execução, sem necessidade de envio à CONEP.

Alertamos a orientadora do Projeto em questão, que ao enviar projetos futuros seja observado a condição de Instituição proponente, pois é aquele em que o aluno de pós graduação está

vinculado. No presente caso a situação foi feita de maneira invertida, ficando o Hospital Geral de Goiânia - HGG como Instituição proponente e a Faculdade de Medicina como Coparticipante.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 04 de Maio de 2.017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 04/05/2017 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Viabilidade_Dr_Heber.pdf	16/03/2017 08:57:30	ADRIANE ESPÍNDOLA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_836137.pdf	22/02/2017 22:57:26		Aceito
Outros	CartaencaminhamentoaoCEP.pdf	22/02/2017 22:54:39	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochurapesquisa.docx	19/02/2017 11:52:44	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	19/02/2017 11:50:56	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	19/02/2017 11:50:41	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Recrutamento.pdf	19/02/2017 11:24:43	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Insercaoplataformabrasil.pdf	19/02/2017 11:24:17	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	CumprimentoresolucaoCNS.pdf	19/02/2017 11:23:10	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Ausenciaencargossus.pdf	19/02/2017 11:22:04	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito

UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Continuação do Parecer: 2.047.760

Outros	Vinculopesquisador.pdf	19/02/2017 11:20:49	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Viabilidadeoperacional.pdf	19/02/2017 11:19:54	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Obtencaoconsentimento.pdf	19/02/2017 11:18:49	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	19/02/2017 11:17:20	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Termoassentimento.pdf	19/02/2017 11:16:30	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Diretoriapesquisa.pdf	19/02/2017 11:14:47	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimento.docx	19/02/2017 11:10:45	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	19/02/2017 11:06:20	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BOTUCATU, 05 de Maio de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli , s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 **E-mail:** capellup@fmb.unesp.br

ANEXO 3 – Parecer Consubstancidao da emenda do projeto. Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi.

CEPHGG

HGG - HOSPITAL ALBERTO RASSI

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DE MIDAZOLAM E CETAMINA EM COMPARAÇÃO COM MIDAZOLAM COMO MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA EM PORTADORES DO ESPECTRO AUTISTA SUBMETIDOS À ANESTESIA GERAL PARA TRATAMENTO

Pesquisador: HEBER DE MORAES PENNA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 65117917.1.0000.0035

Instituição Proponente: Hospital Geral de Goiânia - HGG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.528.034

Apresentação do Projeto:

A Apresentação do Projeto em questão está devidamente descrita no Parecer Consubstanciado CEPHGG nº 1.968.355, datado de 16 de março de 2017.

O presente Parecer trata de análise de EMENDA.

A EMENDA em análise visa apresentar e apreciar os documentos abaixo descritos, com suas respectivas alterações / inclusões:

1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi revisado, atendendo às solicitações do CEP, quanto ao novo cronograma, inclusão de adultos e inclusão do Hospital Santa Terezinha. Data da inserção 07/02/2018.
2. Cronograma revisado. Data da inserção 07/02/2018.
3. Declaração de viabilidade do Hospital Santa Terezinha, com inclusão da pesquisadora Andreia Portela Martins. Data da inserção 07/02/2018.
4. Declaração de autorização do Hospital Santa Terezinha, com inclusão da pesquisadora Andreia Portela Martins. Data da inserção 07/02/2018.
5. Declaração de Ciência, do Hospital Santa Terezinha, como instituição co-participante. Data da inserção 07/02/2018.

Endereço: Avenida Anhanguera nº 6.479 - 5º Andar
Bairro: Setor Oeste **CEP:** 74.110-010
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3209-9917 **Fax:** (62)3209-9982 **E-mail:** hgg.cep@idtech.org.br

Objetivo da Pesquisa:

Os Objetivos da Pesquisa estão devidamente descritos no Parecer Consubstanciado CEPHGG nº 1.968.355, sendo que as adequações propostas pela EMENDA em análise em nada alteram os objetivos apresentados inicialmente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A EMENDA apresentada não implica em nenhum novo risco ou benefício aos participantes da pesquisa, estando estes devidamente descritos no Parecer Consubstanciado CEPHGG nº1.968.355, datado de 16 de março de 2017.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os comentários e considerações sobre a pesquisa estão devidamente descritos no Parecer Consubstanciado CEPHGG nº 1.968.355.

