

Thiago Lisboa, Yeh-Li Ho, Gustavo Trindade Henriques Filho, Janete Salles Brauner, Jorge Luis dos Santos Valiatti, Juan Carlos Verdeal, Flavia Ribeiro Machado

## Diretrizes para o manejo do tétano acidental em pacientes adultos

*Guidelines for the management of accidental tetanus in adult patients*

Essa diretriz foi elaborada pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).

### RESUMO

O tétano acidental, a despeito de ser uma doença prevenível por imunização, ainda é frequente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Sua letalidade ainda é elevada e os estudos sobre a melhor forma de tratamento são escassos. Tendo em vista esta escassez e a importância clínica dessa doença, um grupo de especialistas reunidos pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB),

desenvolveu recomendações baseadas na melhor evidência disponível para o manejo do tétano no paciente necessitando cuidados intensivos. As recomendações incluem aspectos relativos à admissão do paciente tetânico na unidade de terapia intensiva, tratamento com imunoglobulinas, tratamento antibiótico, manejo da analgosedação e bloqueio neuromuscular, manejo da disautonomia e especificidades na ventilação mecânica e fisioterapia nesta população especial.

### INTRODUÇÃO

O tétano é uma doença causada pelo *Clostridium tetani*, que pode ser prevenida por imunização. Pode ser classificado em acidental e neonatal, sendo este último de pior prognóstico e maior mortalidade.<sup>(1-6)</sup> O tétano acidental ainda é uma doença frequente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Sua letalidade varia nos diferentes estudos, dependendo de faixa etária do paciente, gravidade da forma clínica da doença, tipo de ferimento da porta de entrada, duração dos períodos de incubação e de progressão, presença de complicações respiratórias, hemodinâmicas, renais e infecciosas, local onde é tratado e qualidade da assistência prestada, dentre outros.<sup>(1-6)</sup>

O *Clostridium tetani* produz exotoxinas como a tetanolisina e a tetanospasmina. A função da tetanolisina no tétano humano não é clara, mas acredita-se que possa danificar o tecido sadio ao redor da ferida e diminuir o potencial de oxirredução, promovendo o crescimento de organismos anaeróbicos. A tetanospasmina é uma neurotoxina, comumente chamada de toxina tetânica. Todas as manifestações conhecidas do tétano resultam da capacidade da tetanospasmina de inibir a liberação do neurotransmissor através da membrana pré-sináptica, por várias semanas, envolvendo dessa forma o controle motor central, a função autonômica e a junção neuromuscular. As manifestações clínicas do tétano dependem da classe e da localização das células afetadas. Durante a indução da paralisia, através da inibição das células GABA e glicinérgicas, o sistema motor responde ao estímulo aferente com contração intensa, simultânea e sustentada dos músculos agonistas e antagonistas (espasmo tetânico). Os seus efeitos sobre o sistema nervoso autônomo geralmente aparecem a partir da segunda semana, como uma síndrome característica de disfun-

**Final da elaboração:** Novembro de 2011

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

#### **Autor correspondente:**

Thiago Lisboa  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Serviço de Medicina Intensiva  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
CEP: 90035-003 - Porto Alegre (RS),  
Brasil.  
Fone: (51) 3359 - 8223  
E-mail: tlisboa@hotmail.com

ção autonômica, caracterizada por hipertensão lábil, taquicardia, irregularidades do ritmo cardíaco, vasoconstrição periférica, suores, pirexia e algumas vezes hipotensão e bradicardia, sugerindo alterações do sistema simpático e parasimpático.<sup>(3)</sup>

O tétano acidental pode apresentar-se de forma localizada (leve) ou generalizada, de acordo com a distribuição da contração e espasmos musculares, ou seja, acometimento de poucos grupos musculares ou de toda musculatura esquelética.<sup>(7)</sup>

Dada a escassez de informações disponíveis na literatura e a importância clínica dessa doença, um grupo de *experts*, reunidos pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), desenvolveu recomendações baseadas na melhor evidência disponível para o manejo do tétano no paciente necessitando cuidados intensivos. As recomendações incluem aspectos relativos à admissão do paciente tetânico na unidade de terapia intensiva (UTI), tratamento com imunoglobulinas, tratamento antibiótico, manejo da analgosedação e bloqueio neuromuscular, manejo da disautonomia e especificidades na ventilação mecânica e fisioterapia nesta população especial.

## MÉTODOS

As questões foram elaboradas e revisadas pelo corpo de especialistas, considerando-se os principais aspectos do tratamento e utilizando-se o conceito PICO, onde: P refere-se à população alvo, I à intervenção, C ao controle ou grupo de comparação e O ao desfecho clínico.

O grau de recomendação foi definido de acordo com o sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*).<sup>(8)</sup> Esse sistema se baseia na avaliação da qualidade da evidência, seguida da análise do balanço entre riscos e benefícios. A partir disso, classifica a qualidade das recomendações como FORTE (grau 1) ou FRACA (grau 2) (Quadro 1). Uma recomendação forte em favor ou contra determinada intervenção reflete os efeitos desejáveis, que compensam claramente os efeitos indesejáveis ou vice-versa. A recomendação fraca em favor ou contra uma intervenção indica que os efeitos desejáveis da adesão provavelmente serão superiores aos indesejáveis (ou vice-versa), mas o grupo não está confiante sobre isso, quer porque as evidências são de baixa qualidade ou porque há necessidade de mais estudos sobre o tema. Na prática, o grau de recomendação forte pode ser expresso como “recomenda-se fazer (ou não fazer)”. Já uma recomendação fraca significa que “sugere-se fazer (ou não fazer)”.

Os artigos encontrados foram analisados criticamente e categorizados conforme a nível de evidência disponível no quadro 1. Assim, as recomendações recebem uma letra e um número, configurando tanto o nível de evidência como a força da recomendação.

## Quadro 1 - Sistema GRADE

1. Recomendação forte
2. Recomendação fraca
<b>A:</b> Estudos clínicos controlados e randomizados
<b>B:</b> Estudos clínicos controlados e randomizados com limitações cujo nível de evidência foi rebaixado ou estudos observacionais bem conduzidos cujo nível de evidência foi majorado
<b>C:</b> Estudos observacionais bem conduzidos
<b>D:</b> Opinião de especialistas ou séries de casos

As perguntas, bem como as estratégias de busca, foram discutidas e distribuídas entre os membros do comitê durante a reunião inicial. Posteriormente, cada uma das respostas elaboradas foi enviada para discussão por meios eletrônicos. A seguir, foi realizada nova reunião presencial com a presença de todos os membros. As recomendações e seu racional foram discutidos e aprovados pelos membros do comitê, exigindo-se o consenso para aprovação. Nenhuma metodologia de votação foi utilizada. O documento final foi lido e aprovado por todos antes de sua publicação.

### Descrição do método de coleta de evidência

As fontes de consulta foram a base de dados MEDLINE por meio acesso ao serviço PubMed de Pesquisa Bibliográfica em Publicações Médicas. As buscas foram direcionadas para atender perguntas estruturadas na metodologia PICO. A estratégia de busca utilizada para responder cada questão é apresentada junto a recomendação e o racional que justifica aquela conduta. Além disso, uma busca genérica do termo tétano foi realizada na *Scientific Electronic Library On-line* (SCIELO) e *Cochrane Collaboration*.

## RECOMENDAÇÕES NO MANEJO DO TÉTANO

### 1. A admissão em terapia intensiva tem impacto na morbimortalidade de pacientes com tétano?

#### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND (critical care OR intensive care OR ICU OR critically ill)*.

**Recomenda-se que os pacientes com diagnóstico de tétano acidental nas suas formas moderada e grave devam ser conduzidos em unidades de terapia intensiva, para monitoramento, detecção rápida de complicações e tratamento intensivo por equipe multidisciplinar treinada, independente de faixa etária (1B).**

**Sugere-se que os pacientes classificados como tétano leve sejam preferencialmente tratados em UTI, principalmente se tiverem algum fator de risco de mau prognóstico (2C).**

**Sugere-se que, em situações de limitada disponibilidade de leitos de UTI, os pacientes com tétano leve que não apresentem fatores de risco de mau prognóstico podem ser conduzidos fora da UTI, em unidades de internamento com pessoal com experiência nessa doença, contanto que sejam transferidos à UTI diante de qualquer sinal de piora clínica (2D).**

### Racional

Vários estudos ressaltam a importância de conduzir esses pacientes em unidades de terapia intensiva, principalmente os doentes com formas clínicas mais graves, com benefício principalmente entre os idosos, que têm maior letalidade.<sup>(1,2, 9-18)</sup> Isso decorre da adequada monitoração, detecção rápida de complicações e tratamento intensivo por equipe multidisciplinar treinada.<sup>(12-14,17,19,20)</sup>

Ressaltam-se cinco estudos onde foi possível mostrar redução de mortalidade após a adoção de tratamento em UTI. No Japão, mostrou-se queda de mortalidade de 40-50% (1940-1970) para 20% (1971-1980) e 10% (1981-1982).<sup>(15)</sup> Na Espanha, essa redução foi de 58,3% para 24,6% (1968-1990),<sup>(10)</sup> na Venezuela, de 43,58% para 15%<sup>(2)</sup> e na Índia de 70% para 23% em tétano grave.<sup>(14)</sup> Um estudo brasileiro, em Recife-PE, evidenciou redução da letalidade de 35% em 1631 pacientes tratados sem UTI (1981-1996) para 12,6% nos 638 conduzidos após a inauguração da UTI, ( $p < 0,001$ ).<sup>(18)</sup>

Entretanto, alguns autores demonstraram que seus índices de mortalidade permanecem altos a despeito do tratamento em UTI.<sup>(4,21-23)</sup> Isso sugere que não apenas o ambiente da UTI é importante, mas principalmente a qualidade da assistência prestada na unidade, com pessoal treinado e habilitado, bem como com tecnologia avançada e aparelhagem capaz de suprir as necessidades desses doentes tão graves. Isso é corroborado por trabalho brasileiro, onde houve redução de mortalidade (36,5% antes de 1993 para 18% após 1993;  $p = 0,002$ ) após melhora da qualidade de assistência e protocolo mais rígido. Isso ocorreu apesar desse grupo ter tido maior tempo de permanência em UTI, de uso de diazépínicos, de bloqueio neuromuscular e de ventilação mecânica, além de mais complicações infecciosas.<sup>(1)</sup>

Outro autor mostrou que os pacientes internados em UTI tinham pior evolução e maior mortalidade que aqueles conduzidos em enfermarias.<sup>(21)</sup> Os pacientes eram encaminhados à UTI apenas quando tinham formas clínicas mais graves e complicações, sendo os casos leves tratados fora de UTI, pacientes esses com menor risco de complicações respiratórias e hemodinâmicas, principais causas de morte na atualidade.

