



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

SÉRGIO VELOSO DA SILVEIRA MENEZES

**COMPARAÇÃO ENTRE CLONIDINA E METOPROLOL PARA O CONTROLE DA
PRESSÃO ARTERIAL PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS
OTORRINOLARINGOLÓGICAS E DE CABEÇA E PESCOÇO: ensaio clínico**

Recife
2020

SÉRGIO VELOSO DA SILVEIRA MENEZES

**COMPARAÇÃO ENTRE CLONIDINA E METOPROLOL PARA O CONTROLE DA
PRESSÃO ARTERIAL PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS
OTORRINOLARINGOLÓGICAS E DE CABEÇA E PESCOÇO: ensaio clínico**

Dissertação de mestrado a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, para a obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Cirurgia clínica e experimental

Orientador: Prof^o. Dr. Silvio da Silva Caldas Neto

Coorientador: Me. Ruy Leite de Melo Lins Filho

Recife

2020

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

- M543c Menezes, Sérgio Veloso da Silveira.
Comparação entre clonidina e metoprolol para o controle da pressão arterial pós-operatória em cirurgias otorrinolaringológicas e de cabeça e pescoço: ensaio clínico / Sérgio Veloso da Silveira Menezes. – 2020.
31 f.: il.; tab.; 30 cm.
- Orientador: Silvio da Silva Caldas Neto.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2020.
Inclui referências e anexos.
1. Metoprolol 2. Clonidina. 3. Hipertensão. 4. Cirurgia otorrinolaringológica. 5. Cirurgia de cabeça e pescoço. I. Caldas Neto, Silvio da Silva (Orientador). II. Título.

617.91

CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2020-136)

SÉRGIO VELOSO DA SILVEIRA MENEZES

**COMPARAÇÃO ENTRE CLONIDINA E METOPROLOL PARA O CONTROLE DA
PRESSÃO ARTERIAL PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS
OTORRINOLARINGOLÓGICAS E DE CABEÇA E PESCOÇO: ensaio clínico**

Dissertação de mestrado a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, para a obtenção do título de mestre.

Aprovada em 19/06/2020.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Silvio da Silva Caldas Neto (Orientador)
Centro de Ciências Médicas/UFPE

Profº. Dr. Esdras Marques Lins (Examinador interno)
Centro de Ciências Médicas/UFPE

Profª. Drª. Mariana de Carvalho Leal Gouveia (Examinadora externa)
Centro de Ciências Médicas/UFPE

Dedico a todos os professores que trabalham com educação inclusiva, em especial à Tia Flavinha, que cuida, com muito amor e dedicação, dos nossos anjos especiais.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me dado a oportunidade de fazer o mestrado.

Agradeço à minha família, pela compreensão e apoio incondicional e aos meus orientadores por todo amparo e atenção.

RESUMO

O objetivo deste trabalho é comparar os efeitos sobre a pressão arterial e frequência cardíaca pós-operatória, entre a clonidina e o metoprolol, em pacientes submetidos a cirurgias otorrinolaringológicas (ORL) e de cabeça e pescoço (CP), quando essas medicações são utilizadas no pré-operatório. Trata-se de um ensaio clínico duplamente-encoberto randomizado. Pacientes maiores de 18 anos, ASA I ou II, que seriam submetidos a cirurgias ORL e CP, cujas pressões arteriais sistólicas (PAS) ou diastólica (PAD) estivessem maiores que 140 mmHg ou 90 mmHg, respectivamente, na chegada ao bloco cirúrgico, foram incluídos no estudo. Assim, 46 pacientes foram randomizadas em dois grupos: grupo C (que recebeu clonidina 75 ou 150 mcg) e grupo M (que recebeu metoprolol 5 ou 10 mg). Foram comparadas as médias das PAS, PAD e frequência cardíaca (FC) entre os grupos, na chegada à sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) e quatro horas após o término da cirurgia. Também se avaliou o percentual de pacientes que ainda permaneciam hipertensos na chegada a SRPA, com PAS ou PAD maior que 140 mmHg e 90 mmHg, respectivamente. Como resultado, observamos que os grupos foram semelhantes quanto às características demográficas e valores iniciais de PAS, PAD e FC. No grupo C houve menores PAS ($127,7 \pm 18,8$ mmHg), quando comparado com o grupo M ($137,3 \pm 14,1$ mmHg), $p = 0,03$. Da mesma forma, houve menores PAD no grupo C comparado ao grupo M ($73,1 \pm 15,46$ vs $82,6 \pm 7,9$, respectivamente, $p < 0,01$). Não foi observada diferença na FC de chegada à SRPA, nem nas PAS, PAD ou FC quatro horas após o término da cirurgia. Também não houve diferença entre os grupos quanto ao percentual de pacientes que chegaram hipertensos na SRPA. Em conclusão, o metoprolol é menos eficaz do que a clonidina, em reduzir as pressões arteriais sistólica e diastólica no pós-operatório imediato de cirurgias ORL e de CP, quando administradas de forma intravenosa no pré-operatório imediato.

Palavras-chave: Metoprolol. Clonidina. Hipertensão. Cirurgia otorrinolaringológica. Cirurgia de cabeça e pescoço.

ABSTRACT

The objective of this study is to compare the effects on postoperative blood pressure and heart rate, between clonidine and metoprolol, in patients undergoing otorhinolaryngological (ENT) and head and neck (HN) surgery, when these medications are used preoperatively. This is a double-blind, randomized clinical trial. Patients over 18 years old, ASA I or II, who would undergo ENT and CP surgery, whose systolic (SBP) or diastolic (DBP) blood pressures were greater than 140 mmHg or 90 mmHg, respectively, upon arrival at the operating theater, would enter in the study. Thus, 41 patients were randomized into two groups: group C (who received 75 or 150 mcg clonidine) and group M (who received 5 or 10 mg metoprolol). The averages of SBP, DBP and heart rate (HR) between the groups were compared, on arrival at the post-anesthetic recovery room (PACU) and 4 hours after the end of surgery. The percentage of patients who remained hypertensive, with SBP or DBP greater than 140 mmHg and 90 mmHg on arrival at PACU was also assessed. As a result, we observed that the groups were similar in terms of demographic characteristics and initial values of SBP, DBP and HR. In group C there were lower SBP ($127,7 \pm 18,8$ mmHg), when compared with group M ($137,3 \pm 14,1$ mmHg), $p = 0,03$. Likewise, there were lower DBP in group C compared to group M ($73,1 \pm 15,46$ vs $82,6 \pm 7,9$, respectively, $p < 0,01$). No difference was observed in the HR of arrival at the PACU or in the PAS, PAD, HR 4 hours after the end of the surgery. There was also no difference between groups regarding the percentage of patients who arrived at the PACU with hypertension. In conclusions, metoprolol is less effective than clonidine in reducing systolic and diastolic blood pressures in the immediate postoperative period of ENT and CP surgery, when administered intravenously in the immediate preoperative period.

