

# Sedação e Analgesia em UTI: Velhos Fármacos - Novas Tendências\*

Sedation and Analgesia in ICU: Old Drugs – New Tendencies

Rachel Duarte Moritz<sup>1</sup>

---



---

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** *The drugs for sedoanalgesia are the same for the last 25 years (midazolam, propofol, morphine and fentanyl). Nevertheless, the environment of an ICU has been suffering some adaptations, and to provide analgesia for the patient has been a priority.*

**CONTENTS:** *There is a tendency for drugs to be administrated jointly (co-sedoanalgesia) to minimize tolerance and side effects. The administration of ketamine in co-sedoanalgesia must be estimated for special cases. The  $\alpha_2$ -agonists sound promising to provide comfort to the critically ill patients. The correct monitoring of patients under co-sedoanalgesia is important to diminish the sedative and analgesic side effects. The main methods to avoid complications due to prolong utilization of sedatives and analgesics (tolerance and abstinence), besides co-sedoanalgesia, include the most superficial sedoanalgesia or sedation daily interruption.*

**CONCLUSIONS:** *Sedoanalgesia should be individualized and the most superficial with proper monitoring of patients under the effect of sedatives and analgesics.*

**Key Words:** *Sedation / Analgesia / Propofol/Midazolam / Opioids*

---



---

**E**mbora os médicos intensivistas tenham o conhecimento de que o ambiente das Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e as particularidades do paciente crítico associadas ao tratamento à que esse paciente é submetido podem influir na evolução do seu quadro clínico, ainda existem falhas no que concerne ao controle da dor e do estresse desses paciente<sup>1,2</sup>.

Há cerca de 15 anos a literatura médica tenta responder as mesmas perguntas: o quanto se deve sedar o paciente, qual o melhor método para a avaliação dessa sedação, se a sedação contínua é preferível à intermitente, se a utilização de analgésicos deve ser empregada sem a associação com sedativos e, qual o benefício dos efeitos hipnóticos e amnésicos dessas drogas<sup>3</sup>. Entretanto, mesmo em 2005 essas perguntas ainda não foram totalmente respondidas. Surgiram novos fármacos, obteve-se maior experiência com a sedação e a analgesia de pacientes internados em UTI, houve a consciência de que a analgesia adequada é uma peça fundamental no tratamento desses pacientes, mas ainda não foi estabelecido um modelo de sedoanalgesia ideal para os mesmos. A multiplicidade de cenários clínicos observados nas UTI exige que a hipnoanalgesia seja planejada e que a estratégia e o objetivo terapêutico sejam estabelecidos de modo personalizado<sup>4-10</sup>.

Os consensos para a sedoanalgesia em UTI indicam como fármacos sedativos o midazolam e o propofol e como analgésicos os opióides<sup>4,9</sup>. Nos últimos anos novos fármacos têm sido adicionados a esse arsenal terapêutico, tais como a cetamina e a dexmedetomidina<sup>11</sup>.

## SEDAÇÃO

### VELHAS DROGAS

O midazolam e o propofol, que foram introduzidos na prática clínica a partir de 1980, permanecem como os fármacos mais conhecidos e estudados para a sedação de pacientes internados em UTI<sup>4,9,12</sup>.

Estudos comparativos entre o midazolam e o propofol mostraram que ambos causam sedação efetiva. O midazolam causa maior estabilidade hemodinâmica enquanto o propofol proporciona uma extubação mais rápida dos pacientes. Esse fármaco causa maior incidência de hipotensão e acarreta maior custo financeiro ao tratamento. Não foi constatada diferença entre o tempo de internação na UTI dos pacientes que recebem midazolam ou propofol<sup>13-15</sup>. Têm sido relatadas desvantagens com a utilização prolongada do propofol nesses pacientes. Ressaltam-se as complicações inerentes ao uso prolongado de soluções lipídicas, como hipertrigliceridemia e o depósito de lipídios nos pulmões, fígado e outros órgãos. Em pacientes com insuficiência renal não há alteração importante na farmacocinética do propofol. A administração desse fármaco pode estar associada a um maior risco de infecção. Entretanto, não são descritas evidências clínicas relevantes de complicações infecciosas associadas à sua administração em UTI, desde que os cuidados assépticos sejam seguidos<sup>1,3,16</sup>. Existem relatos na literatura de que a adição do EDTA ao propofol poderá levar a um menor risco de infecção associado a um menor índice de mortalidade por inibição da