A condução dos casos leves pode ser estratégia alternativa para os locais onde há limitação de disponibilidade de leitos de UTI, com indicação de internação em regime intensivo

quando houver sinais de pior prognóstico à admissão. Devem ser considerados como fatores de risco o curto período de incubação (<10 dias), curto período de progressão (<48h), idade maior que 60 anos, presença de comorbidades graves ou complicações infecciosas, respiratórias, hemodinâmicas ou renais à admissão.

Entretanto, a maioria dos especialistas indica internação em UTI imediatamente após o diagnóstico de tétano acidental, para todos os pacientes, pela possibilidade de rápida progressão da doença e de complicações.<sup>(12,19)</sup>

## 2. Uma estratégia clínica de classificação de gravidade tem importância no manejo de pacientes com tétano?

### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND (severity OR grading OR classification OR severity score)*.

**Sugere-se que cada serviço adote, para uso rotineiro, uma dentre as diversas classificações de gravidade de tétano acidental descritas na literatura. Os pacientes devem ser classificados à admissão, pois existe correlação prognóstica. As formas mais graves exigem tratamento mais agressivo e estão associadas a maior frequência de complicações e a maior mortalidade (2D).**

### Racional

Vários autores propuseram classificações de gravidade baseadas em parâmetros clínicos (tais como intensidade da contratura muscular, intensidade e frequência de espasmos, resposta às drogas relaxantes musculares) e/ou prognósticos (como período de incubação e período de progressão). A classificação baseada apenas em dados clínicos, quando aplicada sequencialmente, expressa a evolução de piora ou não, a depender da migração de uma forma clínica para outra, predizendo prognóstico e resposta à terapêutica instituída.<sup>(6)</sup> Assim, os pacientes podem estar divididos em graus (numericamente) ou em formas clínicas (leve a gravíssima), a depender da classificação utilizada.<sup>(5,6,24-26)</sup>

Independente da classificação de gravidade aplicada, os pacientes classificados como mais graves têm apresentado um pior prognóstico, com maior chance de desenvolverem complicações respiratórias, infecciosas e cardiovasculares, necessitando assim um tratamento mais agressivo.<sup>(5,6,24,25,27-33)</sup>

Não apenas a gravidade da evolução clínica pode ser prevista, mas também a mortalidade está relacionada à classificação. Enquanto o tétano leve tem baixa letalidade, os pacientes classificados como graves e gravíssimos têm uma maior chance de morte e devem ser monitorados e tratados de forma intensiva.<sup>(23,26,34-39)</sup>

### 3. A administração de imunoglobulina sistêmica intramuscular tem impacto na morbimortalidade de pacientes com tétano?

#### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND imunoglobulin*.

**Recomenda-se imunização passiva com imunoglobulina anti-tetânica humana (IGATH) ou imunoglobulina eqüina (soro antitetânico - SAT) e deve ser realizada o mais brevemente possível após o diagnóstico (1B).**

**Recomenda-se que, preferencialmente, seja utilizada IGATH, quando disponível, por ser opção mais segura em função dos efeitos adversos imediatos ou tardios relacionados ao SAT (1C).**

**Sugere-se administração em dose única, via intramuscular profunda, de 500 a 5000 UI de IGATH ou 20.000 a 30.000UI de SAT (2C).**

**Recomenda-se que seja realizada a imunização ativa (vacinação) simultaneamente à imunização passiva (1C).**

#### Racional

A administração de antitoxina visa neutralização da toxina tetanosspasmina circulante. Este procedimento deve ser realizado o mais breve possível após o diagnóstico de tétano.<sup>(40)</sup>

Não há estudos comparativos entre uso de soro antitetânico eqüino (SAT) e imunoglobulina específica antitetânica humana (IGATH). A desvantagem do uso de SAT está relacionada às reações de hipersensibilidade, variando desde as de leve intensidade (prurido/rubor cutâneo, urticária), reações moderadas (tosse seca, rouquidão, broncoespasmo, náuseas/vômitos) às reações graves e fatais (choque anafilático). Sintomas de reações tardias (“doença de soro”) incluem febre, urticária, artralgia, adenomegalia e, mais raramente, comprometimento neurológico ou renal. Podem aparecer 5 a 21 dias após a administração de SAT e devem ser tratadas com analgésicos, anti-histamínicos e corticosteróides.<sup>(41)</sup> Outra vantagem da IGATH consiste na sua meia-vida de 21 a 30 dias, permitindo um efeito mais prolongado.

A dose ideal de SAT não está estabelecida na literatura. Não foram observadas diferença na morbimortalidade entre doses elevadas e doses menores.<sup>(42-44)</sup> Os dados recentes sugerem doses de 500 a 1.000UI/Kg.<sup>(7,45)</sup> A dose de imunoglobulina específica humana para tratamento de tétano também não é consenso na literatura. As doses utilizadas variam de 500UI a 10.000UI.<sup>(1,44-46)</sup> Não há ensaios clínicos randomizados comparando diferentes doses na morbimortalidade de tétano. Na análise observacional de Blake et al.<sup>(46)</sup> não foi observada diferença entre 500UI e 10.000 UI.

### 4. O uso de imunoglobulina perilesional tem impacto na evolução dos pacientes tetânicos?

#### Estratégia de busca

Foram utilizadas as seguintes estratégias de busca: *tetanus AND [antitoxin OR immunoglobulin] AND [perilesional OR wound]*. Foram excluídos artigos de modelos experimentais em animais, abordagem da doença em animais, relatos de casos, artigos com abordagem na profilaxia de tétano, além dos artigos em línguas não inglesas ou portuguesas.

**Sugere-se não aplicar imunoglobulina anti-tetânica perilesional (2D).**

#### Racional

A aplicação da imunoglobulina anti-tetânica perilesional é uma conduta adotada em alguns centros e tem por objetivo bloquear a tetanosspasmina presente no foco da inoculação, evitando sua disseminação durante a abordagem do mesmo. Entretanto, não há estudos comparativos entre uso ou não deste procedimento. Atualmente, com o uso disseminado de IGATH, alguns autores questionam a manutenção desta conduta.<sup>(7,40,45)</sup>

### 5. O uso de imunoglobulina intratecal comparado com o uso intramuscular tem impacto na morbimortalidade de pacientes com tétano grave?

#### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND immunoglobulin*. Foram excluídos artigos sobre profilaxia, desenvolvimento de imunoglobulina ou da vacina,

**Sugere-se não aplicar imunoglobulina anti-tetânica intratecal (2C).**

#### Racional

Ensaios clínicos com uso de antitoxina intratecal no manejo de tétano têm sido realizados desde 1970.<sup>(47)</sup> Este procedimento tem por finalidade neutralizar as toxinas ligadas aos receptores GABA uma vez que a antitoxina administrada sistemicamente não tem ação nestes sítios. Ensaios clínicos randomizados foram realizados tanto em crianças quanto em adultos. Os primeiros estudos em adultos, utilizando soro antitetânico eqüino não evidenciaram benefício deste procedimento. Além disso, foram observadas complicações como irritação meníngea, tornando necessária a associação de corticosteróides sistêmicos ou intratecal.<sup>(48)</sup>

Com a disponibilidade de imunoglobulina antitetânica humana específica, novos estudos de aplicação intratecal fo-



ram realizados a partir da década de 80, mostrando benefício em alguns desfechos secundários como redução da duração de espasmos musculares e do tempo de permanência na UTI, entretanto, sem impacto na mortalidade.<sup>(49-52)</sup> Quando analisados os perfis dos pacientes incluídos nesses estudos, observa-se que a casuística é composta essencialmente de formas leves e moderadas, e a metodologia do tratamento assim como tempo de observação foram bastante heterogêneos. As doses utilizadas nestes estudos também foram bastante distintas, variando de 200UI a 1000UI. Quando analisados separadamente os pacientes com formas graves de tétano, não se encontrou benefício mesmo em desfechos secundários.<sup>(49,50)</sup> Portanto, este procedimento não é recomendado, principalmente nas formas graves de tétano.

## 6. O debridamento precoce do foco tem impacto na morbimortalidade de pacientes com tétano?

### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND [debridement OR focus control]*. Quando se analisa o conteúdo desses artigos, não foi identificado nenhum ensaio clínico comparativo entre debridamento precoce ou tardio do foco.

### Recomenda-se o debridamento do foco de inoculação (1D).

**Sugere-se a execução deste procedimento 1 a 6 horas após a administração de imunoglobulina, uma vez que não está estabelecido o momento ideal do procedimento (2D).**

### Racional

Debridamento do foco de inoculação de *C. tetani* é conduta consagrada desde a descrição dos primeiros casos de tétano. O racional desta conduta baseia-se na suposição de que a produção da toxina é mantida enquanto há presença do *C. tetani*, o que pode ser interrompido com a remoção do agente.<sup>(40,53,54)</sup> Não há estudos na literatura comparando a abordagem precoce *versus* tardia do foco de inoculação. A indicação de executar o procedimento após 1 a 6 horas da administração sistêmica de **IGATH ou SAT** está baseada no racional de que este intervalo permitiria a neutralização adequada da toxina no foco da lesão evitando sua disseminação durante o manuseio da mesma.<sup>(55)</sup>

## 7. O esquema antibiótico utilizado (metronidazol, penicilina cristalina ou benzilpenicilina) tem impacto na morbimortalidade de pacientes tetânicos?

### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND*

*[antibiotic OR antimicrobial OR metronidazole OR penicillin OR doxycycline]*.

### Recomenda-se o uso antibiótico com ação contra *Clostridium tetani* com intuito de erradicá-lo do foco de inoculação (1C).

**Sugere-se a utilização de metronidazol ou de penicilina visto não haver evidência de superioridade de um em relação ao outro (2B).**

**Sugere-se o uso de outras alternativas antimicrobianas somente na presença de contraindicações (2D).**

### Racional

Embora não há estudos clínicos que comprovem benefício clínico do uso de antimicrobianos para erradicação de *Clostridium tetani*, os antibióticos são invariavelmente indicados no manejo de pacientes tetânicos.<sup>(7)</sup> Esta indicação tem por objetivo a erradicação da bacteriana produtora de toxina no foco de inoculação.

A benzilpenicilina foi o primeiro antibiótico utilizado no tratamento de tétano. Porém, as penicilinas produzem uma inibição não-competitiva e voltagem dependente dos receptores GABA-A, suprimindo a resposta inibitória pós-sináptica,<sup>(56)</sup> podendo, teoricamente, aumentar o efeito excitatório da tetanospasmina.

Metronidazol é alternativa segura para o tratamento de tétano, de baixo custo, ótima biodisponibilidade, boa absorção gástrica e retal, ação bactericida contra bactérias anaeróbias. Além disso, sofre pouca interferência do pH gástrico (como exemplo da eritromicina e doxiciclina) e não sofre inativação enzimática (como exemplo dos  $\beta$ -lactâmicos).<sup>(57)</sup>

Não há evidências suficientes na literatura da superioridade de uma droga em relação à outra,<sup>(54,58,59)</sup> embora alguns dados mostrem maior benefício com o uso de metronidazol.<sup>(58,59)</sup>

Há poucas evidências do uso clínico de outros antibióticos visando erradicação de *C. tetani*. Alternativas como eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, ceftazidima, vancomicina, clindamicina e cloranfenicol só são justificadas na ausência de penicilina ou metronidazol.<sup>(7)</sup>

## 8. Em pacientes tetânicos graves, o uso de vitamina C tem impacto na morbimortalidade comparado com placebo?

### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND [ascorbic acid OR vitamin C]*.

**Sugere-se não utilizar a vitamina C com intuito de diminuir a morbimortalidade no tétano grave (2D).**

### Racional

Dos artigos avaliados, somente um corresponde a estudo clínico com vitamina C em pacientes com tétano.<sup>(60)</sup> Trata-se de estudo unicêntrico, não randomizado e não cego onde a alocação dos pacientes nos grupos de tratamento, com ou sem vitamina C, se deu internando-os em enfermarias diferentes. A vitamina C foi aplicada na dosagem de 1g IV/dia durante todo o curso de tratamento. Foram incluídos 117 pacientes divididos em dois grupos etários: 1 a 12 anos (n=62) e 13 a 30 anos (n= 55). Em ambos os grupos, a adição da vitamina C ao tratamento convencional foi associada a redução significativa de mortalidade: 100% (95% CI de -100% a -94%) no grupo de 1-12 anos e 45% (95% CI de -69% a -5%) no grupo de 13 a 30 anos.

Entretanto, diversas críticas foram feitas ao estudo em revisão da Cochrane, tais como ausência de definição clara para o diagnóstico de tétano, alocação não aleatória dos pacientes nos grupos de tratamento com e sem vitamina C possibilitando viés de seleção e a possível heterogeneidade entre os grupos etários, comprometendo os resultados apresentados.<sup>(61)</sup>

Recentemente, foi sugerido que a vitamina C deva ser novamente estudada, face a alta mortalidade do tétano especialmente nos países do terceiro mundo.<sup>(62)</sup>

### 9. A traqueostomia imediata tem impacto na morbimortalidade de pacientes tetânicos quando comparada com a estratégia de traqueostomia tardia?

#### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND [tracheostomy OR airway management]*

**Sugere-se a realização de traqueostomia o mais rápido possível dentro das primeiras 24h após a intubação orotraqueal, em pacientes com tétano moderado e graves, com necessidade de proteção de vias aéreas ou ventilação mecânica, devendo a mesma ser realizada em condições ideais (2D).**

### Racional

Não foram encontrados artigos avaliando o impacto em termos de morbimortalidade da traqueostomia em pacientes tetânicos, somente relatos de caso descrevendo a necessidade do procedimento após intubação por insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica prolongada.

A maior causa de morbimortalidade, no passado, era insuficiência respiratória por comprometimento da musculatura respiratória e laringoespasma, complicações associadas ao uso de bloqueadores neuromusculares e intercorrências com a ventilação mecânica, tais como desconexão do respirador

ou impossibilidade de ventilação pela rigidez do tórax.<sup>(12)</sup>

A intubação orotraqueal pode ser realizada inicialmente, mas a presença do tubo endotraqueal pode precipitar ou exacerbar espasmos, tanto laríngeos como generalizados. Para evitar essa exacerbação, que poderia implicar no aumento desnecessário de relaxantes musculares, e para facilitar o suporte ventilatório a traqueostomia deve ser realizada precocemente.<sup>(63)</sup> Em países subdesenvolvidos, com acesso limitado à ventilação mecânica e às facilidades de tratamento intensivo, a traqueostomia pode servir como proteção de via aérea, numa tentativa de manter a respiração espontânea tanto quanto possível em pacientes com espasmos não controlados que coloquem o paciente em risco de vida.<sup>(2,25,64)</sup>

### 10. O modo ventilatório tem impacto em tempo de ventilação mecânica, internação na UTI ou morbimortalidade?

#### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND [mechanical ventilation OR ventilation mode OR Ventilation strategy]e tetanus AND [ OR airway management.*

**Sugere-se o uso de ventilação assistido-controlada a volume ou a pressão visto não haver evidência de superioridade de uma em relação à outra. (2D)**

### Racional

Não foram encontrados estudos sobre os efeitos dos diferentes modos de ventilação assistida em pacientes tetânicos. Muitas vezes os modos ventilatórios são limitados pela complexidade de ventiladores disponíveis nas unidades de terapia intensiva. Provavelmente, as áreas com maior número de casos da doença são aquelas que têm os equipamentos mais rudimentares.<sup>(7,17,45)</sup>

Alguns estudos já demonstraram a importância da ventilação mecânica em pacientes com tétano.<sup>(23,65)</sup> Um trabalho prospectivo, em 226 pacientes divididos em dois grupos em diferentes décadas, utilizou dois métodos de ventilação mecânica: pressão e/ou volume controlado. A mortalidade por causas respiratórias foi menor no segundo grupo, pela diminuição de eventos ligados a ventilação mecânica como pneumotórax, pneumomediastino, desconexão do ventilador e oclusão de cânula. Entretanto, não houve diferença no modo ventilatório entre os períodos avaliados, tendo o segundo grupo utilizado respiradores mais modernos, volumes corrente menores e pressão expiratória final positiva (PEEP).<sup>(1)</sup>

A ventilação controlada a volume oferece a segurança do volume corrente e volume minuto pré ajustado, mas necessita ajuste da onda de fluxo, do fluxo inspiratório e do

tempo inspiratório. Quando há um aumento da pressão na via aérea em resposta a complacência reduzida, aumento da resistência ou expiração ativa pode haver aumento do risco de dano pulmonar induzido pelo ventilador. Já na ventilação por pressão controlada, haverá uma limitação da pressão máxima da via aérea liberada pelo ventilador. Deve ser titulada a pressão inspiratória para medida do volume corrente, mas o fluxo inspiratório e a forma de onda são determinadas pelo ventilador, numa tentativa de manter o perfil da pressão inspiratória.

Muitos estudos, em outras populações de pacientes críticos, comparando os dois métodos não são bem desenhados e oferecem pouco a respeito de como usar cada variável a ser controlada e até o momento não há vantagem de uma ventilação sobre a outra. No caso de pacientes tetânicos, os espasmos musculares podem alterar a complacência da parede torácica, ou aumentar a resistência da via aérea por aumento de secreção aumentando o risco de barotrauma em VCV. Já com a utilização de PCV, os mesmos mecanismos podem levar a diminuição do volume corrente, diminuição do volume minuto e dessaturação. Por estes motivos o paciente deve ter um adequado relaxamento muscular para manter uma ventilação adequada. Vale ressaltar que, em qualquer modalidade, a manutenção de ventilação protetora, com volume corrente entre 6 a 8 ml/Kg/peço e PEEP, diminui a lesão pulmonar induzida pelo ventilador.<sup>(66,67)</sup>

Nos estágios tardios do tétano, já na fase de recuperação, sem espasmos o desmame pode ser feito através de modos de ventilação que permitam a ventilação espontânea, com pressão de suporte.<sup>(17)</sup>

### **11. O uso de diazepam comparado com o uso de midazolam ou baclofeno como relaxante muscular tem impacto na morbimortalidade de pacientes com tétano grave?**

#### **Estratégia de busca**

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: tetanus AND [midazolam OR diazepam OR benzodiazepine OR baclofen OR sedation], com limite de 20 anos. Foram excluídos os estudos em animais, relatos de casos e as casuísticas gerais que não tratassem especificamente do assunto em revisão, bem como os estudos de pediatria e neonatologia.

**Sugere-se a utilização preferencial de diazepam como relaxante muscular, podendo ser administrado tanto em bolus como de forma contínua, desde que a diluição da medicação para infusão contínua seja feita de forma apropriada (2D).**

**Sugere-se o uso de baclofeno ou midazolam como terapias alternativas (2D).**

#### **Racional**

O relaxamento muscular é o principal objetivo do tratamento do tétano. Visa permitir ventilação, reduzir o estímulo doloroso e evitar hipertonia e espasmos. Não foram encontrados estudos controlados, randomizados ou não, que avaliassem a eficácia e a segurança da utilização de benzodiazepínicos (diazepam ou midazolam) ou baclofeno no tratamento do tétano em adultos. Uma metanálise publicada em 2004 revisou a literatura de forma extensa, tanto em adultos como em crianças.<sup>(68)</sup> Os autores encontraram apenas dois estudos randomizados ou quasirandomizados, ambos em crianças, totalizando 134 pacientes.<sup>(69,70)</sup> Essa metanálise indicou que aqueles tratados apenas com diazepam tiveram melhor sobrevivência dos que os tratados com combinação de fenobarbital e clorpromazina. Entretanto, as diversas limitações metodológicas dificultam qualquer conclusão a esse respeito mesmo na população pediátrica. Diversos relatos de caso e séries de caso já foram publicados com outros esquemas de tratamento, a saber, baclofeno intratecal,<sup>(71-76)</sup> dexmedetomidina<sup>(77)</sup> ou midazolam associado ou não ao propofol<sup>(78,79)</sup> ou esse último de forma isolada.<sup>(80,81)</sup> Assim, a experiência com o uso de diazepam é mais extensa, o que justifica sua utilização como droga de primeira escolha até que estudos com metodologia apropriada sejam conduzidos. Entretanto, dada a provável eficácia e segurança do midazolam e baclofeno, essas podem ser consideradas opções terapêuticas apropriadas.

O diazepam é um agonista GABAérgico potente. Tem rápido início de ação quando infundido em *bolus*, o que é de auxílio no momento do controle do espasmo. A dose necessária para obter relaxamento pode ser elevada, variando de 1 a 10 mg/kg/dia, de acordo com o grau de relaxamento muscular desejado. Pode ser usado em *bolus* (10-30mg/h) ou infusão contínua, com *bolus* extras de 10 mg quando necessário. O uso em *bolus* traz dificuldades pelas altas doses a serem utilizadas. Além disso, o uso contínuo produz um efeito mais estável, permitindo titulação mais adequada da dose. Entretanto, a infusão contínua requer cuidados especiais para evitar precipitação e garantir correlação entre dose administrada e efeito obtido. Deve-se utilizar frasco de vidro e diluições padronizadas (4 ml de SF0,9% ou SG5% para cada mg de diazepam em infusões no máximo a cada 8 horas). A infusão contínua tem como efeito indesejável a infusão excessiva de volume. Em ambos os casos, parte da dose pode ser administrada por via enteral sempre que essa estiver efetiva. O uso em administração prolongada no tétano pode associar-se a tempo longo de recuperação em virtude da produção do metabólito desmetildiazepam que tem meia vida prolongada e pode acumular-se em doses excessivas. O midazolam pode representar uma alternativa ao uso de diazepam. A utilização em infusão contínua não apresenta as mesmas dificuldades

do diazepam. Entretanto, tem sido implicado na gênese de delírium, seu custo é mais elevado e seus efeitos hemodinâmicos são mais frequentes.

Entre as diversas opções terapêuticas, o baclofeno representa uma alternativa. Essa droga é um agonista dos receptores GA-BAérgicos, ou seja, leva a inibição da eliminação de acetilcolina presináptica, levando a relaxamento muscular. Como o mesmo não atravessa a barreira hematoencefálica sua administração intratecal otimiza esse efeito no tétano. Pode ser administrado em infusão contínua ou de forma intermitente, com dose máxima diária limitada em 2 mg. Pode-se iniciar a infusão com 20 µg/hora, com aumento progressivo, a cada 4 a 8 horas, até obter-se o efeito desejado. O aumento da velocidade de infusão pode ser de 8-10 µg/hora. O tempo máximo de tratamento relatado na literatura é de 3 semanas.<sup>(72)</sup> Os efeitos colaterais clássicos, sonolência vertigens, náusea e confusão, não são relevantes em pacientes tetânicos. Eventualmente pode ocorrer hipotensão arterial e delírium.<sup>(73)</sup> Por outro lado, deve-se considerar o risco de infecção associado a longa permanência do cateter peridural, mesmo que o mesmo seja tunelizado.<sup>(72)</sup> Entretanto, não há apresentação para uso intratecal no Brasil. Assim, seu uso se limita a administração por via oral na fase de convalescência do tétano em dose de até 60mg/dia.

## 12. O uso de bloqueadores neuromusculares se associa com melhores desfechos clínicos em pacientes com tétano grave em ventilação mecânica?

### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND [neuromuscular blockade OR pancuronium OR vecuronium OR atracurium OR rocuronium OR cis-atracurium]*

**Sugere-se o uso de bloqueadores neuromusculares, antecedidos por adequada sedação e analgesia, para prover relaxamento muscular e controle dos espasmos em pacientes com tétano grave submetidos à ventilação mecânica refratários ao uso de outros relaxantes musculares (2D).**

**Sugere-se que a escolha da droga seja feita de acordo com os mesmos critérios utilizados para os demais pacientes críticos (2D).**

### Racional

As drogas de escolha para prover sedação, controle dos espasmos e relaxamento muscular em pacientes com tétano são os compostos benzodiazepínicos, associados a opióides com o intuito de assegurar analgesia adequada. Mesmo em doses elevadas esta associação pode não ser suficiente para o controle clínico, impondo o uso concomitante de bloqueio

neuromuscular, especialmente em pacientes com tétano grave submetidos à ventilação mecânica.

Não existem estudos randomizados e controlados, com o intuito de avaliar potenciais efeitos positivos ou negativos desta associação em pacientes tetânicos. A ampla maioria das publicações é descrição de casos clínicos ou pequenas séries de pacientes. Cinco estudos retrospectivos abrigam a grande parte dos pacientes avaliados.<sup>(1,13,17,82,83)</sup>

Nas publicações analisadas, o pancurônio foi a droga mais utilizada, seguido do vecurônio, atracúrio e rocurônio. Este contexto pode ser explicado pela introdução temporal das drogas na prática clínica. Até o início dos anos oitenta, apenas o pancurônio era disponível, na década de 80 foram introduzidos os demais.<sup>(84)</sup> Assim, as recomendações para a utilização de bloqueadores neuromusculares em pacientes tetânicos não diferem das diretrizes comuns a todos os pacientes críticos.<sup>(84)</sup>

Deve-se também considerar os diversos inconvenientes associados ao uso dos curares, decorrentes geralmente da imobilidade prolongada, podendo produzir atrofia muscular, lesões oculares, lesão nervosa por compressão e trombose venosa profunda.<sup>(85)</sup> Há evidências de que o bloqueio neuromuscular prolongado possa resultar em paralisia prolongada e fraqueza em pacientes gravemente doentes. Esta condição tem sido associada a eventual sobredose, inconveniente evitável através da monitorização clínica.<sup>(85,86)</sup> A utilização dos bloqueadores neuromusculares deve se limitar ao menor tempo possível. A utilização de protocolos, baseado na monitorização do bloqueio desejado, é capaz de reduzir o tempo de ventilação mecânica, o tempo de estadia na UTI e custos.<sup>(87,88)</sup>

## 13. O uso de alguma droga específica na analgossedação de pacientes tetânicos está associado com melhores desfechos?

### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND analgesia AND sedation AND outcome*, que resultou em apenas um artigo. A pesquisa foi ampliada separando os termos: *tetanus AND outcome AND (sedation OR analgesia OR clonidine OR dexmedetomidine OR propofol OR opioids OR morphine OR phentanyl OR remifentanyl OR phenobarbital OR anesthesia)*, *tetanus AND sedation* e *tetanus AND analgesia*.

**Sugere-se a analgossedação de pacientes tetânicos com opióides, com associação de agonistas alfa centrais e/ou propofol, embora não haja evidência de superioridade entre as diversas estratégias relatadas (2D).**

### Racional

No tétano grave a utilização de múltiplas drogas simul-



taneamente para analgossedação como benzodiazepínicos, opióides, agonistas alfa centrais, propofol e anestesia epidural é apresentada na literatura sob a forma de relatos isolados ou séries de casos, não havendo comparação dessas estratégias quanto a eficácia.

Os benzodiazepínicos têm sido tradicionalmente utilizados no controle das contraturas e espasmos e também pelo seu efeito sedativo. Altas doses diárias de diazepam tem sido apontadas como marcadoras de desfecho desfavorável.<sup>(89,90)</sup> Deve-se, no entanto levar em consideração a possibilidade de que doses mais elevadas de diazepam sejam utilizadas em pacientes mais graves em ambientes com eventuais dificuldades de acesso à cuidados ventilatórios, o que por si poderia comprometer o desfecho.<sup>(30)</sup>

Opióides têm sido utilizados sempre em associação com outras drogas para analgossedação no tétano. Relatos de uso intravenoso de fentanil,<sup>(91)</sup> alfentanil, remifentanil<sup>(92)</sup> e de sulfentanil epidural (associado à bupivacaína)<sup>(93)</sup> apresentam estes grupo farmacológico como opção, especialmente em pacientes com hiperatividade autonômica.

O propofol, pela sua atividade sedativa e relaxante muscular,<sup>(81)</sup> têm sido proposto no tratamento do tétano, tanto em doses de ataque<sup>(94)</sup> como em infusão contínua.<sup>(80)</sup> A experiência resume-se a relatos de casos isolados e séries de casos, geralmente em associação com benzodiazepínicos, opióides e relaxantes musculares,<sup>(95)</sup> não permitindo comparações entre esquemas terapêuticos para avaliações de desfecho.

A dexmedetomidina é um derivado imidazólico com alta afinidade para adrenoreceptores alfa 2. Suas propriedades analgésicas e capacidade de reduzir os níveis de catecolaminas plasmáticas foram avaliadas em uma série de casos de tétano.<sup>(77)</sup> Após a dose de ataque de 1 mcg/Kg iniciou-se a infusão contínua (0.2 a 0.7 mcg/Kg/h) por sete dias. Para o controle completo dos espasmos houve a necessidade de associação eventual de diazepam e vecurônio. Os autores concluíram pela segurança da droga com promoção de controle da dor e espasmos quando associado a doses baixas de diazepam e curare. A clonidina, outro agonista alfa central, foi utilizado na dose até 3 mcg/Kg/h, em associação com midazolam, sulfentanil, propofol e tiopental com objetivo de promover analgossedação profunda em pacientes tetânicos com grave disautonomia.<sup>(96,97)</sup>

Não foram encontrados estudos comparando diferentes esquemas de analgossedação e seus impactos nos desfechos clínicos.

**14. A monitorização de níveis de creatinínofosfoquinase (CPK) diariamente tem impacto na prevenção da IRA associada à rabdomiólise ou no ajuste do relaxamento muscular em paciente tetânicos?**

### **Estratégia de busca**

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND [rhabdomyolysis OR creatine-phosphokinase OR acute renal failure]*.

**Sugere-se dosar diariamente os níveis de CPK em pacientes com tétano com o intuito de monitorar a resposta ao tratamento miorelaxante (2D).**

**Sugere-se não dosar CPK com o objetivo de detectar precocemente rabdomiólise como estratégia de prevenção de lesão renal aguda (2C).**

### **Racional**

Os primeiros relatos de elevação de CPK em pacientes tetânicos datam da década de 60.<sup>(98)</sup> A elevação de enzimas musculares foi interpretada inicialmente como uma das possíveis estratégias diagnósticas da doença.<sup>(99)</sup> A liberação de CPK após a administração de toxina tetânica parece ocorrer 3 a 4 dias antes da instalação da rigidez muscular.<sup>(100)</sup> Existem relatos de elevação de enzimas musculares mesmo após aplicação de toxóide tetânico,<sup>(101)</sup> inclusive com níveis bastante elevados de CPK (acima de 22.000).<sup>(102)</sup>

A lesão renal aguda em pacientes tetânicos é freqüente e está associada a maior letalidade. Embora existam relatos de casos esparsos de desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com tétano associados a elevações moderadas de CPK, em torno de 6.000U/L,<sup>(103)</sup> a rabdomiólise como causa da lesão renal aguda não parece ser um fenômeno comum. A elevação dos níveis de CPK usualmente é moderada, o que geralmente não se associa a lesão renal. Não foi possível demonstrar correção entre os níveis de CPK e o surgimento de lesão renal.<sup>(104,105)</sup> Outras causas potenciais, tais como hipovolemia, sepse, uso de drogas nefrotóxicas e, principalmente, disautonomia, parecem ser mais relevantes.<sup>(105,106)</sup>

Assim, a monitorização diária dos níveis de CPK não se justificaria como forma de detecção precoce de rabdomiólise e/ou prevenção de lesão renal. Entretanto, a oscilação diária dos níveis de CPK pode auxiliar na detecção de relaxamento muscular inadequado, acarretando em ajustes de doses. Embora não existam dados na literatura que mostrem ser essa prática útil do ponto de vista de redução de morbimortalidade, ela é habitualmente feita nas unidades de terapia intensiva voltadas para o atendimento desses pacientes.

**15. O uso de alguma medicação específica tem impacto em desfecho clínico em pacientes com tétano grave e disautonomia?**

### **Estratégia de busca**

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND*

(*dysautonomia OR hemodynamic instability OR autonomic dysfunction*). Foram excluídos os estudos em animais, relatos de casos e as casuísticas gerais que não tratassem especificamente do assunto em revisão, bem como os estudos de pediatria e neonatologia.

**Sugere-se o uso de opiáceos ( morfina ou fentanil) em infusão contínua como primeira opção no controle da disautonomia (2D).**

**Sugere-se o uso de terapia adjuvante para o controle da labilidade pressórica, porém não é possível definir a melhor opção terapêutica (2D).**

### Racional

A disfunção autonômica dos pacientes sépticos se caracteriza por uma perda do controle inibitório autonômico, resultando em labilidade pressórica, taquicardia, sudorese e eventualmente hipotensão refratária, bradicardia e parada cardio-respiratória.<sup>(107,108)</sup> Este espectro amplo de manifestações dificulta a escolha de um agente único que permita seu controle.

Estas alterações parecem estar mediadas por um aumento nos níveis séricos de catecolaminas, que podem atingir níveis de até 10 vezes seu valor basal.<sup>(107,109,110)</sup> Entretanto, existe controvérsia a este respeito, dada a dificuldade em estabelecer se os níveis elevados de catecolaminas seriam consequência do controle inadequado da sedação e dos espasmos musculares.<sup>(111)</sup> Além disso, não se demonstrou claramente correlação entre os níveis séricos de catecolaminas e as manifestações clínicas de disautonomia em pacientes tetânicos.<sup>(107)</sup> A identificação da tetanospasmina como uma enzima peptidase zinco-dependente leva a uma nova hipótese para explicar a hipertensão nestes pacientes.<sup>(112)</sup> Sugere-se que, entre outras ações, a tetanospasmina tenha um efeito similar ao da enzima conversora da angiotensina e que o componente de hipertensão se relacione aos efeitos do excesso de angiotensina II, mais do que aos efeitos catecolaminérgicos, abrindo espaço para o uso de inibidores da enzima conversora.<sup>(113)</sup> A labilidade e a rapidez da variação nos níveis pressóricos destes pacientes faz com que se dê preferência a drogas com ação vasoativa de meia-vida curta, permitindo rápida reversão ou compensação de seu efeito.<sup>(30,107)</sup>

Os opióides são as drogas com maior experiência de uso no tratamento da disautonomia e controle da labilidade pressórica. A morfina tem se mostrado efetiva no distúrbio autonômico do tétano, embora seu mecanismo de ação seja incerto. Uma possibilidade seria a compensação da liberação de opiáceos endógenos. A tetanospasmina inibe a liberação de encefalinas, o que poderia ter um papel na modulação do sistema autonômico. A dose de ataque utilizada é de 5 mg seguida por infusão contínua de 0,05 a 0,1 mcg/Kg/min ou 5 mg de 3 em 3 horas, por via endovenosa. Parece ser mais

efetiva quando associada a agonistas alfa-2 como adjuvantes para o controle da disautonomia e da labilidade pressórica.<sup>(114)</sup>

A clonidina é um agente agonista alfa-2, com atividade sedativa e com controle eficaz das manifestações de disautonomia em alguns relatos de caso<sup>(107,114-116)</sup> e em um pequeno estudo prospectivo.<sup>(117)</sup> Os efeitos alfa-2 no sistema nervoso central como a sedação e a vasodilatação fazem dessa droga um alternativa importante. Os achados destes estudos sugerem que seu uso é seguro e efetivo no manejo da disautonomia. O uso de dexmedetomidina, outro agonista alfa-2, se resume a relatos anedóticos.<sup>(77,107)</sup>

O uso de beta-bloqueadores é controverso e se associou com morte súbita, provavelmente devido a bloqueio beta com liberação de atividade alfa-adrenérgica, não sendo recomendada sua utilização.<sup>(118)</sup> Entretanto há relatos que sugerem que o uso de labetalol<sup>(110,119)</sup> e esmolol em infusão contínua<sup>(120,121)</sup> pode se associar com controle da disautonomia.

Outras estratégias como propofol, inibidores da ECA, verapamil, atropina existem como alternativa no controle da disautonomia, porém os relatos de uso destas drogas são anedóticos.<sup>(78,80,81,97,113,122)</sup> Alguns relatos descrevem que o uso de drogas por via epidural, como bupivacaína contínua ou anestesia, com bloqueio epidural contínuo podem contribuir no manejo da disfunção autonômica.<sup>(98,123,124)</sup> Entretanto, seu papel permanece incerto.

As drogas de ação rápida e curta como noradrenalina e nitroprussiato são alternativas para controle de grandes variações pressóricas, entretanto, a utilização destas drogas requer vigilância próxima com monitorização contínua dos níveis pressóricos.

**16. O uso de sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>) contínuo em pacientes com tétano grave tem impacto na evolução comparado com placebo?**

### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND magnesium sulfate*. Foram excluídos os estudos em animais, relatos de casos e as casuísticas gerais que não tratassem especificamente do assunto em revisão, bem como os estudos de pediatria e neonatologia.

**Sugere-se a utilização de MgSO<sub>4</sub> em pacientes com tétano grave em associação com benzodiazepínicos e bloqueadores neuromusculares para controlar os espasmos musculares (2B).**

### Racional

O MgSO<sub>4</sub> vem sendo usado em pacientes com tétano há mais de 100 anos<sup>(125)</sup> e apresenta diversas características po-

tencialmente importantes no manejo do tétano grave. Estas características incluem relaxamento muscular, vasodilatação, redução de frequência cardíaca e redução dos níveis sistêmicos de catecolaminas,<sup>(109,114,126,127)</sup> podendo assim ser uma terapia adjunta no controle dos espasmos musculares e da disfunção autonômica.

Diversos relatos e séries de casos estão publicadas sugerindo benefício com o uso de  $MgSO_4$ <sup>(114,126,128)</sup> porém, apenas 1 ensaio clínico randomizado duplo cego comparando  $MgSO_4$  e placebo, abordou de uma maneira mais adequada esta questão. Attygale et al. demonstraram em um estudo prospectivo observacional uma redução no uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares e na necessidade de suporte ventilatório com o uso de  $MgSO_4$  por 7 dias.<sup>(127)</sup>

Estes achados foram parcialmente confirmados em ensaio clínico randomizado controlado com placebo em 2006.<sup>(129)</sup> Neste estudo, foram randomizados 256 paciente para receber infusão endovenosa contínua de  $MgSO_4$  ou placebo por 7 dias. Foi usada dose de ataque de 40mg/Kg por 30 minutos, seguida de infusão de 2g/h. A alocação foi realizada adequadamente com randomização através de série aleatória gerada em computador e o cegamento foi adequado. Não se obteve resultado significativo quando avaliado o desfecho primário, necessidade de suporte ventilatório nos primeiros 7 dias, com OR 0.71 (IC 95% 0.36-1.40), porém se verificou redução significativa nos desfechos secundários, a saber, redução da necessidade de benzodiazepínicos, de bloqueadores neuromusculares e de verapamil, considerado tratamento de escolha da disautonomia no centro do estudo. Isso sugere papel do  $MgSO_4$  como potencial adjuvante no controle dos espasmos, bem como ser ele agente útil no manejo da disfunção autonômica nos pacientes com tétano grave.

### 17. O uso de fisioterapia respiratória e motora em pacientes com tétano grave tem impacto na evolução?

#### Estratégia de busca

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *tetanus AND [physiotherapy OR passive mobilization]*.

**Sugere-se a realização de fisioterapia motora e respiratória em pacientes tetânicos em ventilação mecânica (2D).**

**Sugere-se o aumento da analgossedação e/ou bloqueio neuromuscular prévio à fisioterapia (2D).**

#### Racional

A fisioterapia faz parte do atendimento multidisciplinar oferecido aos pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI) em vários aspectos, como, por exemplo, na ventilação mecânica prolongada.<sup>(130)</sup> Entretanto, não foram encontrados

artigos versando sobre o papel da fisioterapia no atendimento a pacientes com tétano. Por outro lado, não há evidências de que o atendimento a esses pacientes possa resultar em risco ou eventos indesejáveis, desde que feito adequadamente. Assim, sugere-se proceder o atendimento de acordo com a rotina de cada unidade. A fisioterapia motora pode ser feita através de exercícios passivos para evitar deformações articulares e encurtamento muscular. Pode-se também utilizar aparelhos ortopédicos para manter a posição fisiológica dos pés com o objetivo de evitar o pé varo. Como em pacientes tetânicos qualquer estímulo pode desencadear contraturas a analgossedação e/ou curarização devem ser aumentadas previamente aos procedimentos fisioterápicos, retomando-se o patamar anterior posteriormente.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O tétano acidental, a despeito de ser tratar de doença prevenível por imunização, ainda é frequente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, com uma letalidade extremamente elevada. A maior parte da evidencia disponível para o manejo do tétano vem de relatos anedóticos e séries de casos. Esta é a primeira iniciativa que reúne experts no assunto para uma análise crítica da literatura relativa ao tétano adulto no ambiente de cuidados intensivos e traça recomendações para o seu manejo específico.

Embora o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos tenha avançado, e apesar da existência de uma estratégia terapêutica específica, alguns aspectos relevantes do manejo destes pacientes dentro da UTI permanecem pendentes de elucidação mais objetiva. Descrevemos alguns destes aspectos e buscamos sugerir, a partir da análise crítica da escassa literatura e da prática e experiência de *experts*, algumas condutas com potencial impacto no desfecho desta situação clínica. Entretanto, respostas definitivas a respeito da utilidade de estratégias específicas de manejo do tétano acidental em adultos dentro do ambiente de cuidados intensivos só virão da produção de conhecimento específico através da promoção de estudos clínicos colaborativos e de redes de investigação clínica em âmbito nacional e internacional.

#### ABSTRACT

Although tetanus can be prevented by appropriate immunization, accidental tetanus continues to occur frequently in underdeveloped and developing countries. Tetanus mortality rates remain high in these areas, and studies regarding the best therapy for tetanus are scarce. Because of the paucity of data on accidental tetanus

nus and the clinical relevance of this condition, the Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) organized a group of experts to develop these guidelines, which are based on the best available evidence for the management of tetanus in patients requiring admission to the intensive care unit. The guidelines discuss the mana-

gement of tetanus patients in the intensive care unit, including the use of immunoglobulin therapy, antibiotic therapy, management of analgesics, sedation and neuromuscular blockade, management of dysautonomia and specific issues related to mechanical ventilation and physiotherapy in this population.

## REFERÊNCIAS

- Brauner JS, Vieira SR, Bleck TP. Changes in severe accidental tetanus mortality in the ICU during two decades in Brazil. *Intensive Care Med.* 2002;28(7):930-5.
- Trujillo MH, Castillo A, España J, Manzo A, Zerpa R. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. *Chest.* 1987;92(1):63-5.
- Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: Scheld WM, Witley RJ, Marra CM, editors. *Infections of the central nervous system.* 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 625-48.
- Orellana-San Martín C, Su H, Bustamante-Durán D, Velásquez-Pagoaga L. [Tetanus in intensive care units]. *Rev Neurol.* 2003;36(4):327-30. Spanish.
- Fukutake T, Miyamoto R. [Clinical features of tetanus: a review with case reports]. *Brain Nerve.* 2011;63(10):1101-10. Japanese.
- Miranda-Filho DB, Ximenes RA, Barone AA, Vaz VL, Vieira AG, Albuquerque VM. Clinical classification of tetanus patients. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(10):1329-37.
- Farrar JJ, Yen JM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, Parry CM. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(3):292-301.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
- Jolliet P, Magnenat JL, Kobel T, Chevrolet JC. Aggressive intensive care treatment of very elderly patients with tetanus is justified. *Chest.* 1990;97(3):702-5.
- Ramírez Miñana R, Sicilia Lafont T, Aguilera JL, César JM, Domínguez B, Soto J. [Tetanus in adults: mortality. Study in 130 cases]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1990;8(6):338-43. Spanish.
- Anuradha S. Tetanus in adults --a continuing problem: an analysis of 217 patients over 3 years from Delhi, India, with special emphasis on predictors of mortality. *Med J Malaysia.* 2006;61(1):7-14.
- Edmondson RS, Flowers MW. Intensive care in tetanus: management, complications, and mortality in 100 cases. *Br Med J.* 1979;1(6175):1401-4.
- Camacho JA, Jiménez JM, Díaz A, Montijano A, Quesada JL, Montiel D. [Severe-grade tetanus in a multipurpose ICU: review of 13 cases]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1997;15(5):243-5. Spanish.
- Udwadia FE, Lall A, Udwadia ZF, Sekhar M, Vora A. Tetanus and its complications: intensive care and management experience in 150 Indian patients. *Epidemiol Infect.* 1987;99(3):675-84.
- Ebisawa I, Homma R. Tetanus in Japan: trends of mortality, case fatality and causes of death. *Jpn J Exp Med.* 1986;56(4):155-61.
- Joshi S, Agarwal B, Malla G, Karmacharya B. Complete elimination of tetanus is still elusive in developing countries: a review of adult tetanus cases from referral hospital in Eastern Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2007;5(3):378-81.
- Dutta TK, Das AK, Sethuraman KR, Swaminathan RP. Neuroparalysis and ventilatory support in severe tetanus. *J Indian Med Assoc.* 2006;104(2):63-6.
- Gouveia PAC, Silva CEF, Miranda Filho DB, Bernardino SN, Escarião AG, Ximenes RAA. Tendência temporal do tétano acidental no período de 1981 a 2004 em Pernambuco com avaliação do impacto da assistência em unidade de terapia intensiva sobre a letalidade. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(1):54-7.
- Bassin SL. Tetanus. *Curr Treat Options Neurol.* 2004;6(1):25-34.
- Boyles CS, Mills MH, Trupiano P. Tetanus: critical implications for nursing. *Crit Care Nurse.* 1998;18(3):44-9.
- Ojini FI, Danesi MA. Mortality of tetanus at the Lagos University Teaching Hospital, Nigeria. *Trop Doct.* 2005;35(3):178-81.
- Duning T, Schäbitz WR. [Treatment strategies for tetanus]. *Nervenarzt.* 2007;78(2):145-6, 149-52, 155. German.
- Chalya PL, Mabula JB, Dass RM, Mbelenge N, Mshana SE, Gilyoma JM. Ten-year experiences with Tetanus at a Tertiary hospital in Northwestern Tanzania: A retrospective review of 102 cases. *World J Emerg Surg.* 2011;6:20.
- Armitage P, Clifford R. Prognosis in tetanus: Use of data from therapeutic trials. *J Infect Dis.* 1978;138(1):1-8.
- Thwaites CL, Yen LM, Glover C, Tuan PQ, Nga NT, Parry J, et al. Predicting the clinical outcome of tetanus: the tetanus severity score. *Trop Med Int Health.* 2006;11(3):279-87.
- Durán-Nah J, Ceh-Gómez E, Díaz-Cervera I, Mis-