As alterações/inclusões propostas nesta EMENDA são pertinentes estando em concordância com os princípios éticos vigentes, em nada comprometendo a continuidade do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos e declarações pertinentes ao Protocolo foram apresentados na submissão inicial, tendo sido analisados e aprovados em concordância com o preconizado pela Resolução CNS 466/12 e legislações éticas vigentes.

Os documentos incorporados na EMENDA foram devidamente analisados, sendo eles pertinentes e estando em concordância com as normas vigentes, sendo eles:

1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi revisado, atendendo às solicitações do CEP, quanto ao novo cronograma, inclusão de adultos e inclusão do Hospital Santa Terezinha. Data da inserção 07/02/2018.

2. Cronograma revisado. Data da inserção 07/02/2018.

3. Declaração de viabilidade do Hospital Santa Terezinha, com inclusão da pesquisadora Andreia Portela Martins. Data da inserção 07/02/2018.

4. Declaração de autorização do Hospital Santa Terezinha, com inclusão da pesquisadora Andreia Portela Martins. Data da inserção 07/02/2018.

5. Declaração de Ciência, do Hospital Santa Terezinha, como instituição co-participante. Data da inserção 07/02/2018.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontradas inadequações ou pendências.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alberto Rassi - HGG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, S.M.J., manifesta-se pela aprovação da EMENDA nos termos propostos.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_916095_E1.pdf	07/02/2018 15:03:43		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimentorevisado.docx	07/02/2018 15:00:33	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimentorevisado.pdf	07/02/2018 15:00:09	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	CartadeEncaminhamentoCEP.docx	07/02/2018 14:51:06	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	07/02/2018 14:44:22	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	cartadeencaminhamento0001.pdf	07/02/2018 14:43:20	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	viabilidadeHST0001.pdf	07/02/2018 14:35:50	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	coparticipacaoHST0001.pdf	07/02/2018 14:34:57	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaoHST0001.pdf	07/02/2018 14:34:33	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Cronograma	cronogramanovo0001.pdf	07/02/2018 14:34:00	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	CURRRICULUM_NARA.doc	15/12/2017 15:37:13	Thayene Vaneska Pereira Felipe	Aceito

Continuação do Parecer: 2.528.034

Outros	justificativa_curriculos.docx	15/12/2017 15:00:34	Thayene Vaneska Pereira Felipe	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	14/12/2017 11:00:41	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Encaminhamento.pdf	13/12/2017 21:39:33	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochurapesquisa2.docx	13/12/2017 21:35:38	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochurapesquisa.pdf	13/12/2017 21:29:03	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Viabilidade_Dr_Heber.pdf	16/03/2017 08:57:30	ADRIANE ESPÍNDOLA	Aceito
Outros	CartaencaminhamentoaoCEP.pdf	22/02/2017 22:54:39	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	19/02/2017 11:50:56	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Recrutamento.pdf	19/02/2017 11:24:43	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Insercaoplataformabrasil.pdf	19/02/2017 11:24:17	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	CumprimentoresolucaoCNS.pdf	19/02/2017 11:23:10	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Ausenciaencargossus.pdf	19/02/2017 11:22:04	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Vinculopesquisador.pdf	19/02/2017 11:20:49	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Viabilidadeoperacional.pdf	19/02/2017 11:19:54	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Obtencaoconsentimento.pdf	19/02/2017 11:18:49	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	19/02/2017 11:17:20	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Termoassentimento.pdf	19/02/2017 11:16:30	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito
Outros	Diretoriapesquisa.pdf	19/02/2017 11:14:47	HEBER DE MORAES PENNA	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Continuação do Parecer: 2.528.034

GOIANIA, 06 de Março de 2018

Assinado por:
Andréa Inês Spadeto Aires
(Coordenador)

Endereço: Avenida Anhanguera nº 6.479 - 5º Andar
Bairro: Setor Oeste **CEP:** 74.110-010
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3209-9917 **Fax:** (62)3209-9982 **E-mail:** hgg.cep@idtech.org.br

ANEXO 4 – Termo de ciência Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi

IDTECH Hospital Alberto Rassi HGG SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE GOVERNO DE GOIÁS Fazendo o melhor pra você. SUS