---

1. Médica Intensivista da UTI/HU/UFSC; Professora Titular do Departamento de Clínica Médica/UFSC

\*Recebido do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC

Apresentado em 10 de janeiro de 2005 - Aceito para publicação em 22 de março de 2005

Endereço para correspondência: Dra. Rachel Duarte Moritz - Rua João Paulo 1929 - Bairro João Paulo - 88030-300 Florianópolis, SC - Fone/Fax (48) 2385700 - E-mail: [rachel@hu.ufsc.br](mailto:rachel@hu.ufsc.br)

formação de radicais livres, inibição do influxo de cálcio com conseqüente diminuição da apoptose e morte celular<sup>17</sup>. Na tentativa de diminuir os riscos de hipertrigliceridemia em decorrência da administração de propofol a 1% foi disponibilizado no mercado o propofol a 2%. Estudos que avaliaram a efetividade dessa nova formulação mostraram que pacientes que receberam propofol a 2% embora tenham apresentado menos freqüentemente hipertrigliceridemia, necessitaram de maior dose desse fármaco, o que foi responsável por um maior custo financeiro do tratamento<sup>18-19</sup>. Nos últimos anos tem sido descrito que a administração de altas doses de propofol ( $\geq 5\text{mg/kg/h}$ ), por tempo maior que 48 horas pode estar associada a falência cardíaca, rabdomiólise, acidose metabólica grave e insuficiência renal. Esse quadro é conhecido como Síndrome da Infusão do Propofol e está associado ao impedimento da utilização dos ácidos graxos e da atividade mitocondrial, com conseqüente necrose muscular<sup>20-24</sup>.

Vender e col.<sup>12</sup> publicaram uma revisão através da MedLine, de janeiro de 1996 a junho de 2003 e concluíram que não existe um sedativo ou analgésico preferencial para ser administrado em pacientes submetidos a ventilação mecânica (grau C) e que o propofol promove rápido despertar quando comparado ao midazolam, principalmente nos pacientes sedados por um período prolongado ( $> 3$  dias). Esta metanálise cita outros dois fármacos sedativos: a dexmedetomidina e o etomidato.

O etomidato, agente anestésico não barbitúrico, derivado do imidazol, foi descrito como agente ideal para sedação em pacientes sob ventilação mecânica, por não exercer efeitos apreciáveis sobre a função circulatória. Estudos posteriores mostraram que o emprego prolongado dessa droga condicionava aumento da mortalidade nos pacientes internados em UTI, associada a baixos níveis plasmáticos de cortisol. Por esse motivo sua utilização em UTI, a longo prazo, foi desaconselhada. O etomidato pode ser utilizado para procedimentos de curta duração, principalmente em pacientes hipotensos<sup>3</sup>.

## NOVAS DROGAS

A clonidina e a dexmedetomidina são agentes  $\alpha_2$ -agonistas cuja principal ação sedativa e analgésica é através da inibição da liberação da noradrenalina. As principais vias noradrenérgicas originam-se no *locus coeruleus* e a ativação dos receptores  $\alpha_2$  dessa área produz supressão de sua atividade, resultando em aumento da atividade do GABA. Esses fármacos também apresentam papel importante na modulação da dor inibindo a condução nervosa através das fibras A  $\delta$  e C. A clonidina, utilizada na prática clínica há mais de 20 anos, apresenta uma seletividade de 200/1 entre os receptores  $\alpha_2$  e  $\alpha_1$ , enquanto a dexmedetomidina tem cerca de oito vezes mais afinidade pelos  $\alpha_2$ -adrenoceptores do que a clonidina. Embora seja pouco estudado o uso da clonidina como coadjuvante da sedoanalgesia no paciente crítico, a sua administração em concomitância com os benzodiazepínicos, com o propofol ou com os opióides, pode prevenir tanto a tolerância à essas drogas, quanto os sinais e sintomas de abstinência quando eles forem retirados. A administração da dexmedetomidina em pacientes

internados em UTI deve ser mais bem estudada. A rápida administração desse fármaco pode levar a hipertensão, embora seja mais comum que possa causar bradicardia e hipotensão, principalmente após a sua utilização por um tempo prolongado, particularmente em pacientes hipovolêmicos<sup>25</sup>. Existem evidências de que a dexmedetomidina possa ser uma excelente droga para a sedoanalgesia em situações específicas de pacientes internados em UTI<sup>25-28</sup> tais como o desmame da ventilação mecânica<sup>29</sup>.

Embora a cetamina não seja identificada como uma droga freqüentemente utilizada para a sedoanalgesia em UTI, existem circunstâncias onde a sua administração seria preferencial. Esse fármaco promove uma anestesia dissociativa e possui efeitos analgésicos excelentes. Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio competitivo na ativação dos receptores excitatórios N-metil-D-aspartato (NMDA), cujo ligante endógeno é o glutamato. Por causar a inibição da recaptação da noradrenalina, sua utilização pode ser indicada para pacientes com instabilidade hemodinâmica, com ou sem broncoespasmo, já que promove relaxamento da musculatura lisa e antagonismo ao efeito espasmogênico da histamina. Pode levar a alucinações e delírio devendo sua administração estar associada a um benzodiazepínico ou ao propofol. O isômero da cetamina poderia ser de utilidade para a sedoanalgesia de pacientes em estado crítico, hipotensos ou com broncoespasmo importante, por ter maior potência analgésica e por causar menos efeitos psicodélicos<sup>30,31</sup>. Estudos recentes mostraram que a cetamina, associada ao midazolam, pode ser uma opção terapêutica para o controle da pressão intracraniana e da pressão de perfusão encefálica em pacientes com traumatismo cranioencefálico submetidos à ventilação mecânica<sup>32</sup>.

## ANALGESIA

Para a analgesia de pacientes internados em UTI é preconizada a administração dos opióides<sup>4,9,33</sup>. A morfina, por apresentar efeito prolongado e por causar hipotensão, deve ser preferencialmente administrada de maneira intermitente, devendo ser evitado o seu uso em pacientes hipotensos. Nesses pacientes o fentanil é o fármaco de escolha, sendo a administração contínua a preferencial. A meperidina, por apresentar metabólitos com características neuroexcitatórias é contra-indicada em UTI. O remifentanil, um opióide de ação ultracurta, pode ser benéfico para a analgesia de pacientes que necessitem de avaliação neurológica freqüente. Os antiinflamatórios não hormonais e o acetaminofen não são indicados para a analgesia de pacientes críticos<sup>12</sup>.

## SONO NOTURNO

Ao ser abordado o tema sedação e analgesia em Medicina intensiva, não pode deixar de ser mencionada a importância da manutenção do sono noturno para os pacientes internados em UTI. A manutenção do ciclo circadiano do sono, além de evitar elevação dos níveis de cortisol, permite que o paciente esteja tranqüilo e aceite melhor o tratamento no período diurno. A razão para a deprivação

do sono dos pacientes gravemente enfermos é multifatorial. A secreção de melatonina pode estar alterada quando o relógio biológico é afetado. Estudos mostram que a liberação de melatonina está abolida em pacientes internados em UTI sendo aventada a hipótese de que esse fato tenha um papel relevante nos distúrbios do sono e no desenvolvimento de quadros de delírio desses pacientes<sup>34</sup>. Existe, portanto, a preocupação atual na manutenção do ciclo circadiano que poderá ser efetuada com o aumento da dose dos sedativos no período noturno ou, para aqueles sem regime de sedação contínua, com a administração venosa ou oral de midazolam nesse período. Os quadros psicóticos de pacientes internados em UTI têm sido controlados com a administração dos neurolépticos, mais especificamente do haloperidol. Estudos recentes apontam para o fato de que a administração de melatonina exógena poderá reativar o relógio biológico do paciente crítico, evitando o desencaçamento de quadros psicóticos<sup>35</sup>.

### ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos não são utilizados de rotina em UTI. Entretanto, pacientes que permanecem muito tempo nesses setores, podem desenvolver um quadro depressivo que interfira na sua recuperação. Ressalta-se que os agentes antidepressivos, em particular a amitriptilina, têm se mostrado benéficos para o tratamento de quadros dolorosos<sup>11</sup>.

### PROFILAXIA DOS EFEITOS DA SEDOANALGESIA PROLONGADA

Tem sido sugeridos métodos que possam diminuir as complicações decorrentes da utilização prolongada de sedativos e analgésicos (tolerância e/ou abstinência). Destaca-se a associação de fármacos sedativos e analgésicos (co-sedoanalgesia), a sedoanalgesia o mais superficial possível<sup>26</sup> ou a interrupção diária da sedação, que pode diminuir o tempo de ventilação mecânica<sup>35</sup>. Entretanto, tais métodos não são isentos de efeitos adversos tais como taquicardia, hipertensão ou assincronia com a ventilação mecânica que podem ser gerados pelo rápido despertar, pela dor ou pela sedação insuficiente. Por outro lado, a sedação excessiva também pode estar associada a efeitos colaterais importantes como, hipotensão, bradicardia, íleo ou inconsciência prolongada com conseqüente maior tempo de ventilação mecânica e maior risco de infecção<sup>12</sup>.

Escala visual, de analogia numérica ou verbal têm sido descritas para a avaliação da analgesia em pacientes de UTI. Entretanto, essas escalas têm limitações e não foram adequadamente validadas na população alvo<sup>36</sup>. Devlin e col.<sup>37</sup> reviram todos os estudos publicados, de 1980 a 2000, sobre a avaliação da sedação de pacientes gravemente enfermos. Os autores identificaram 33 instrumentos utilizados para tal fim, e concluíram que esses instrumentos devem ser melhor avaliados para que possa ser determinado o seu impacto na qualidade do atendimento e no tempo de internação dos enfermos na UTI. O índice bispectral (BIS) tem sido bastante estudado para a avaliação objetiva da sedação dos pacientes internados em UTI<sup>38</sup>. Embora a sua

utilização possa ser promissora, não é recomendada enquanto não for validada<sup>39-41</sup>. Ainda que existam inúmeras sugestões de escalas objetivas ou subjetivas que avaliem a sedação em UTI, a escala de Ramsay continua sendo a que tem mostrado ser a de maior aplicabilidade prática<sup>36</sup>.

### CONCLUSÃO

Em suma, a co-sedoanalgesia seja a melhor forma de cuidado, deva ser individualizada e o mais superficial possível, tornando-se imprescindível a monitoração adequada dos pacientes sob o efeito dos fármacos sedativos e analgésicos<sup>12</sup>.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Os fármacos para a sedoanalgesia são os mesmos há cerca de 25 anos (midazolam, propofol, morfina e fentanil). Entretanto, o ambiente de UTI vem sofrendo adaptações e a adequação da analgesia tem sido uma prioridade.

**CONTEÚDO:** Tende-se a administrar os fármacos em conjunto (co-sedoanalgesia) para que a tolerância e os efeitos colaterais sejam minimizados. A utilização da cetamina para a co-sedoanalgesia deve ser avaliada em casos especiais. Os  $\alpha_2$ -agonistas parecem ter um futuro promissor para a promoção do conforto dos pacientes. A monitorização adequada dos pacientes sob co-sedoanalgesia é importante, para diminuir os efeitos colaterais dos sedativos e analgésicos. Os principais métodos para diminuir as complicações decorrentes da utilização prolongada de sedativos e analgésicos (tolerância e/ou abstinência) incluem além da co-sedoanalgesia, a sedoanalgesia o mais superficial possível ou a interrupção diária da sedação.

**CONCLUSÕES:** A sedoanalgesia deve ser individualizada e a mais superficial possível com monitoração adequada dos pacientes sob o efeito de sedativos e analgésicos.

**Unitermos:** Sedação / Analgesia / Propofol / Midazolam / Opióides

### REFERÊNCIAS

1. Saur P, Gatzert S, Kettler D - Evaluation of the disability of ventilated patients. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2004;39:542-550.
2. Swaish IG, Badran I - Discomfort, awareness and recall in the intensive care-still a problem? *Middle East J Anesthesiol*, 2004;17:951-958.
3. Moritz RD, Duarte DF - Sedação em UTI - Uma revisão. *Rev Bras Terap Intens*, 1998;10:129-137.
4. Amaral JI, Rea Neto A, Conceição NA et al - Consenso Brasileiro sobre analgesia, sedação e bloqueio neuromuscular em terapia intensiva. 1996. <http://www.amib.com.br/forumconsensos.htm> (consultado em 14/04/2005)
5. Tonner PH, Weiler N, Paris A et al - Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiology*, 2003;16:113-121.
6. Mascia MF, Koch M, Medicis JJ - Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med*, 2000;28:2300-2306.
7. Cohen IL, Gallager JT, Pohlman AS et al - Management of the agitated ICU. *Crit Care Med*, 2002;30:(Suppl1):S97-S123.
8. Hall RI, Sandham D, Cardinal P et al - Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial. *Chest*, 2001;119:1151-1159.
9. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al - Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002;30:119-141