Keywords: Metoprolol. Clonidine. Hypertension. Otorhinolaryngological surgery. Head and neck surgery.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 —	Dados Demográficos e características clínicas dos pacientes.....	20
Tabela 2 —	Pressões no pós-operatório imediato (chegada na SRPA).....	22
Tabela 3 —	Pacientes com pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg e pressão arterial diastólica 90 mmHg (na chegada a SRPA).....	22
Figura 1 —	Fluxograma dos participantes.....	21
Figura 2 —	Diagramas de caixa das pressões arteriais e frequência cardíaca, no momento da chegada a SRPA.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca ⁺²	Cálcio
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
K ⁺	Potássio
ORL	otorrinolaringológicas
CP	cabeça e pescoço
PAS	pressão arterial sistólica
PAD	pressão arterial diastólica
FC	frequência cardíaca
SRPA	sala de recuperação pós-anestésica
HAS	hipertensão arterial
AMPC	monofosfato cíclico de adenosina
ASA	<i>American Society of Anesthesiology</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	JUSTIFICATIVA	13
3	HIPÓTESE	14
4	OBJETIVOS	15
4.1	Objetivo Geral	15
4.2	Objetivo Específico	15
5	REVISÃO DA LITERATURA	16
6	MATERIAIS E MÉTODO	18
6.1	Desenho do estudo e casuística	18
6.2	Análise estatística	19
7	RESULTADOS	20
8	DISCUSSÃO	24
	REFERÊNCIAS	26
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	29

1 INTRODUÇÃO

Cirurgias otorrinolaringológicas e de cabeça e pescoço englobam uma ampla variedade de cirurgias, que apresentam em comum a necessidade de um rigoroso controle da pressão arterial no perioperatório. Quanto maior a pressão, maior será o sangramento no campo operatório, aumentando a incidência de complicações diretamente relacionadas com a dificuldade de visualização das estruturas anatômicas. Muitas dessas cirurgias são realizadas com o uso de microscópios e endoscópios, por isso o controle de sangramentos no campo operatório deve ser ainda mais estrito (EL-Shmaa, Ezz, & Younes, 2017; Koşucu et al., 2014; Rabinowitz, Cognetti, & Nyquist, 2016).

Hipertensão arterial é um importante fator de risco para sangramento pós-operatório em cirurgias otorrinolaringológicas e de cabeça e pescoço (Zeng et al., 2014). O sangramento implica em maior apreensão do paciente por trocas constantes de curativos, além da possibilidade de grandes hematomas com necessidade de reintervenção cirúrgica. Procedimentos como tamponamento mecânico, cauterização ou reoperação algumas vezes são necessários para o controle do sangramento, e, dependendo do volume e sítio cirúrgico pode ocorrer até a morte do paciente. Hemorragia após cirurgia de tireoide permanece como temida complicação, devido ao possível comprometimento das vias aéreas por compressão do hematoma. Para essa cirurgia, também, um dos principais fatores de risco é hipertensão pós-operatória (Morton & Vandal, 2015).

A incidência de hipertensão na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) varia de acordo com condições clínicas pré-operatórias, tipo de cirurgia realizada e medicações utilizadas pelo paciente no perioperatório. Num estudo, apesar de estabelecido protocolo de controle da pressão arterial (PA) para prevenção de hematomas em cirurgias de face, a incidência de hipertensão na SRPA foi de 32,5%. Daqueles que desenvolveram hematoma, hipertensão estava presente em 80% deles (Ramanadham et al., 2015).

Vários trabalhos já avaliaram a clonidina para o controle da pressão arterial no perioperatório. Trata-se de uma droga que age como agonista nos receptores alfa-2 pré-sinápticos do centro vasomotor do tronco cerebral, levando a diminuição da atividade simpática com consequente redução do tônus vascular e da pressão arterial. Além disso, a clonidina possui várias utilidades no perioperatório, agindo

como sedativo, analgésico, antiemético, inibidor de tremores, estabilidade hemodinâmica após intubação e adjuvante em bloqueios periféricos (Demiri, Antunes, Fletcher, & Martinez, 2019; Henry, Raybould, Romond, Kouzoukas, & Challman, 2018; Lambert, Cyna, Knight, & Middleton, 2014; Osland, Steeves, & Pringsheim, 2018).

Outro anti-hipertensivo que ganhou destaque no contexto perioperatório foi o metoprolol, da classe dos beta-bloqueadores. No estudo *POISE trial*, embora tenha havido redução de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, não houve redução da mortalidade (Devereaux et al., 2008). Estudos já utilizaram o metoprolol para indução de hipotensão intraoperatória em cirurgia endoscópica nasal, para melhora do campo cirúrgico (Salil et al., 2004).

O controle intraoperatório da PA e FC com o uso da clonidina ou metoprolol já foi demonstrado em diversos estudos. A redução desses parâmetros hemodinâmicos, notoriamente nas cirurgias endoscópicas nasais, melhora a visualização do campo cirúrgico devido ao menor sangramento. Quando comparados com placebo, tanto o metoprolol, quanto a clonidina, mostraram superioridade. Entretanto, quando comparadas entre si, o metoprolol é mais eficaz para reduzir FC, e não há diferença quanto à redução da PA (Meghna Jiwanmall, Anita Shirley Joselyn, 2017; Puthenveettil, Rajan, Kumar, & Nair, 2013; Sadek, Mostafa, & Abdel-Monem, 2019).

Por outro lado, a literatura é escassa quanto à eficácia do metoprolol em controlar a PA e FC no pós-operatório de cirurgias otorrinolaringológicas e de cabeça e pescoço. A possibilidade de ampliar as opções terapêuticas com a introdução do metoprolol no contexto perioperatório representa avanço, uma vez que nem todos os pacientes são adequados ao uso da clonidina, e o metoprolol, pelo seu efeito beta-bloqueador, possui características únicas, como proteção cardíaca.

Desta forma, considerando as peculiaridades de cada droga, este trabalho pretende avaliar se o metoprolol é tão eficaz quanto a clonidina no controle pós-operatório da PA e FC.