AUTORIZAÇÃO DA DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA DO HOSPITAL ALBERTO RASSI - HGG

Título do Projeto de Pesquisa: ***"Associação de Midazolam e Cetamina em Comparação com Midazolam como Medicação Pré - Anestésica em Portadores do Espectro Autista Submetidos à Anestesia Geral para Tratamento Odontológico"***
Pesquisador Responsável: Heber de Moraes Penna
Equipe de Pesquisa: Nara Costa Dutra, Antônio José Marques Romano, Alberto Dalmacio Villalba de Faria, Igor de Abreu Ferreira, Mariana Miranda Almeida

Eu, Dra. Cáritas Marquez Franco, Diretora de Ensino e Pesquisa do Hospital Alberto Rassi - HGG, após ter conhecimento do Projeto de Pesquisa supra citado, autorizo que sejam feitos os encaminhamentos necessários para a condução desta Pesquisa nesta Instituição, devendo o Pesquisador Responsável, obrigatoriamente:

- Inserir na Plataforma Brasil todos os documentos pertinentes;
- Aguardar o Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alberto Rassi – HGG para somente então se apresentar a Chefia do Departamento/Setor ou Seção para iniciar a Pesquisa;
- Encaminhar ao CEPHGG os Relatórios Parciais para que seja feito o devido acompanhamento da Pesquisa;
- Anexar na Plataforma Brasil o resultado final da Pesquisa.

Drª. Cáritas Marquez Franco
Diretora de Ensino e Pesquisa do HGG

Goiânia, 10 / 08 / 2017

ANEXO 5 – Termo de ciência Hospital Santa Terezinha

HOSPITAL
Santa Terezinha
ORGANIZAÇÃO HOSPITALAR SANTA ÂNGELA LTDA
santaterezinha@gmail.com
CNPJ: 25.038.191/0001-01
CEP: 74075-030
AV. L, 200 ST. AEROPORTO
GOIÂNIA – GO.
FONE: 3212-3066

AUTORIZAÇÃO DA DIRETORIA CLÍNICA DO HOSPITAL SANTA TEREZINHA

Título do projeto de pesquisa: **"ASSOCIAÇÃO DE MIDAZOLAM E CETAMINA EM COMPARAÇÃO COM MIDAZOLAM COMO MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA EM PORTADORES DO ESPECTRO AUTISTA SUBMETIDOS À ANESTESIA GERAL PARA TRATAMENTO ODONTOLÓGICO".**
Pesquisador responsável: ***Heber de Moraes Penna***
Equipe de pesquisa: Nara Costa Dutra, Antônio José Marques Romano, Andréia Portela Martins, Igor de Abreu Ferreira, Mariana Miranda Almeida.

Eu, ***Fabrício Gayer Machado de Araújo***, portador do CRM/GO 10.271, Diretor Clínico do Hospital Santa Terezinha, após ter conhecimento do Projeto de Pesquisa supracitado autorizo que o mesmo seja desenvolvido nas dependências desta instituição.

Dr. Fabrício Gayer Machado de Araújo
Otorrinolaringologia
Unimed Goiânia - 064/10271 - 3
CRM - 10271

Goiânia, 06/02/2018

Fabrício Gayer Machado de Araújo

ANEXO 6 – Comprovante de inscrição. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

RBR-8ttw3f Association between Midazolam and Ketamine compared to Midazolam as sedative in Autistic patients that will be...

Date of registration: 09/20/2018 (mm/dd/yyyy)

Last approval date : 09/20/2018 (mm/dd/yyyy)

Study type:

Interventional

Scientific title:

en	pt-br
Association between Midazolam and Ketamine as preanesthetic medication in patients with Autistic Spetrum Disorder submitted to odontological treatment under general anesthesia	Associação de Midazolam e Cetamina em comparação com Midazolam como medicação pré-anestésica em portadores do Espectro Autista submetidos à anestesia geral para tratamento odontológico

Trial identification

- **UTN code:** U1111-1195-3505
- **Public title:**

en	pt-br
Association between Midazolam and Ketamine compared to Midazolam as sedative in Autistic patients that will be submitted to odontological treatment under general anesthesia	Associação de Midazolam e Cetamina comparada com Midazolam como sedativo em pacientes Autistas que serão submetidos à anestesia geral para tratamento odontológico

- **Scientific acronym:**
- **Public acronym:**
- **Secondaries identifiers:**
  - 65117917.1.0000.0035 - CAAE
    Issuing authority: Plataforma Brasil
  - 2.528.034
    Issuing authority: Comitê de Ética em Pesquisa do HGG - Hospital Alberto Rassi
  - 2.047.760
    Issuing authority: Comitê de Ética em Pesquisa da UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu