

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**ESTUDO COMPARATIVO DO PROPOFOL COM O
MIDAZOLAM PARA A SEDAÇÃO, A CURTO PRAZO,
DE PACIENTES SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA
INTERNADOS EM UTI**

Mestranda – Rachel Duarte Moritz

Orientador – Danilo Freire Duarte

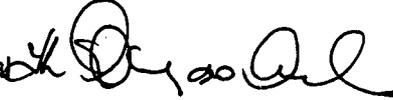
Florianópolis
1998



Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado em Ciências Médicas

DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

No dia vinte e sete de março de mil novecentos e noventa e oito, às nove horas, no Anfiteatro do Hospital Universitário da UFSC, a aluna do Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências Médicas – RACHEL DUARTE MORITZ, submeteu-se à defesa de sua Dissertação de Mestrado intitulada "SEDAÇÃO DO PACIENTE GRAVE SUBMETIDO A VENTILAÇÃO MECÂNICA", ocasião em que foram emitidos os seguintes conceitos pela Banca Examinadora:

NOME	CONCEITO
Prof. Danilo Freire Duarte 	<u>A</u>
Prof. José Luiz Gomes do Amara 	<u>A</u>
Profa. Márcia M. Menezes Pizzichini 	<u>A</u>
Prof. Fernando Osni Machado 	<u>A</u>
CONCEITO FINAL:	<u>A</u>

Florianópolis, 27 de março de 1998.

Prof. Danilo Freire Duarte
Presidente da Comissão Examinadora





Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado em Ciências Médicas

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

CANDIDATA: **RACHEL DUARTE MORITZ**

A partir das nove horas do dia vinte e sete de março de mil novecentos e noventa e oito, no Anfiteatro do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, a Comissão Examinadora, constituída pelos Professores Danilo Freire Duarte, José Luiz Gomes do Amaral, Márcia M. Menezes Pizzichini, Fernando Osni Machado e Emílio Pizzichini como suplente, procedeu ao exame da Dissertação de Mestrado apresentada pela Dra. **RACHEL DUARTE MORITZ**, intitulada "**SEDAÇÃO DO PACIENTE GRAVE SUBMETIDO A VENTILAÇÃO MECÂNICA**". Após explanação feita pela candidata, a mesma foi argüida pela Comissão Examinadora, sendo *aprovada* com os seguintes conceitos, nos termos da Resolução 010/CUn/97 e Regimento Interno do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

NOME:	ASSINATURA	CONCEITO
Prof. Danilo Freire Duarte		A
Prof. José Luiz Gomes do Amaral		A
Profa. Márcia M. Menezes Pizzichini.....		A
Prof. Fernando Osni Machado		A

CONCEITO FINAL: *A*

Florianópolis, 27 de março de 1998.

Prof. Danilo Freire Duarte

Presidente da Comissão Examinadora



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

RACHEL DUARTE MORITZ

**ESTUDO COMPARATIVO DO PROPOFOL COM O
MIDAZOLAM PARA A SEDAÇÃO, A CURTO PRAZO,
DE PACIENTES SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA
INTERNADOS EM UTI**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de mestre, sob orientação do Prof.
Danilo Freire Duarte

Florianópolis
1998

**Ao meu pai e orientador
À minha mãe
Ao meu marido
Aos meus filhos**

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, que me ensinou a traçar a vida com seriedade e honestidade. Por ele fiz medicina e para ele, em especial, dedico esta tese.

À minha mãe que, com sua amizade e presença constante, possibilitou a realização deste mestrado me ensinando a interpretar a língua inglesa e estando sempre pronta para corrigir eventuais falhas no português.

Ao meu marido, amigo e companheiro para todas as horas.

Ao amigo Fernando Osni Machado, sem o seu incentivo minha tarefa teria sido mais árdua.

Aos amigos Edevard e Eliane Araujo por seus conselhos e críticas.

À Prof^a Sílvia Modesto Nassar pela realização dos cálculos estatísticos.

À bioquímica Stefanie Ostroski por ter realizado os exames de cortisol, fora da rotina do hospital.

Ao companheiro de trabalho, Joel de Andrade, pela ajuda no cálculo do índice APACHE II.

Aos médicos da UTI, simbolizados pela Dra. Gina Vieira Velho.

Aos funcionários de enfermagem da UTI, por estarem sempre prontos a colaborar para a concretização desta tese.

SUMÁRIO

Resumo.....	viii
Abstract.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3. OBJETIVO.....	42
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	44
V. RESULTADOS.....	52
VI. DISCUSSÃO.....	67
VII. CONCLUSÃO.....	84
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	86
IV. APÊNDICES.....	114

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

	PÁGINA
Tabela 1 – Escala de Ramsay para a avaliação da sedação.....	48
Tabela 2 – Avaliação da qualidade do despertar.....	51
Tabela 3 – Características demográficas.....	53
Tabela 4 – Sistema prognóstico APACHE II e mortalidade real.....	54
Tabela 5 – Relação entre doença crônica e óbito durante a internação....	56
Tabela 6 – Dados laboratoriais	57
Tabela 7– Dose média, de ataque e de manutenção, dos fármacos estudados.....	66
Figura 1 – Distribuição do escore APACHE II	55
Figura 2 – Pressão arterial média	58
Figura 3 – Frequência cardíaca	59
Figura 4 – Fração inspirada e saturação de O ₂	60
Figura 5– Níveis séricos de triglicerídeos.....	61
Figura 6– Níveis séricos de cortisol	62

PÁGINA

Figura 7– Percentagem do tempo em que os pacientes permaneceram com os níveis 3 e 4 da escala de Ramsay	63
Figura 8 – Tempo de despertar	64
Figura 9 – Qualidade da sedação	65
Figura 10– Qualidade do despertar	65

RESUMO

Introdução : O objetivo da sedação em UTI é minimizar a ansiedade e o desconforto do paciente e assegurar-lhe o sono. O midazolam é a droga mais comumente utilizada para esse fim. O propofol, ainda que não esteja sendo usado no Brasil para promover sedação em UTI, está sendo empregado, cada vez mais, nessas unidades de outros países devido ao seu perfil farmacológico. Por esse motivo, foi proposto um estudo para avaliar, comparativamente, a segurança e a eficácia do propofol e do midazolam para sedação, a curto prazo, em pacientes internados na UTI e sob ventilação mecânica.

Pacientes e Métodos : Foi realizado um estudo clínico aberto, controlado e randomizado em 30 pacientes adultos, de ambos os sexos, distribuídos aleatoriamente em dois grupos: midazolam (grupo A = 15) e propofol (grupo B = 15). A dose de ataque foi 0.1 a 0.25/kg e 1 a 2 mg/kg para o midazolam e o propofol, respectivamente. As doses de manutenção foram ajustadas visando manter os pacientes em um nível adequado de sedação (níveis 2 a 4 da escala de Ramsay). Foi infundido fentanil durante todo o período de sedação na dose de 1 mg/kg/h.

Resultados : Os grupos foram considerados homogêneos no que diz respeito às características demográficas e ao escore médio do APACHE (20.73 ± 5.1). A taxa de mortalidade foi 46.6 % em ambos os grupos. As variáveis

bioquímicas, determinadas nas amostras colhidas no início e no final do estudo, foram similares nos dois grupos. Não houve aumento significativo nos níveis séricos de triglicerídeos e tampouco evidências de supressão adrenal. Foi constatada uma queda, estatisticamente significativa, da FC em ambos os grupos, e da PAM intergrupos. O nível de sedação foi avaliado a cada hora. A sedação com o propofol foi mais efetiva, já que os pacientes permaneceram por um tempo mais longo nos níveis considerados ideais na escala de Ramsay do que os pacientes do grupo A ($p < 0.01$). A recuperação foi significativamente mais rápida nos pacientes do grupo B do que nos do grupo A (8.21 min – 463 min). A qualidade do despertar também foi melhor nos pacientes do grupo B. A dose de ataque para o midazolam foi de 0.21 ± 0.14 mg/kg e para o propofol foi de 1.26 ± 0.5 mg/kg. A dose de manutenção foi de 0.079 ± 0.094 mg/kg/h para o midazolam e 1.49 ± 1.2 mg/kg/h para o propofol.

Conclusão : Para a sedação, a curto prazo (≤ 24 h), de pacientes sob ventilação mecânica, o propofol e o midazolam são drogas seguras e eficazes. O propofol é mais eficaz, já que possibilita uma sedação mais superficial e um despertar mais rápido, enquanto que o midazolam interfere menos com a estabilidade hemodinâmica.

ABSTRACT

Background : The purpose of sedation in ICU is to allow the patient to sleep when undisturbed, to abolish significant discomfort and to minimise anxiety. Midazolam has been the commonest drug used to achieve such a purpose. Although Propofol has not been used in Brazil to provide sedation in ICU, it has had an increasing use in ICUs of other countries due to its pharmacological profile. Because of this, we proposed to compare Propofol with Midazolam according to their safety and effectiveness when used during 24 hrs for sedation of critically ill patients under mechanical ventilation.

Methods : An open, controlled and randomized clinical trial was carried out. Thirty adult patients were selected and randomly allocated to receive either Midazolam (group A=15) or Propofol (group B=15). The loading dose was 0.1 to 0.25 mg/kg, and 1 to 2 mg/kg for the midazolam and propofol groups, respectively. The maintenance dose was adjusted according to the desired level of sedation (grade 2, 3, 4 on the Ramsay scale). To provide analgesia, Fentanyl was infused throughout the sedation period, at the rate of 1 µg/kg/h.

Measurements and Main Results : Demographic variables and the APACHE II score medium (20.73 ± 5.1) were similar between the two groups. The mortality rate was 46.6% in both groups. The biochemical

variables at baseline and at the end of the study were similar in both groups. There was no evidence that either drug impaired substantially adrenal steroidogenesis. The increase of the levels of triglycerides was not significant in both groups. Heart rate, arterial pressure and peripheral oxygen saturation were recorded every hour. There were no differences between the groups. In both groups there were significant falls in heart rate. Hemodynamic assessment demonstrated significant fall in mean arterial pressure between the two groups. The level of sedation was rated every hour. Sedation with propofol was more effective as the number of patients who stayed longer at the desired level of Ramsay scale was larger than the one sedated with Midazolam ($p < 0.01$). Recovery after discontinuation of the drug was significantly faster in the patients sedated with Propofol than in those sedated with Midazolam (8.21min/463 min). The quality of awakening was also better in the Propofol group. The loading dose for Midazolam was 0.21 ± 0.14 mg/kg and for Propofol 1.26 ± 0.5 mg/kg. The maintenance dose for Midazolam was 0.079 ± 0.094 mg/kg/hr, and for Propofol 1.49 ± 1.2 mg/kg/hr.

Conclusion : For a short-term sedation (≤ 24 hrs), Propofol and Midazolam provided safe and effective sedation of critically ill patients under mechanical ventilation. Propofol has some advantages such as short duration of action and high effectiveness, whereas Midazolam has more hemodynamic stability.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) possui uma dinâmica operacional e um ambiente bastante diferenciados de outros serviços hospitalares. Quando os pacientes e seus familiares são confrontados com o impacto de uma experiência em UTI, poucos estão preparados para o traumatismo físico ou as devastadoras repercussões psicológicas que devem suportar (Wallace-Barnhill 1992). A maioria dos pacientes que recebem alta da UTI relata recordações desagradáveis, apesar da analgesia e da sedação a que foram submetidos. Referem, como os principais problemas, dor, sede, imobilidade, falta de privacidade e de descanso (Jones e cols. 1979; Aitkenhead 1989; Turner e cols. 1990; Bion e cols. 1991; Rodrigues Jr. 1993). Outros problemas citados são a despersonalização, a falta do contato interpessoal e as situações sócio-econômicas originadas pelo quadro clínico (Hayden 1994). O uso de bloqueadores neuromusculares geralmente não é lembrado pelo paciente, mas, quando ocorre, a recordação é de angústia e desconforto. O tubo orotraqueal, impedindo a comunicação, e as aspirações freqüentes são outras fontes potenciais de ansiedade. Esse estado súbito de total dependência de outrem para a sobrevivência, geralmente é desgastante para os pacientes de UTI, gerando prejuízo no seu tratamento (Aitkenhead 1989; Turner e cols. 1990; Bion e cols. 1991; Wallace-Barnhill 1992).

Num ambiente impessoal e estressante os pacientes criticamente enfermos desenvolvem freqüentemente a síndrome da insuficiência cerebral integrativa, manifestada por delírio e agitação. Esse tipo de insuficiência cerebral é desencadeado pelo estresse e mantido pela desregulação dos sistemas neurotransmissores (Crippen 1994). A resposta metabólica aos estímulos estressantes envolve : hipermetabolismo, alterações do equilíbrio protéico e glicídico, retenção de sódio e de água e aumento da lipólise (Weisseman 1990). Os elevados níveis de cortisol promovem a ativação metabólica necessária ao esforço físico sustentado. Níveis elevados de catecolaminas aumentam a freqüência cardíaca e a contratilidade miocárdica. A inibição imediata da produção de insulina ocorre coincidentemente com um aumento na produção de glucagon, resultando em elevação da glicose sangüínea, dos ácidos graxos livres, triglicerídeos e do colesterol(Weisseman 1990).

Esses, além de outros motivos, tornam imperiosa a administração de uma sedação adequada ao paciente internado em UTI. Existe uma busca pela droga ideal a ser usada para esse fim, que pode ser definida como aquela que proporciona um bem estar físico e psíquico ao paciente (Bion e cols. 1991). Surgem dúvidas sobre o quanto se deve sedar o paciente, 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 (Hansen-Flaschen e cols. 1991; Bion e cols. 1991; Wallace-Barnhill 1992).

Nos últimos anos, com o aperfeiçoamento das técnicas de ventilação mecânica, tem havido uma tendência à utilização de uma sedação mais superficial nos pacientes sob prótese respiratória, e tem sido menos freqüente o uso de bloqueadores neuromusculares (Bion e Ledingham 1987; Bion e cols. 1991). Entretanto, para que o paciente possa se adaptar ao tubo orotraqueal e à ventilação mecânica, principalmente nas primeiras horas após a instalação desses métodos de suporte, é essencial a utilização de sedativos (Millane e cols. 1992) e, como um corolário, torna-se imperiosa a avaliação do grau da sedação (Ramsay e cols. 1974) .

A necessidade de ansiólise não deve ser encarada somente do ponto de vista farmacológico. A humanização das UTIs pode diminuir a necessidade da utilização de fármacos. Além desse fato, deve ser ressaltado que as necessidades de sedação não são homogêneas. O enfoque não é o mesmo para o caso de um tratamento programado e de curta duração (sedação no pós-operatório) ou para o caso de um tratamento prolongado (insuficiência respiratória por tétano). A sedação pode ter requerimentos distintos no decorrer do dia como, por exemplo, no momento em que são realizadas manobras dolorosas ou em que são executados manuseios

fisioterápicos. Durante o período noturno há necessidade da manutenção do sono, e, após um período prolongado de internação na UTI, o paciente pode requerer uma sedação mais superficial (Castillo 1995). Por outro lado, o controle da dor na UTI é essencial e, em muitas ocasiões, a utilização de opióides, que por terem uma ação sedativa muito discreta e, principalmente, por propiciarem o sono ao promoverem analgesia, pode ser suficiente para remover o desconforto e assegurar o bem estar do paciente (Hayden 1994, Bion e cols. 1991). Com base nesses dados, a tendência atual é a de individualizar a sedação.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura mostra que, até o momento, o agente ideal para sedação em UTI ainda não foi encontrado. Esse agente seria aquele com rápido início de ação, sem efeito cumulativo, metabolizado independentemente da função hepática ou renal, com meia vida de eliminação curta ($T_{1/2\beta}$) e sem efeito apreciável nos sistemas cardiovascular e respiratório (Wheller 1993; Castillo 1995).

Em 1974, Ramsay e cols. mostraram vantagens na utilização de alphaxalone-alphadolone para sedação em UTI, entretanto, essa medicação foi retirada do comércio em 1986 por seu solvente, o cremofor EL, causar uma incidência inaceitável de reações anafiláticas (Fragen e cols. 1987).

Os barbitúricos foram extensivamente utilizados como sedativos e hipnóticos. Contudo, essas drogas causam depressão cardiovascular que resulta em hipotensão grave, principalmente em idosos, hipovolêmicos ou em pacientes com doença cardiovascular (Mirski e cols.1995; Wheeler 1993), afetam a função dos linfócitos e granulócitos e diminuem a migração neutrofilica, a quimiotaxia e a fagocitose, facilitando o aparecimento de complicações infecciosas (Moritz e cols.1991; Mirski e cols.1995). São vasoconstrictores cerebrais, reduzindo a pressão intracraniana e o consumo cerebral de oxigênio

em cerca de 50%. Atualmente, sua indicação em UTI é limitada ao controle de convulsão ou à indução de coma para a preservação cerebral (Mirski e cols. 1995; Wheeler 1993).

O etomidado, agente anestésico não barbitúrico, derivado do imidazol, foi descrito como um agente ideal para sedação em pacientes sob ventilação mecânica, na década de 80, por não exercer efeitos apreciáveis sobre a função circulatória (Edbrooke e Newby 1982; Bird e cols. 1984; Glass e cols. 1988). 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. Foi comprovado que esse fármaco diminui a síntese do cortisol por inibição da 11α e 11β hidroxilase. Por esse motivo sua utilização em UTI, a longo prazo, foi desaconselhada (Wagner e Wite 1984; Glass e cols. 1988).

O clorometiazol é um derivado tiazólico da vitamina B1. Tem propriedades sedativas, hipnóticas e anticonvulsivantes. É biotransformado no fígado e eliminado pelo rim. Suas principais desvantagens são a alta incidência de tromboflebite quando administrado em veias superficiais e a necessidade de diluição em grande quantidade de fluidos para possibilitar a sua administração. Após a utilização prolongada desse fármaco, devido à sua redistribuição pelos tecidos periféricos, seu tempo de ação torna-se prolongado. Parece exercer um

efeito protetor contra choque séptico em animais (Sear 1991; Burns e cols.1992). Não há experiência com essa droga no Brasil.

Os benzodiazepínicos foram utilizados para ansiólise em UTI a partir do final da década de 60 (Murray e cols. 1995). Atualmente é usual o emprego desses fármacos, comumente suplementados por um opióide, para a obtenção de sedação e analgesia nos pacientes internados nessa unidade (Stone 1990). Os benzodiazepínicos disponíveis para uso endovenoso incluem o diazepam, o lorazepam e o midazolam (Levine 1994).

Essas drogas se distribuem principalmente no hipotálamo, córtex, cerebelo, sistema límbico e na medula espinhal. Têm efeito sedativo, anticonvulsivante, ansiolítico, amnésico e relaxante muscular (Garcia-Pedrajas e Monedero 1992a). Além dos efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) os benzodiazepínicos são responsáveis por efeitos respiratórios e cardiovasculares. A depressão respiratória causada por esses fármacos, considerada como moderada nos indivíduos jovens e saudáveis, passa a ser intensa e duradoura nos pacientes idosos, nos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (Garcia-Pedrajas e Monedero 1992a), nos desnutridos (Halliday e cols. 1985) e nos obesos (Garcia-Pedrajas e Monedero 1992b). A administração endovenosa dos benzodiazepínicos produz uma diminuição entre 5 e 25% da pressão arterial sistólica e um aumento da frequência cardíaca (FC) que oscila entre 8 e 18%. A

hipotensão pode ocorrer por seu efeito vasodilatador direto e por uma diminuição do tono simpático, que levam a uma diminuição da pré-carga, da resistência vascular sistêmica (RVS) e do débito cardíaco. A diminuição do débito cardíaco é acompanhada de diminuição do metabolismo miocárdico com menor consumo de oxigênio (Garcia-Pedrajas e Monedero 1992a).

O diazepam, o protótipo dos benzodiazepínicos, foi sintetizado na década de 50 (Tamayo e cols.1990). É uma droga pouco hidrossolúvel, mal absorvida quando administrada por via intramuscular, com um $T_{1/2\beta}$ longo e cuja biotransformação resulta em metabólitos farmacologicamente ativos (Garcia-Pedrajas e Monedero 1992b). Nos dias de hoje, sua utilização em UTI não é aconselhada por causar sedação excessiva e difícil de ser monitorada quando administrado de forma intermitente e por ter necessidade de grande quantidade de diluente para ser administrado em infusão contínua (Hansen-Flachen e cols.1991; Shapiro e cols.1995).

O lorazepam é um benzodiazepínico de ação intermediária, sintetizado em 1971, menos lipofílico do que o diazepam, o que diminui o seu potencial de acúmulo periférico (Murray 1995). Por apresentar uma distribuição lenta para o SNC, devido à sua baixa lipossolubilidade, seu início de ação, após administração endovenosa, é mais lento que o do diazepam. Entretanto, seu $T_{1/2\beta}$ é de aproximadamente 10-15 horas, enquanto o do diazepam é de 20 a 80

horas (Levine 1994). Após metabolização hepática não apresenta metabólitos ativos, o que caracteriza uma vantagem para sua utilização em UTI, principalmente a longo prazo (Murray 1995; Shapiro 1995; Berger e Waldhorn 1995; Cernaianu e cols. 1996). No Brasil, o lorazepam é comercializado somente para administração via oral e não há experiência dessa droga em UTI.

Na década de 80, Fryer e Walser (Tamayo e cols. 1990) adicionaram um grupo imidazol na posição 1,2 do anel 1-4 benzodiazepínico sintetizando o midazolam. Esse anel imidazol torna-o diferente dos demais benzodiazepínicos e lhe confere duas características de capital importância: solubilidade em solução aquosa e $T_{1/2\beta}$ curto. Sua estrutura química se modifica em função do pH. Com um pH menor que 4 há uma abertura do anel entre as posições 4 e 5 e a substância torna-se hidrossolúvel. Em contato com um pH mais elevado o anel se fecha e suas propriedades fisicoquímicas se modificam adquirindo maior lipossolubilidade, o que contribui para o seu rápido início de ação (Fragen 1987; Fragen 1988; Tamayo e cols. 1990). O midazolam causa, inicialmente, sedação e hipnose. Indivíduos com mais de 50 anos habitualmente perdem a consciência em tempo mais curto que os mais jovens, o mesmo ocorrendo com aqueles que apresentam hipoalbuminemia (Halliday e cols. 1985; Tamayo e cols. 1990). De modo similar a outros benzodiazepínicos, tem propriedade amnésica cujo pico ocorre 2 a 3 minutos após sua administração endovenosa. A depressão respiratória secundária ao uso do midazolam, como ocorre em geral com os

demais benzodiazepínicos, é devida à perda da sensibilidade ao dióxido de carbono (Tamayo e cols. 1990). Em relação ao sistema cardiovascular essa droga causa diminuição da pré e da pós-carga com queda da pressão arterial (PA) e aumento reflexo da FC (Amrein e Hetzel 1992).

O midazolam é biotransformado no fígado por uma reação oxidativa da qual resulta como metabolito principal o hidroximidazolam (Duarte 1994).

Quanto às interações desse fármaco com outros medicamentos destaca-se que, quando associado ao fentanil, há potencialização da ação de ambas as drogas com hipotensão severa e aumento da incidência de apnéia (Murray e cols. 1995). Quando o midazolam é usado em associação com cimetidina ou ranitidina há um aumento de sua biodisponibilidade por inibição do metabolismo oxidativo, o que leva a uma potencialização do seu efeito hipnótico (Fragen 1988; Amrein e Hetzel 1992). Em animais de experimentação foi constatada uma ação sinérgica entre o midazolam e agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos (Salonen e cols. 1992). Deve ser destacado que clinicamente também foi detectada uma interação sinérgica entre o midazolam e o propofol em relação à hipnose, não sendo verificada essa interação em relação à queda da PA (Short e Chui 1991).

Como o etomidato, o midazolam contém um anel imidazol. Entretanto não foi constatada supressão adrenal mesmo quando administrado em infusão durante 24 horas (Shapiro e cols. 1986). O midazolam diminui os níveis de

catecolaminas e, provavelmente, a redução do estresse é, pelo menos, um fator contribuinte para essa diminuição (Fragen 1988). Não causa liberação de histamina (Fragen 1988), embora haja relatos de reação anafilática após o uso dessa droga (Duarte e cols.1990; Yakel e cols.1992).