2 JUSTIFICATIVA

O metoprolol demonstrou-se eficaz em garantir um adequado campo cirúrgico para cirurgias ORL e de CP, reduzindo sangramento intraoperatório e, dessa forma melhorando a visualização das estruturas de interesse.

Entretanto, há poucas pesquisas desenvolvidas com a proposta de avaliar o uso do metoprolol para o controle da pressão arterial pós-operatória desses pacientes.

Como a hipertensão arterial pós-operatória é um dos principais determinantes para complicações hemorrágicas, o resultado deste estudo poderá auxiliar na tomada de decisão dos médicos anesthesiologistas sobre qual droga será mais eficaz no contexto perioperatório.

3 HIPÓTESE

O metoprolol é tão eficaz quanto a clonidina para o controle da pressão arterial pós-operatória.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Comparar os efeitos sobre a pressão arterial pós-operatória, entre a clonidina e o metoprolol, em pacientes submetidos a cirurgias otorrinolaringológicas e de cabeça e pescoço quando essas medicações são utilizadas no pré-operatório imediato.

4.2 Objetivo Específico

Analisar clínica e demograficamente a população do estudo;

Comparar entre os grupos, as médias das pressões arteriais sistólicas (PAS) e diastólicas (PAD) na chegada à (SRPA) e quatro horas após a cirurgia;

Comparar entre os grupos, as médias das frequências cardíacas na chegada à SRPA e quatro horas após a cirurgia;

Verificar quantos pacientes em cada grupo chegam normotensos na SRPA, definida por PAS menor que 140 mmHg e PAD menor que 90 mmHg.

Comparar taxa de complicações entre os grupos como hemorragia intraoperatória e pós-operatória, broncoespasmo, hipotensão arterial

5 REVISÃO DA LITERATURA

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Trata-se de uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis pressóricos persistentemente elevados, especificamente, PAS maior que 140 mmHg ou PAD maior que 90 mmHg. Frequentemente está associada a distúrbios metabólicos, e alterações em órgãos alvos (afetados pela própria hipertensão). Atuam agravando as lesões nesses órgãos, outros fatores de risco como dislipidemia, obesidade e *diabetes melito*. A hipertensão arterial (HA) é fator de risco independente para eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e doença renal crônica. Sua prevalência na população brasileira é de 28,7% (26,2–31,4). Entre os fatores de risco para HA estão idade, sexo, etnia, obesidade, sedentarismo e fatores socioeconômicos (Plavnik, 2016).

O tratamento da HA deve compreender alterações comportamentais (como a prática de exercícios físicos e cessação de tabagismo), mudanças dietéticas (como redução do consumo de sal, redução calórica para controle ponderal) e o tratamento medicamentoso. Dentre as principais classes de drogas disponíveis para o tratamento medicamentoso existem os diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, beta-bloqueadores, inibidores de canais de cálcio, bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II e os alfa-agonistas de ação central (Malachias et al., 2016).

METOPROLOL

O metoprolol pertence a importante classe de drogas anti-hipertensivas, a dos beta-bloqueadores. É um inibidor competitivo dos receptores beta-1-adrenérgicos, cardiosseletivo, com mínima ação sobre os receptores beta-2-adrenérgicos. Os receptores beta-adrenérgicos são receptores acoplados a proteína Gs e, quando ativados, promovem o aumento do AMPc intracelular, com consequente ativação da proteína quinase A, levando ao aumento do influxo de cálcio. Este age nos miócitos, aumentando contratilidade e excitabilidade. Assim, os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos diminuem o débito cardíaco através de seus efeitos inotrópico e cronotrópico negativos e, consequentemente, diminuem também a pressão arterial.

Além do uso como anti-hipertensivo, também é usado no tratamento de angina, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e crise tireotóxica (Morris & Dunham, 2019).

O uso de beta-bloqueadores como agente único para o controle de hipertensão arterial essencial vem sendo questionado. Ele seria mais eficaz naqueles pacientes com atividade simpática exacerbada como pacientes jovens, ou portadores de hipertireoidismo (Cruickshank, 2017).

Dentre os efeitos adversos, se destacam o broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual (Bolívar et al., 2016).

CLONIDINA

A clonidina é um derivado da imidazolina que age no sistema nervoso central, no tronco encefálico, especificamente no núcleo do trato solitário. A designação química da clonidina é o cloridrato de 2 - ((2,6-diclorofenil) amino) -2-imidazolina. Os adrenorreceptores alfa-2 são receptores transmembrana acoplados a proteína G_i , que inibem a enzima adenilatociclase, e os canais de Ca^{+2} e K^+ . Dessa forma, causam inibição do núcleo do trato solitário, com consequente inibição da atividade simpática, redução da vasoconstrição periférica e bradicardia (Maze M, 1991).

A clonidina age também nos receptores alfa2-adrenérgicos do *Locus ceruleus* e receptores pós-sinápticos de gânglios autonômicos, além dos receptores alfa1-adrenérgicos (a especificidade alfa2:alfa1 da clonidina é 200:1). Essa ampla ação da clonidina permite seu uso na anestesia como droga adjuvante, sendo útil como sedativo, analgésico, antiemético, inibidor de tremores, estabilidade hemodinâmica após intubação, adjuvante em bloqueios periféricos, além do seu uso na psiquiatria para tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Henry et al., 2018; Lambert et al., 2014; Osland et al., 2018; Samieirad et al., 2018; Ydemann et al., 2018).

Ela pode reduzir a dose administrada de agentes anestésicos e opioides durante a cirurgia. A clonidina promove grande estabilidade hemodinâmica no intraoperatório e pós-operatório, pois reduz o tônus simpático causando atenuação das respostas neuroendócrinas e hemodinâmicas à cirurgia e à anestesia (Nguyen, Tiemann, Park, & Salehi, 2017; Zhang, Zhang, Wang, & Zhang, 2017).

6 MATERIAIS E MÉTODO

6.1 Desenho do estudo e casuística

Trata-se de um ensaio clínico duplamente-encoberto randomizado, aprovado no Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE 79705417.4.0000.5208, parecer: 2.514.730). Registro de ensaio clínico no www.ensaiosclinicos.gov.br, trial RBR-6S3KKR. O *trial universal number* é U1111-1211-7890.

O estudo foi realizado entre os meses de junho de 2018 a dezembro de 2019, no bloco cirúrgico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Todos os pacientes que seriam submetidos a cirurgias otorrinolaringológicas, ou de cabeça e pescoço foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade no momento de sua chegada ao bloco cirúrgico, após aferição da pressão arterial e FC. Participaram do estudo pacientes com idade 18 e 65 anos, com status físico pela *American Society of Anesthesiology* (ASA) I ou II, cuja PAS estivesse maior ou igual a 140 mmHg ou a PAD estivesse maior ou igual a 90 mmHg. Foram excluídos do estudo pacientes com FC menor que 60 batimentos por minuto, paciente com bloqueio cardíaco atrioventricular, asmático grave, passado de alergia a clonidina ou metoprolol ou paciente em uso de marcapasso.

Após ser convidado a participar do estudo e posterior assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, cada um dos participantes foi alocado em um dos seguintes grupos: o Grupo C e o Grupo M. Para isso, um anestesiológista que não atenderia clinicamente o paciente abria um dos envelopes sequencialmente numerados, dentro do qual havia a indicação do grupo onde o paciente deveria ser alocado. A randomização e alocação foram feitas através do site www.randomizer.org.

No grupo C, os pacientes receberam clonidina endovenosa na dose de 75 µg, sendo reavaliados após 20 minutos, e os que ainda estavam com PAS maior ou igual a 140 mmHg ou PAD maior ou igual a 90 mmHg, receberam dose adicional de 75 µg de clonidina endovenosa. De forma semelhante, no grupo M, os pacientes receberam metoprolol endovenoso, na dose de 5 mg, sendo reavaliados após 20 min, e os que ainda estavam com PAS maior ou igual a 140 mmHg ou PAD ou igual a 90 mmHg, receberiam dose adicional de 5 mg de metoprolol. Nos dois grupos,

antes da administração da segunda dose, caso a FC estivesse menor que 60 batimentos por minuto, não seria feita a nova dose.

Um anestesiológico, que não participou do ato anestésico-cirúrgico, administrou esses fármacos nos pacientes monitorizados com cardioscópio, oxímetro de pulso e pressão arterial não invasiva, na sala de pré-anestesia. Posteriormente, o paciente foi levado a sala cirúrgica, e após monitorização, foi realizada a anestesia geral balanceada, por um anestesista que não sabia em qual grupo o paciente fora alocado. Seguiu-se com indução endovenosa com propofol 1 a 2 mg/kg, fentanil 5 mcg/kg, rocurônio 0,6 mg/kg, lidocaína 1 mg/kg. A manutenção da anestesia foi feita com sevoflurano, e se necessário remifentanil e doses adicionais de rocurônio, a critério do anestesista assistente. A pressão arterial e FC foram registradas na chegada do paciente ao bloco cirúrgico, imediatamente antes da cirurgia, na chegada da SRPA e quatro horas após o término da cirurgia. Foram também anotadas complicações cirúrgicas que pudessem estar relacionadas com sangramento excessivo, assim como necessidade de reintervenção cirúrgica ou anotação de sangramento excessivo no pós-operatório.

6.2 Análise estatística

Para o cálculo do tamanho da amostra, 56 pacientes seriam necessários para verificar uma diferença de 10% entre as médias pressóricas dos grupos, com um intervalo de confiança de 95% (análise uni caudal, por ser um estudo de não inferioridade), e um poder de 80%. Para o teste de hipótese, as pressões arteriais foram avaliadas pelo teste t-student, enquanto para as variáveis categóricas dicotômicas foram utilizados os teste de Qui-quadrado, ou teste exato de Fisher, quando as condições para o teste de Qui-quadrado não foram atendidas.

7 RESULTADOS

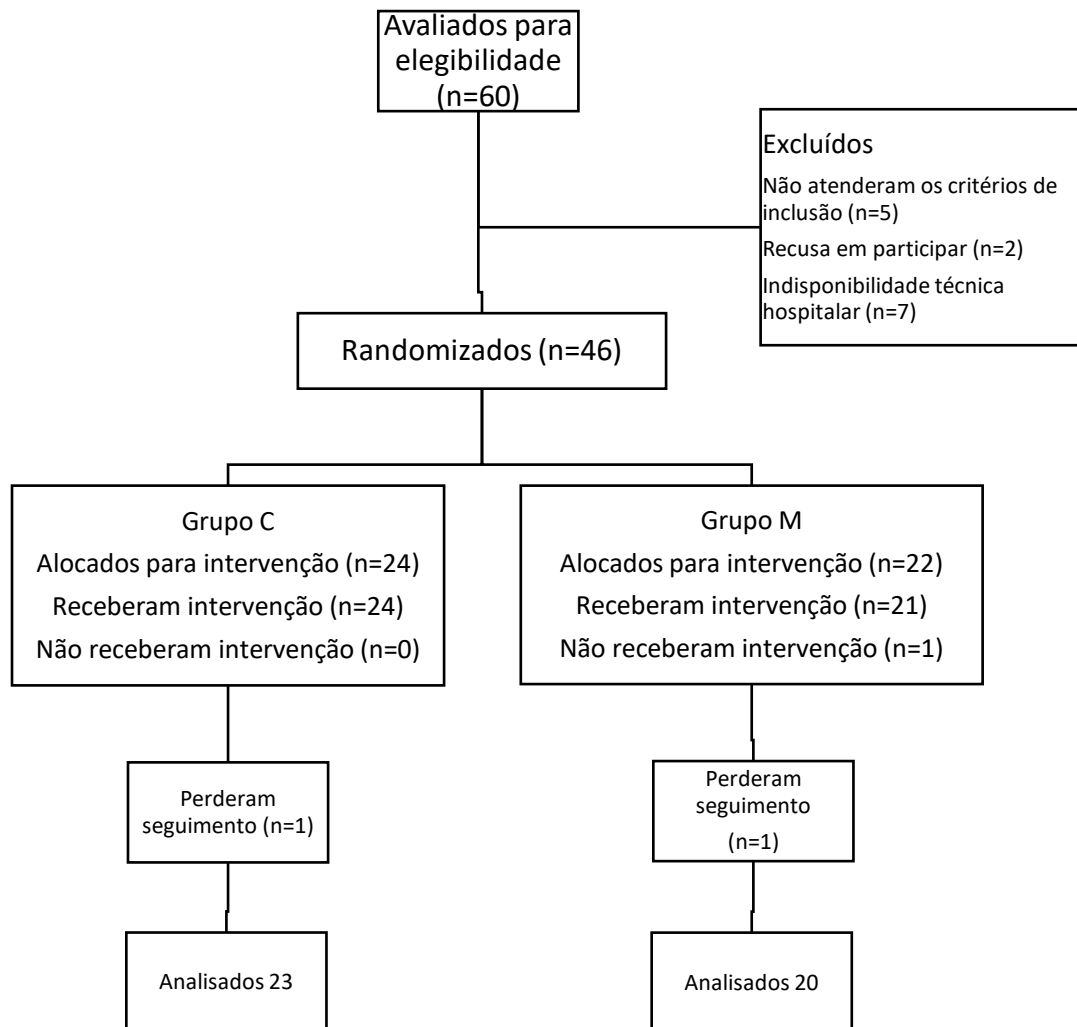
Dos 60 pacientes avaliados para elegibilidade, 46 foram selecionados e randomizados, e ao final, 43 pacientes foram analisados, conforme indicado na figura 1. Os grupos foram semelhantes quanto às características demográficas, classificação ASA, comorbidades e tempo cirúrgico, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1 - Dados Demográficos e características clínicas dos pacientes

Variável	Grupo C (n=23)	Grupo M (n=20)	Total (n=43)	p-valor
Idade (anos)	49,6 $\pm$ 12,2	52,0 $\pm$ 10,1	50,7 $\pm$ 11,2	0,48
Sexo				
M	10	11	21 (49)	0,65
F	13	9	22 (51)	
Peso (Kg)	72,2 $\pm$ 14,0	72,6 $\pm$ 13,8	72,3 $\pm$ 13,7	0,93
Altura (m)	1,61 $\pm$ 0,1	1,60 $\pm$ 0,1	1,60 $\pm$ 0,1	0,81
ASA				
I	6	3	9 (21)	0,46
II	17	17	34 (79)	
Comorbidades				
Hipertensão	10	9	19	0,57
Diabetes	7	4	11	0,43
Outras	5	7	12	0,32
Segunda dose aplicada	2	10	12	< 0,01
Tempo cirúrgico (min)	154,8 $\pm$ 60,5	148,3 $\pm$ 66,5	152,0 $\pm$ 62,3	0,75

Dados expressos em médias $\pm$ desvios-padrão, ou número (frequência relativa). ASA, estado físico de acordo com a classificação da American Society of Anesthesiologists (ASA). Grupo C – clonidina, Grupo M – metoprolol. $P < 0,05$, diferença estatística entre Grupos M e C

Figura 1 - Fluxograma dos participantes. Grupo C (clonidina 75 a 150 mcg), grupo M (metoprolol 5 a 10 mg)



Também não houve diferença estatística quanto às medidas iniciais de PAS, PAD e FC de chegada ao bloco cirúrgico, entre os grupos (tabela 2). No grupo M, a administração de uma segunda dose foi mais frequente, dez pacientes, enquanto no grupo C, apenas dois ($p < 0,01$).

Quanto ao objetivo primário, no grupo C houve menores PAS ($127,7 \pm 18,8$), quando comparado com o grupo M ($137,3 \pm 14,1$), $p = 0,03$. Da mesma forma, houve menores PAD no grupo C comparado ao grupo M ($73,1 \pm 15,6$ vs $82,6 \pm 7,9$, respectivamente, $p < 0,01$). Não foi observada diferença nas FC de chegada à SRPA, nem nas PAS, PAD ou FC quatro horas após o término da cirurgia (tabela 2 e figura 2).

Tabela 2 – Pressões no pós-operatório imediato (chegada na SRPA)

	Grupo C	Grupo M	p-valor
PAS inicial	148,8 ± 11,6	151,8 ± 14,3	0,45
PAD inicial	91,6 ± 11,9	90,2 ± 10,3	0,66
FC final	81,7 ± 14,3	83,8 ± 14,3	0,67
PAS SRPA	127,7 ± 18,8	137,3 ± 14,1	0,03
PAD SRPA	73,1 ± 15,6	82,6 ± 7,9	< 0,01
FC SRPA	73,6 ± 16,1	74,4 ± 9,7	0,43
PAS 4h	125,4 ± 15,1	128,2 ± 15,0	0,32
PAD 4h	79,5 ± 11,6	84,8 ± 11,9	0,88
FC 4h	77,0 ± 12,7	76,4 ± 10,7	0,42

Dados expressos em médias ± desvios-padrão. Pressão arterial em mmHg. Frequência cardíaca em batimentos por minuto). Grupo C – clonidina, Grupo M – metoprolol. P < 0,05, diferença estatística entre Grupos M e C

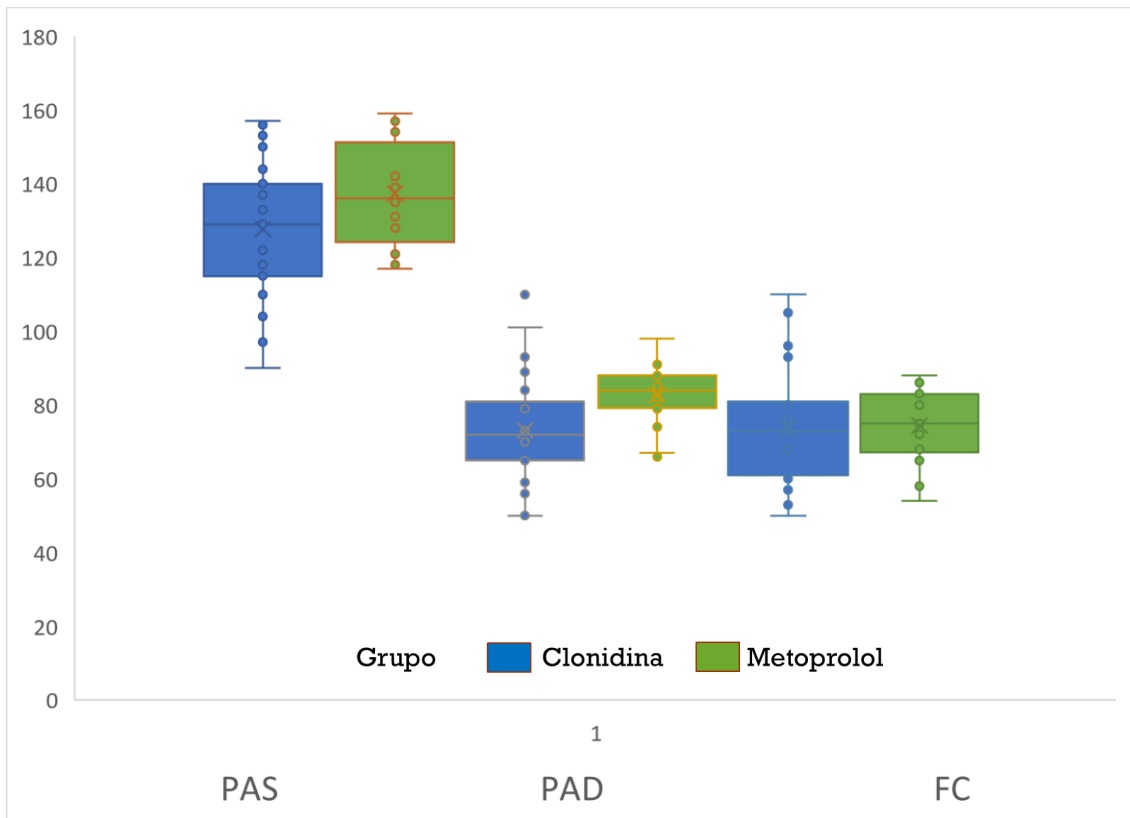
Conforme apresentado na tabela 3, a maior parte dos pacientes chegou na SRPA com PAS menor que 140 e PAD menor que 90, sem diferença estatística entre os grupos. Entre as complicações observadas, dois pacientes no grupo da clonidina apresentaram broncoespasmo intraoperatório e um paciente no grupo do metoprolol teve sangramento pós-operatório excessivo com necessidade de reoperação de urgência.

Tabela 3 – Pacientes com pressão arterial abaixo de 140 ou 90, na chegada a SRPA, por grupo

	Grupo C	Grupo M	p-valor
PAS < 140	18 (78,2)	12 (60,0)	0,33
PAD < 90	20 (87,0)	18 (90,0)	0,76

Dados expressos em número (frequência relativa). Grupo C – clonidina, Grupo M – metoprolol. P < 0,05, diferença estatística entre Grupos M e C.

Figura 2 – Diagramas de caixa das pressões arteriais e frequência cardíaca, no momento da chegada a SRPA



PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca.

8 DISCUSSÃO

O adequado controle da pressão arterial após cirurgias otorrinolaringológicas e de cabeça e pescoço é essencial para evitar complicações hemorrágicas. Neste estudo, observamos que o metoprolol foi menos eficaz do que a clonidina, apresentando maiores valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica.

Vários trabalhos já avaliaram o uso tanto da clonidina, quanto do metoprolol para o controle da pressão arterial e FC no intraoperatório. Poucos trabalhos objetivaram avaliar esses parâmetros hemodinâmicos no pós-operatório (Cardesin et al., 2015; Tugrul et al., 2016).

Também não há trabalhos comparando as duas drogas quanto ao controle da pressão arterial no pós-operatório, o que traz destaque para o presente estudo, com novas informações para auxílio de decisão dos médicos assistentes.

Em um estudo retrospectivo com 641 pacientes submetidos a cirurgia endoscópica nasal, história de hipertensão foi um fator associado a sangramento pós-operatório (Zeng et al., 2014).

Entretanto, não há trabalhos na literatura avaliando qual seria o valor ideal de PA e FC no pós-operatório, a fim de evitar complicações hemorrágicas. Outro estudo retrospectivo, envolvendo 1089 pacientes submetidos a ritidoplastia, 80% dos pacientes que apresentaram sangramento tinham PAS maior que 140 mmHg (Ramanadham et al., 2015).

Em outro estudo envolvendo 205 pacientes submetidos a tireoidectomias, 9 pacientes (4,4%) apresentaram hemorragia pós-operatória. Entre estes, 6 (3%) necessitaram de reoperação para esvaziamento de hematoma. Hipertensão foi um fator de risco independente para sangramento, especificamente, PAS maior que 180 mmHg (Perera et al., 2016).

Em nossa pesquisa, tanto no grupo da clonidina, quanto no do metoprolol, a maior parte dos pacientes apresentou PAS menor que 140 e PAD menor que 90 na chegada à SRPA. Apenas um paciente, no grupo M, apresentou sangramento excessivo no pós-operatório, necessitando de reoperação. Sua pressão de chegada à SRPA foi de 142 x 85 mmHg.

A diferença entre as médias no pós-operatório imediato não foi observada quatro horas após o término das cirurgias. Por outro lado, não houve efeito rebote, permanecendo as pressões menores do que as observadas na chegada à SRPA.

O metoprolol apresentou, neste estudo, desvantagem quanto a necessidade de uma segunda dose para controle da pressão arterial no pré-operatório em 50% dos pacientes, contra apenas 8,6% dos pacientes no grupo da clonidina. Essa nova administração implica em dificuldade posológica, e maiores custos.

Níveis mais elevados de pressão arterial no grupo metoprolol podem estar relacionados ao uso intraoperatório de adrenalina. Foi observada uma associação entre o uso pré-operatório de beta-bloqueadores e infiltração de mucosa nasal com adrenalina, em cirurgias endoscópicas nasais. Estudo retrospectivo envolvendo 2051 pacientes, observou *odds ratio* 3,33 para eventos hipertensivos exagerados, dentro de 1 hora após administração da adrenalina (Schechtman et al., 2017). No presente estudo, não foi objeto de análise o uso de adrenalina no intraoperatório.

Como limitações do estudo, destacamos que é difícil estabelecer doses equivalentes entre anti-hipertensivos, pois estas medicações variam sua eficácia de acordo com etnia, idade, peso, uso de outros anti-hipertensivos, comorbidades, entre outros. Tentou-se diminuir esse problema, estabelecendo a titulação das drogas, com administração de doses sequenciais, ao invés de dose única. Além disso, as cirurgias otorrinolaringológicas e de cabeça e pescoço englobam uma ampla variedade de procedimentos, os quais possuem diferentes potenciais de dor pós-operatória, fator diretamente relacionado com o aumento da pressão arterial na SRPA. Portanto, diferentes níveis de dor no pós-operatório contribuem para uma heterogeneidade que pode ter influenciado nos resultados. Além disso, não observamos, detalhadamente, por quanto tempo do pós-operatório a diferença entre as pressões arteriais se manteve, apenas foi observado que após 4 horas não havia mais diferença entre os grupos.

Como perspectivas futuras, novos trabalhos são necessários para se estabelecer quais níveis pressóricos são necessários a fim de reduzir complicações hemorrágicas em cirurgias otorrinolaringológicas e de cabeça e pescoço. De posse dessa informação, será possível melhor estimativa da dose de anti-hipertensivos, como a clonidina e o metoprolol, necessária para o controle da pressão arterial desses pacientes, no pós-operatório.

Conclui-se, portanto, que o metoprolol é menos eficaz do que a clonidina, em reduzir as pressões arteriais sistólicas e diastólicas no pós-operatório imediato de cirurgias otorrinolaringológicas e de cabeça e pescoço, quando administradas de forma intravenosa no pré-operatório imediato.

REFERÊNCIAS

- Bolívar, M. V., Malachias, Veiga, P. C., Jardim, Antonio, F., Almeida, ... Soares. (2016, September 1). Pharmacological treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Vol. 107, pp. 35–43. <https://doi.org/10.5935/abc.20160157>
- Cardesin, A., Pontes, C., Rosell, R., Escamilla, Y., Marco, J., Escobar, M. J., & Bernal-Sprekelsen, M. (2015). A randomised double blind clinical trial to compare surgical field bleeding during endoscopic sinus surgery with clonidine-based or remifentanyl-based hypotensive anaesthesia. *Rhinology*, 53(2), 107–115. <https://doi.org/10.4193/Rhin14.185>
- Cruickshank, J. M. (2017). The Role of Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*, 956(December 2016), 149–166. <https://doi.org/10.1007/5584>
- Demiri, M., Antunes, T., Fletcher, D., & Martinez, V. (2019). Perioperative adverse events attributed to α 2-adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, (July). <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.029>
- Devereaux, P. J., Yang, H., Yusuf, S., Guyatt, G., Leslie, K., Villar, J. C., ... Sear, J. (2008). Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *The Lancet*, 371(9627), 1839–1847. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60601-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60601-7)
- EL-Shmaa, N. S., Ezz, H. A. A., & Younes, A. (2017). Labetalol, nitroglycerin, controlled hypotension, sinus endoscopic surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*, 39, 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.03.003>
- Henry, R. G., Raybould, T. P., Romond, K., Kouzoukas, D. E., & Challman, S. D. (2018). Clonidine as a preoperative sedative. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 38(2), 80–88. <https://doi.org/10.1111/scd.12269>
- Koşucu, M., Ömür, Ş., Beşir, A., Uraloğlu, M., Topbaş, M., & Livaoğlu, M. (2014). Effects of perioperative remifentanyl with controlled hypotension on intraoperative bleeding and postoperative edema and ecchymosis in open rhinoplasty. *Journal of Craniofacial Surgery*, 25(2), 471–475. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000603>
- Lambert, P., Cyna, A. M., Knight, N., & Middleton, P. (2014). Clonidine premedication for postoperative analgesia in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD009633. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009633.pub2>
- Malachias, M. V. B., Franco, R. J. da S., Forjaz, C. L. de M., Pierin, A. M. G., Gowdak, M. M. G., Klein, M. R. S. T., & Matsudo, V. (2016, September 1). Non-pharmacological treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Vol. 107. <https://doi.org/10.5935/abc.20160156>

Maze M, T. W. (1991). Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, 74(3), 581–605. Retrieved from <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2035671>

Meghna Jiwanmall, Anita Shirley Joselyn, S. K. (2017). Intravenous clonidine as a part of balanced anaesthesia for controlled hypotension in functional endoscopic sinus surgery: A randomised controlled trial Address. *Indian Journal of Anaesthesia*, 61, 418–423. <https://doi.org/10.4103/ija.IJA>

Morris, J., & Dunham, A. (2019). *Metoprolol*. Treasure Island (FL).

Morton, R. P., & Vandal, A. C. (2015). Postoperative Systolic Blood Pressure as a risk factor for haematoma following thyroid surgery. *Clinical Otolaryngology*, 40(5), 462–467. <https://doi.org/10.1111/coa.12407>

Nguyen, V., Tiemann, D., Park, E., & Salehi, A. (2017). Alpha-2 Agonists. *Anesthesiology Clinics*, 35(2), 233–245. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.009>

Osland, S. T., Steeves, T. D., & Pringsheim, T. (2018). Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD007990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007990.pub3>

Perera, M., Anabell, L., Page, D., Harding, T., Gnaneswaran, N., & Chan, S. (2016). Risk factors for post-thyroidectomy haematoma. *Journal of Laryngology and Otology*, 130(S1), S20–S25. <https://doi.org/10.1017/S0022215115003199>

Plavnik, F. L. (2016). Capítulo 1 - Conceituação, epidemiologia e prevenção primária. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 107(3 SUPPL. 3), 1–4. <https://doi.org/10.1590/s0101-28002010000500003>

Puthenveetil, N., Rajan, S., Kumar, L., & Nair, S. (2013). A comparison of effects of oral premedication with clonidine and metoprolol on intraoperative hemodynamics and surgical conditions during functional endoscopic sinus surgery. *Anesthesia: Essays and Researches*, 7(3), 371. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.123244>

Rabinowitz, M. R., Cognetti, D. M., & Nyquist, G. G. (2016). Blood-Sparing Techniques in Head and Neck Surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 49(3), 549–562. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2016.02.008>

Ramanadham, S. R., Mapula, S., Costa, C., Narasimhan, K., Coleman, J. E., & Rohrich, R. J. (2015). Evolution of hypertension management in face lifting in 1089 patients: optimizing safety and outcomes. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 135(4), 1037–1043. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001131>

Sadek, A. A., Mostafa, M., & Abdel-Monem, T. (2019). Metoprolol Significantly Improves Visual Clarity and Hemodynamic Parameters during Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Biomedicine Hub*, 4(2), 1–8. <https://doi.org/10.1159/000497045>

Salil, N., Melaine, C., Patrick, H., Guy, R., David, C., & John, W. (2004). The effect of β -blocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*, 114(6), 1042–1046. <https://doi.org/10.1097/00005537-200406000-00016> LK

Samieirad, S., Sharifian-Attar, A., Eshghpour, M., Mianbandi, V., Shadkam, E., Hosseini-Abrishami, M., & Hashemipour, M.-S. (2018). Comparison of Ondansetron versus Clonidine efficacy for prevention of postoperative pain, nausea and vomiting after orthognathic surgeries: A triple blind randomized controlled trial. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 23(6), e767–e776. <https://doi.org/10.4317/medoral.22493>

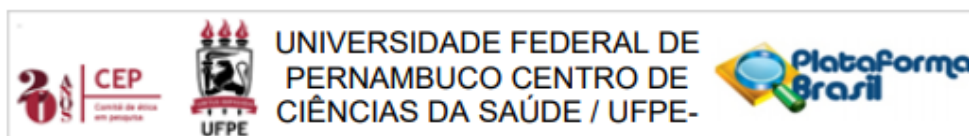
Schechtman, S. A., Wertz, A. P., Shanks, A., Thompson, A., Tremper, K., Pynnonen, M. A., & Healy, D. W. (2017). Preoperative β -blockade and hypertension in the first hour of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*, 127(7), 1496–1505. <https://doi.org/10.1002/lary.26492>

Tugrul, S., Dogan, R., Senturk, E., Kocak, I., Sezen, S., Bakan, M., & Ozturan, O. (2016). Effect of the premedication with oral clonidine on surgical comfort in patients undergoing fess due to advanced nasal polyposis: A randomized double blind clinical trial. *American Journal of Otolaryngology*, 37(6), 538–543. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2016.08.008>

Ydemann, M., Nielsen, B. N., Henneberg, S., Jakobsen, J. C., Wetterslev, J., Lauritsen, T., ... Afshari, A. (2018). Intraoperative clonidine for prevention of postoperative agitation in children anaesthetised with sevoflurane (PREVENT AGITATION): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 2(1), 15–24. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30127-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30127-X)
Zeng, R., Ai, J., Xu, Z., Li, W., Ma, Y., & Tan, G. (2014). Univariate and multivariate analyses for postoperative bleeding after nasal endoscopic surgery. *Acta Oto-Laryngologica*, 134(5), 520–524. <https://doi.org/10.3109/00016489.2013.879739>

Zhang, Y., Zhang, X., Wang, Y., & Zhang, J. (2017). Effect of Clonidine on Hemodynamic Responses During Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 27(5), 335–340. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000449>

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Controle da pressão arterial sistêmica com metoprolol ou clonidina em cirurgias otorrinolaringológicas em pacientes hipertensos mal controlados

Pesquisador: Sérgio Veloso da Silveira Menezes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79705417.4.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.514.730

Apresentação do Projeto:

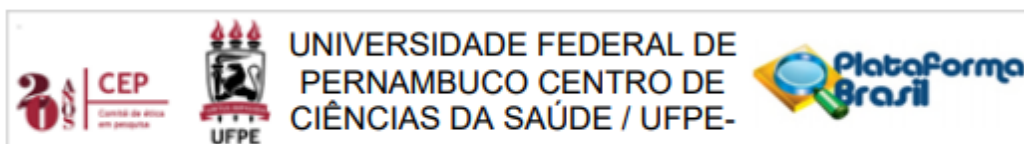
O projeto "Controle da pressão arterial sistêmica com metoprolol ou clonidina em cirurgias otorrinolaringológicas em pacientes hipertensos mal controlados" tem como responsável o médico Sérgio Veloso da Silveira Menezes, Médico Anestesiologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, tendo como outros membros o Prof. Dr. Silvio da Silva Caldas Neto, Orientador, Ruy Leite de Melo Lins Filho, Médico Anestesiologista do Hospital das Clínicas da UFPE e Raniere Nobre Fonseca, estudante de Medicina da Universidade Federal da Paraíba. A clonidina e o metoprolol são duas drogas hipotensoras que comprovadamente atuam de forma eficaz controlando os níveis pressóricos e a frequência cardíaca dos pacientes durante e após cirurgias. Entretanto, ainda não há estudos comparando a eficácia dessas duas drogas, em pacientes hipertensos durante a admissão no bloco cirúrgico. Este estudo trata-se de um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado com objetivo de comparar a eficácia dessas duas drogas no controle da pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca no intra-operatório e no pós-operatório de cirurgias endoscópicas nasais, fornecendo assim campo cirúrgico mais limpo e com menos sangramento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar a eficácia do controle pressórico no pós-operatório entre pacientes medicados com

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.514.730

clonidina e pacientes medicados com metoprolol.

Objetivos secundários:

Comparar frequência cardíaca intra-operatória, frequência cardíaca pós-operatória, sangramento do campo cirúrgico e sangramento pós-operatório entre pacientes medicados com clonidina e metoprolol.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As medicações utilizadas na pesquisa são amplamente utilizadas e conhecidas. Entretanto não há como prever efeitos colaterais como reações anafiláticas, hipotensão exagerada, bradicardia excessiva. Nosso hospital possui amplo arsenal terapêutico para lidar com essas intercorrências.

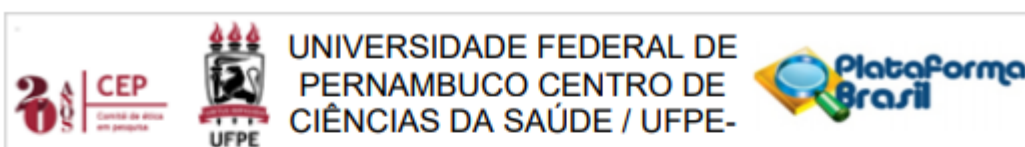
Benefícios:

Pacientes que permanecem hipertensos durante uma cirurgia, estão expostos a algumas complicações. Ao concordar em participar da pesquisa, além de ter garantido seu tratamento anti-hipertensivo, os pesquisadores estarão em total vigilância dos níveis pressóricos, garantindo assim uma vigilância contínua.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O grupo investigado será composto por 62 pacientes distribuídos aleatoriamente em dois grupos: grupo C e grupo M. No grupo C, os pacientes receberão clonidina endovenosa na dose de 75 µg, 30 min antes da cirurgia, e caso permaneçam hipertensos após 20 min, receberão dose adicional de 75 µg. No grupo M, os pacientes receberão metoprolol endovenoso 30 min antes da cirurgia, na dose de 5 mg, e caso permaneçam hipertensos após 20 min, receberão dose adicional de 5 mg de metoprolol. Serão incluídos na pesquisa pacientes maiores de 18 anos, hipertensos no período pré-operatório e capazes de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e serão excluídos aqueles que com frequência cardíaca menor que 60 batimentos por minuto, pacientes com contra-indicação ao uso de clonidina ou beta-bloqueadores (bloqueio atrio-ventriculares, broncoespasmo, passado de alergia a essas medicações) pacientes pesando menos de 50 kg e pacientes pesando mais de 100 kg. O orçamento será de inteira responsabilidade do pesquisador principal.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.514.730

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador responsável anexou folha de rosto assinada pelo Chefe da Unidade de Gerenciamento da Produção Científica do HC/UFPE, projeto de pesquisa, Carta de anuência da Chefe do Serviço de anestesia do HC/UFPE, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para maiores de 18 anos ou emancipados, Termo de Compromisso e Confidencialidade assinado pelo pesquisador responsável e os currículos dos quatro pesquisadores envolvidos no projeto.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br