10. Moritz RD - Sedação e Analgesia em UTI. In: Barreto SSM; Vieira SRR; Pinheiro CTS - Rotinas em Terapia Intensiva. 3ª Ed, Porto Alegre, 2001;393-401.
11. Moritz RD - Atualização dos Fármacos Analgésicos, Sedativos e Bloqueadores Neuromusculares Utilizados em UTI, em: Pinheiro CTS, Carvalho WB - Programa de Atualização em Medicina Intensiva. 4ª Ed, Porto Alegre, 2004;81-108.
12. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS et al - Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 2004;32(Suppl11):S554-S61.
13. Moritz RD, Duarte DF - Estudo comparativo do propofol ao midazolam para a sedação de pacientes sob ventilação mecânica internados em UTI. *Rev Bras Terap Intens*, 1998;10:15-25.
14. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA et al - Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA*, 2000;283:1451-1459.
15. Bremer F, Reulbach U, Schwilden H et al - Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: a 5-year survey. *Ther Drug Monit*, 2004;26:643-649.
16. Piper SN, Kumle B, Maleck WH et al - Effects of postoperative sedation with propofol and midazolam on pancreatic function assessed by pancreatitis-associated protein. *Anaesthesia*, 2001;56:836-840.
17. Wahr J, Vender J, Gilbert HC et al - Effect of propofol with and without EDTA on haemodynamics and calcium and magnesium homeostasis during and after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 2000;26:(Suppl4):S443-S51.
18. Barrientos-Vega R, Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C et al - Pharmacoeconomic assessment of propofol 2% used for prolonged sedation. *Crit Care Med*, 2001;29:317-322.
19. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D et al - Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med*, 2000;28:3612-3619.
20. Ernest D, French C - Propofol infusion syndrome-report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care*, 2003;31:316-319.
21. Kang TM - Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother*, 2002;36:1453-1456.
22. Vasile B, Rasulo F, Candiani A et al - The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med*, 2003;29:1417-1425.
23. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA et al - Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet*, 2001;357:117-118.
24. Marik PE - Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des*, 2004;10:3639-3649.
25. Moritz RD - Alfa 2-agonistas: uma nova opção para a sedação e analgesia em UTI? *Rev Bras Terap Intens*, 2000;12:1773-1781.
26. Moritz RD - Sedação e Analgesia dos Pacientes Internados em UTI, em: Caldeira MF, Westphal G - Manual Prático de Medicina Intensiva. 1ª Ed, São Paulo, 2004;1:63-64.
27. Herr DL, Sum-Ping ST, England M - ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17:576-584.
28. Triltsch AE, Welte M, Von Homeyer P et al - Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med*, 2002;30:1007-1014.
29. Moritz RD, Klein AL - Dexmedetomidina para sedação de pacientes sob desmame da ventilação mecânica em Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras Terap Intens*, 2003;15:64-69.
30. Radovanovic D, Pjevic M - Ketamine: the past 30 years and its future. *Med Pregl*, 2003;56:439-445.
31. Albanese J, Garnier F, Bourgoin A et al - The agents used for sedation in neurointensive care unit *Ann Fr Anesth Reanim*, 2004;23:528-534.
32. Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N et al - Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients comparison with sufentanil. *Crit Care Med*, 2003;31:711-717.
33. Soliman HM, Melot C, Vincent JL - Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth*, 2001;87:186-192.
34. Olofsson K, Alling C, Lundberg D et al - Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004;48: 679-684.
35. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y et al - Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int*, 2000;17:71-76.
36. Moritz RD - Avaliação do Pacientes sob Analgesia e Sedação em UTI, em: Pinheiro C, Carvalho WB - Programa de Atualização em Medicina Intensiva. Porto Alegre, 2003;1:9-19.
37. Devlin JW, Fraser GL, Kanji S et al - Sedation assessment in critically ill adults. *Ann Pharmacother*, 2001;35:1624-1632.
38. De Wit M, Epstein SK - Administration of sedatives and level of sedation: comparison evaluation via the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index. *Am J Crit Care*, 2003;12:343-348.
39. Riess ML, Graefe UA, Goeters C et al - Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19:18-22.
40. Nasraway SA Jr - The bispectral Index: expanded performance for everyday use in the intensive care unit? *Crit Care Med*, 2005;33:685-687.
41. Frenzel D, Greim CA, Sommer C et al - Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med*, 2002;28:178-183.