- Fernández R. [Epidemiologic features of tetanus in adults form Yucatan, Mexico]. *Rev Invest Clin*. 2001;53(6):536-42. Spanish.
27. Sathirapanya P, Sathirapanya C, Limapichat K, Setthawacharawanich S, Phabphal K. Tetanus: a retrospective study of clinical presentations and outcomes in a medical teaching hospital. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(3):315-9.
  28. Henriques Filho GT, Lacerda HR, Albuquerque A, Ximenes RA. Sympathetic overactivity and arrhythmias in tetanus: electrocardiographic analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007;49(1):17-22.
  29. Ogunrin OA, Unuigbo EI. Tetanus: an analysis of the prognosticating factors of cases seen in a tertiary hospital in a developing African country between 1990 and 2000. *Trop Doct*. 2004;34(4):240-1.
  30. Attygalle D, Rodrigo N. New trends in the management of tetanus. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2(1):73-84.
  31. Ogunrin OA, Unuigbo EI. Tetanus: an analysis of the prognosticating factors of cases admitted into the medical wards of a tertiary hospital in a developing African country between 1990 and 2000. *Niger Postgrad Med J*. 2004;11(2):97-102.
  32. Cavalcante NJ, Sandeville ML, Medeiros EA. Incidence of and risk factors for nosocomial pneumonia in patients with tetanus. *Clin Infect Dis*. 2001;33(11):1842-6.
  33. Luisto M. Outcome and neurological sequelae of patients after tetanus. *Acta Neurol Scand*. 1989;80(6):504-11.
  34. Patel JC, Mehta BC. Tetanus: study of 8,697 cases. *Indian J Med Sci*. 1999;53(9):393-401.
  35. Fawibe AE. The pattern and outcome of adult tetanus at a sub-urban tertiary hospital in Nigeria. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010;20(1):68-70.
  36. Hesse IF, Mensah A, Asante DK, Lartey M, Neequaye A. Adult tetanus in Accra, why the high mortality? An audit of clinical management of tetanus. *West Afr J Med*. 2005;24(2):157-61.
  37. Arogundade FA, Bello IS, Kuteyi EA, Akinsola A. Patterns of presentation and mortality in tetanus: a 10-year retrospective review. *Niger Postgrad Med J*. 2004;11(3):198-202.
  38. Oladiran I, Meier DE, Ojelade AA, OlaOlorun DA, Adeniran A, Tarpley JL. Tetanus: continuing problem in the developing world. *World J Surg*. 2002;26(10):1282-5.
  39. Carrillo Alcaraz A, Palazón Sánchez EL, Silla López A, Pardo Talavera JC, Castillo Soria F, Gómez Rubí JA. [Tetanus in the Murcia region: the clinico-epidemiological characteristics of 150 cases]. *Rev Clin Esp*. 1993;192(8):369-75. Spanish.
  40. Ataro P, Mushatt D, Ahsan S. Tetanus: a review. *South Med J*. 2011;104(8):613-7.
  41. Ross DE, Kraut JJ. Tetanus: prophylaxis and treatment of the disease. *Calif Med*. 1959;90(5):322-7.
  42. Vakil BJ, Tulpule TH, Armitage P, Laurence DR. A comparison of the value of 200,000 I.U. of tetanus antitoxin (horse) with 10,000 I.U. in the treatment of tetanus. *Clin Pharmacol Ther*. 1968;9(4):465-71.
  43. Lucas AO, Willis AJ, Mohamed SD, Montgomery RD, Steiner H, Armitage P, Laurence DR. A comparison of the value of 500,000 I.U. tetanus antitoxin (horse) with 200,000 I.U. in the treatment of tetanus. *Clin Pharmacol Ther*. 1965;6(5):592-7.
  44. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Burgut R, Dündar IH. Prognostic factors affecting deaths from adult tetanus. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(3):229-33.
  45. Bhatia R, Prabhakar S, Grover VK. Tetanus. *Neurol India*. 2002;50(4):398-407. Review.
  46. Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM, Brooks GF, Bennett JV. Serologic therapy of tetanus in the United States, 1965-1971. *JAMA*. 1976;235(1):42-4.
  47. Levin ASS, Baroni AA, Shiroma M. Soroterapia intratecal no tétano. Revisão. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1987;29(5):255-67.
  48. Thomas PP, Crowell EB Jr, Mathew M. Intrathecal anti-tetanus serum (ATS) and parenteral betamethasone in the treatment of tetanus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1982;76(5):620-3.
  49. Gupta PS, Kapoor R. Intrathecal tetanus immunoglobulin (human). *Indian J Pediatr*. 1982;49(396):15-7.
  50. Agarwal M, Thomas K, Peter JV, Jeyaseelan L, Cherian AM. A randomized double-blind sham-controlled study of intrathecal human anti-tetanus immunoglobulin in the management of tetanus. *Natl Med J India*. 1998;11(5):209-12.
  51. Miranda-Filho Dde B, Ximenes RA, Barone AA, Vaz VL, Vieira AG, Albuquerque VM. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *BMJ*. 2004;328(7440):615.
  52. Kabura L, Ilibagiza D, Menten J, Van den Ende J. Intrathecal vs. intramuscular administration of human antitetanus immunoglobulin or equine tetanus antitoxin in the treatment of tetanus: a meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2006;11(7):1075-81. Review.
  53. Smith JW, MacIver AG. Growth and toxin production of Tetanus bacilli in vivo. *J Med Microbiol*. 1974;7(4):497-504.
  54. Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6496):648-50.
  55. Brook I. Current concepts in the management of Clostridium tetani infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(3):327-36.
  56. Sugimoto M, Fukami S, Kayakiri H, Yamazaki S, Matsuoka N, Uchida I, Mashimo T. The beta-lactam antibiotics, penicillin-G and cefoselis have different mechanisms and

- sites of action at GABA(A) receptors. *Br J Pharmacol.* 2002;135(2):427-32.
57. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis.* 2010;50 Suppl 1:S16-23.
  58. Ganesh Kumar AV, Kothari VM, Krishnan A, Karnad DR. Benzathine penicillin, metronidazole and benzyl penicillin in the treatment of tetanus: a randomized, controlled trial. *Ann Trop Med Parasitol.* 2004;98(1):59-63.
  59. Campbell JI, Lam TM, Huynh TL, To SD, Tran TT, Nguyen VM, et al. Microbiologic characterization and antimicrobial susceptibility of *Clostridium tetani* isolated from wounds of patients with clinically diagnosed tetanus. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(5):827-31.
  60. Jahan K, Ahmad K, Ali MA. Effect of ascorbic acid in the treatment of tetanus. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 1984;10(1):24-8.
  61. Hemilä H, Koivula TT. Vitamin C for preventing and treating tetanus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006665.
  62. Hemila H. Vitamin C and the treatment of tetanus. *Ann Afr Med.* 2010;9(2):108-9.
  63. Hsu SS, Groleau G. Tetanus in the emergency department: a current review. *J Emerg Med.* 2001;20(4):357-65.
  64. Gibson K, Bonaventure Uwineza J, Kiviri W, Parlow J. Tetanus in developing countries: a case series and review. *Can J Anaesth.* 2009;56(4):307-15. Review.
  65. Kerr JH, Corbett JL, Spalding JM. Sympathetic overactivity in severe tetanus. *Proc R Soc Med.* 1969;62(7):659-62.
  66. Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003844. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003844.
  67. Petrucci N, Iacovelli W. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003844. Update of *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003844.
  68. Okoromah CN, Lesi FE. Diazepam for treating tetanus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003954.
  69. Hendrickse RG, Sherman PM. Tetanus in childhood: report of a therapeutic trial of diazepam. *Br Med J.* 1966;2(5518):860-2.
  70. Tjoen LW, Darmawan S, Ismael S, Sudigbia I, Suradi R, Munthe BG. The effect of diazepam on tetanus. *Paediatr Indones.* 1970;10(6):248-58.
  71. Cabrerizo García JL, Homs Gimeno CA, Pacheco Arancibia G, Zalba Etayo B, Sánchez Marteles M. [Treatment of tetanus with intrathecal baclofen]. *An Med Interna.* 2008;25(7):372-3. Spanish.
  72. Santos ML, Mota-Miranda A, Alves-Pereira A, Gomes A, Correia J, Marçal N. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):321-8.
  73. Chawla JM, Sagar R. Baclofen-induced psychosis. *Ann Pharmacother.* 2006;40(11):2071-3.
  74. Boots RJ, Lipman J, O'Callaghan J, Scott P, Fraser J. The treatment of tetanus with intrathecal baclofen. *Anaesth Intensive Care.* 2000;28(4):438-42.
  75. Dressnandt J, Konstanzer A, Weinzierl FX, Pfab R, Klingelhöfer J. Intrathecal baclofen in tetanus: four cases and a review of reported cases. *Intensive Care Med.* 1997;23(8):896-902.
  76. Saissy JM, Demazière J, Vitris M, Seck M, Marcoux L, Gaye M, Ndiaye M. Treatment of severe tetanus by intrathecal injections of baclofen without artificial ventilation. *Intensive Care Med.* 1992;18(4):241-4.
  77. Girgin NK, Iscimen R, Gurbet A, Kahveci F, Kutlay O. Dexmedetomidine sedation for the treatment of tetanus in the intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2007;99(4):599-600.
  78. Kamikawa M, Watanabe M, Hirano T, Yonemitsu K, Kinoshita Y, Uchino M. [Antispasm therapy using combination of midazolam and propofol for severe tetanus]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2005;45(7):506-9. Japanese.
  79. Gyasi HK, Fahr J, Kurian E, Mathew M. Midazolam for prolonged intravenous sedation in patients with tetanus. *Middle East J Anesthesiol.* 1993;12(2):135-41.
  80. Borgeat A, Popovic V, Schwander D. Efficiency of a continuous infusion of propofol in a patient with tetanus. *Crit Care Med.* 1991;19(2):295-7.
  81. Borgeat A, Dessibourg C, Rochani M, Suter PM. Sedation by propofol in tetanus--is it a muscular relaxant? *Intensive Care Med.* 1991;17(7):427-9.
  82. Caban J, Postawa B. [Patients with severe tetanus treated in the department of infectious diseases in 1986-1988]. *Przegl Lek.* 1990;47(9):633-6. Polish.
  83. Harding-Goldson HE, Hanna WJ. Tetanus: a recurring intensive care problem. *J Trop Med Hyg.* 1995;98(3):179-84.
  84. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, Erstad B, Gray AW, Jr, Tescher AN, McGee WT, Prielipp RC, Susla G, Jacobi J, Nasraway SA Jr, Lumb PD; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of **Critical** Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med.* 2002;30(1):142-56.
  85. Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. *Crit Care Med.* 1994;22(5):884-93.
  86. Nates J, Cooper D, Day B, Tuxen DV. Acute weakness syndromes in critically ill patients--a reappraisal. *Anaesth Intensive Care.* 1997;25(5):502-13.
  87. Zarowitz BJ, Rudis MI, Lai K, Petitta A, Lulek M. Retrospective pharmacoeconomic evaluation of dosing vecuronium by peripheral nerve stimulation versus standard clinical assessment in critically ill patients.

- Pharmacotherapy. 1997;17(2):327-32.
88. Rudis MI, Guslits BJ, Peterson EL, Hathaway SJ, Angus E, Beis S, Zarowitz BJ. Economic impact of prolonged motor weakness complicating neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1996;24(10):1749-56.
  89. Arogundade FA, Bello IS, Kuteyi EA, Akinsola A. Patterns of presentation and mortality in tetanus: a 10-year retrospective review. *Niger Postgrad Med J*. 2004;11(3):198-202
  90. Chukwubike OA, God'spower AE. A 10-year review of outcome of management of tetanus in adults at a Nigerian tertiary hospital. *Ann Afr Med*. 2009;8(3):168-72.
  91. Moughabghab AV, Prevost G, Socolovsky C. Fentanyl therapy controls autonomic hyperactivity in tetanus. *Br J Clin Pract*. 1996;50(8):477-8.
  92. Beecroft CL, Enright SM, O'beirne HA. Remifentanyl in the management of severe tetanus. *Br J Anaesth*. 2005;94(1):46-8.
  93. Bhagwanjee S, Bösenberg AT, Muckart DJ. Management of sympathetic overactivity in tetanus with epidural bupivacaine and sufentanil: experience with 11 patients. *Crit Care Med*. 1999;27(9):1721-5.
  94. Petitjeans F, Turc J, Coulet O, Puidupin M, Eve O, Benois A. The use of boluses of propofol for the management of severe tetanus in a child. *Trop Doct*. 2009;39(1):52-3.
  95. Orko R, Rosenberg PH, Himberg JJ. Intravenous infusion of midazolam, propofol and vecuronium in a patient with severe tetanus. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988;32(7):590-2.
  96. Duning T, Kraus J, Nabavi DG, Schaebitz WR. Management of autonomic dysfunction in severe tetanus: the importance of deep analgesedation. *Intensive Care Med*. 2007;33(2):380-1.
  97. Peduto VA, Pisanu GM, Piga M. [Midazolam, propofol, and clonidine for sedation and control of autonomic dysfunction in severe generalized tetanus]. *Minerva Anesthesiol*. 1993;59(4):171-8. Italian.
  98. Mullan D, Dubowitz V. Serum enzymes in diagnosis of tetanus. *Lancet*. 1964;2(7358):505-7.
  99. Álvarez Sánchez B, García Sanz M, Merino de Cos P, Caturla Such J, Fuster Lozano M, Serrano T, Soria Muñoz F, Aguado Pérez M. [Diagnosis of acute generalized tetanus using total CPK values. Prognostic-developmental correlates]. *Rev Clin Esp*. 1982;165(1):43-6. Spanish.
  100. Brody IA, Hatcher MA. Origin of increased serum creatine phosphokinase in tetanus. An isoenzyme analysis. *Arch Neurol*. 1967;16(1):89-93.
  101. Fischer D, Reimann J, Schröder R. [Macrophagic myofasciitis: inflammatory, vaccination-associated muscular disease]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003;128(44):2305-8. German.
  102. Hursitoglu M, Cikrikcioglu MA, Gundogan E, Ozkan O, Cordan I, Yigit Y, et al. Rhabdomyolysis secondary to tetanus toxoid administration in a patient following minor laceration. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(1):110-1.
  103. Weiss MF, Badalamenti J, Fish E. Tetanus as a cause of rhabdomyolysis and acute renal failure. *Clin Nephrol*. 2010;73(1):64-7.
  104. Martinelli R, Matos CM, Rocha H. Tetanus as a cause of acute renal failure: possible role of rhabdomyolysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1993;26(1):1-4.
  105. Daher EF, Abdulkader RC, Motti E, Marcondes M, Sabbaga E, Burdmann EA. Prospective study of tetanus-induced acute renal dysfunction: role of adrenergic overactivity. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57(5):610-4.
  106. Lima EQ, Silva RG, Fernandes IM, Abbud-Filho M, Burdmann EA. Tetanus-induced acute kidney injury in a renal transplant recipient. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(2):400-2.
  107. Freshwater-Turner D, Udy A, Lipman J, Deans R, Stuart J, Boots R, et al. Autonomic dysfunction in tetanus - what lessons can be learnt with specific reference to alpha-2 agonists? *Anaesthesia*. 2007;62(10):1066-70.
  108. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. *Br J Anaesth*. 2001;87(3):477-87.
  109. Lipman J, James MF, Erskine J, Plit ML, Eidelman J, Esser JD. Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation. *Crit Care Med*. 1987;15(10):987-8.
  110. Domenighetti GM, Savary G, Stricker H. Hyperadrenergic syndrome in severe tetanus: extreme rise in catecholamines responsive to labetalol. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6429):1483-4.
  111. Brauner JS, Clausell N. Neurohumoral, immunoinflammatory and cardiovascular profile of patients with severe tetanus: a prospective study. *J Negat Results Biomed*. 2006;5:2.
  112. Montecucco C, Schiavo G. Tetanus and botulism neurotoxins: a new group of zinc proteases. *Trends Biochem Sci*. 1993;18(9):324-7. Review.
  113. Dayanithi G, Stecher B, Höhne-Zell B, Yamasaki S, Binz T, Weller U, et al. Exploring the functional domain and the target of the tetanus toxin light chain in neurohypophysial terminals. *Neuroscience*. 1994;58(2):423-31.
  114. Sutton DN, Tremlett MR, Woodcock TE, Nielsen MS. Management of autonomic dysfunction in severe tetanus: the use of magnesium sulphate and clonidine. *Intensive Care Med*. 1990;16(2):75-80.
  115. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1345-9.
  116. Kumar A, Anand R, Rahal A, Od S. Use of intratechal and intravenous clonidine in a case of severe tetanus with acute renal failure. *Indian J Anaesth*. 2009;53(2):204-8.
  117. Gregorakos L, Kerezoudi E, Dimopoulos G, Thomaidis T. Management of blood pressure instability in severe tetanus: the use of clonidine. *Intensive Care Med*. 1997;23(8):893-5.
  118. Buchanan N, Smit L, Cane RD, De Andrade M.

- Sympathetic overactivity in tetanus: fatality associated with propranolol. *Br Med J*. 1978;2(6132):254-5.
119. Wesley AG, Hariparsad D, Pather M, Rocke DA. Labetalol in tetanus. The treatment of sympathetic nervous system overactivity. *Anaesthesia*. 1983;38(3):243-9.
120. King WW, Cave DR. Use of esmolol to control autonomic instability of tetanus. *Am J Med*. 1991;91(4):425-8.
121. Beards SC, Lipman J, Bothma PA, Joynt GM. Esmolol in a case of severe tetanus. Adequate haemodynamic control achieved despite markedly elevated catecholamine levels. *S Afr J Surg*. 1994;32(1):33-5.
122. Dolar D. The use of continuous atropine infusion in the management of severe tetanus. *Intensive Care Med*. 1992;18(1):26-31.
123. Shibuya M, Sugimoto H, Sugimoto T, Shimazu T, Uenishi M, Yoshioka T. The use of continuous spinal anesthesia in severe tetanus with autonomic disturbance. *J Trauma*. 1989;29(10):1423-9.
124. Mora Quintero ML, Ansuátegui M, López Mederos D, González Miranda F. Epidural anesthesia for sympathetic overactivity in severe tetanus. *Crit Care Med*. 1987;15(8):801.
125. Blake JA. II. The treatment of tetanus by magnesium sulphate. *Ann Surg*. 1906;44(3):367-73.
126. James MF, Manson ED. The use of magnesium sulphate infusions in the management of very severe tetanus. *Intensive Care Med*. 1985;11(1):5-12.
127. Attygalle D, Rodrigo N. Magnesium as first line therapy in the management of tetanus: a prospective study of 40 patients. *Anaesthesia*. 2002;57(8):811-7.
128. Ho HS, Lim SH, Loo S. The use of magnesium sulphate in the intensive care management of an Asian patient with tetanus. *Ann Acad Med Singapore*. 1999;28(4):586-9.
129. Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, Thuy TT, Thwaites GE, Stepniewska K, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9545):1436-43.
130. Jerre G, Silva TJ, Beraldo MA, Gastaldi A, Kondo C, Leme F, et al. Fisioterapia no paciente sob ventilação mecânica. *J Bras Pneumol*. 2007;33(Supl 2):S142-50.