Enquanto o $T_{1/2\beta}$ do diazepam pode chegar a 100 horas, o do midazolam é de 1 hora, estando aumentado principalmente em pacientes com sepse (Byatt e cols. 1984; Shelly e cols. 1987), insuficiência renal ou hepática, e naqueles com peso acima do ideal (Garcia-Pedrajas e Monedero 1992b). Na sepse o $T_{1/2\beta}$ está aumentado por diminuição do fluxo sanguíneo hepático (Shelly e cols. 1987) ou por defeito enzimático ao nível do citocromo P450 (Garcia-Pedrajas e Monedero 1992b). Já o paciente com o peso acima do ideal apresenta maior distribuição dos benzodiazepínicos para o tecido gorduroso com conseqüente aumento da vida média dessas drogas (Garcia-Pedrajas e Monedero 1992b).

O propofol é uma substância hipnótica, com meia vida curta, que resultou de uma pesquisa iniciada em 1973 (Magella e Cheibub 1990). Estudos experimentais realizados em ratos permitiram concluir que essa substância tem potência hipnótica 1.8 vezes maior que a do tiopental (Glen 1980). O propofol foi introduzido, na prática clínica, como anestésico venoso, a partir de 1980 (Kay e Stephensen 1980) e, ainda nessa década, sua utilização em UTI começou

a ser avaliada (Grounds e cols. 1987; Newman e cols. 1987; Aitkenhead e cols. 1989). É apresentado sob a forma de uma emulsão lipídica à base de óleo de soja, glicerol e lecitina, similar ao intralipid®, contendo 1 caloria por ml. Tem um pH variável entre 7 e 8.5 (Fulton e Sorkin 1995). É biotransformado principalmente no fígado e, em menor proporção, no pulmão, no tubo digestivo e nos rins (Carrasco e cols. 1991; Fulton e Sorkin 1995), produzindo um glicuronídeo hidrossolúvel e sulfatos conjugados que são eliminados primariamente pela urina (Magella e Cheibub 1990). Essa droga parece exercer um efeito bifásico em relação ao aparelho cardiovascular. Num primeiro momento há diminuição da RVS e pulmonar, muito provavelmente por dilatação arteriolar (Telci e cols. 1991; Fairfield e cols. 1991; Rouby e cols. 1991). Nessa fase também pode ser observado aumento do débito cardíaco que corre por conta da taquicardia, já que não se observa paralelamente um aumento do volume sistólico (Fairfield e cols. 1991). Na segunda fase, constata-se discreta redução do volume sistólico acompanhada de queda progressiva do débito cardíaco. Apesar de a PA permanecer abaixo do controle, verifica-se uma redução da FC também abaixo do controle. Tudo indica que a taquicardia inicial, mediada por barorreflexo, é substituída por bradicardia, por um reajuste nos níveis de sensibilidade dos barorreceptores (Cullen e cols. 1987).

Em pacientes com coração artificial o propofol causou vasodilatação arterial e venosa sem alteração no tono simpático, já que não foram encontradas

alterações significativas nos níveis plasmáticos de adrenalina e de noradrenalina (Rouby e cols. 1991). Boer e cols. (1990) realizaram um estudo comparativo entre propofol e intralipid®, em 28 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização coronariana. Os autores observaram que depois da administração de propofol houve uma queda da RVS que permaneceu por 12.5 min após a administração desse fármaco. Não foram encontradas alterações dos níveis sanguíneos de adrenalina e de noradrenalina nos grupos estudados. Nenhum desses dois estudos permitia sugerir a participação do sistema simpático na gênese das alterações circulatórias. Ebert e cols. (1992) apresentaram resultados discordantes. Esses autores realizaram um estudo comparativo entre o propofol e o etomidato em 25 pacientes hígidos (ASA 1 e 2) submetidos a cirurgias eletivas. Avaliaram a atividade simpática regional através de microneurografia simpática, e a atividade dos barorreflexos através da medida do intervalo R-R. Os resultados mostraram que a hipotensão induzida pelo propofol é mediada por uma inibição do sistema nervoso simpático e por uma modificação dos mecanismos reguladores dos barorreflexos. Sellgren e cols. (1994) chegaram a resultados semelhantes em relação às ações do propofol na sensibilidade dos barorreflexos. No entanto, sugeriram que a hipotensão arterial resulta, basicamente, de uma ação musculotrópica da droga e, em menor grau, de uma hipoatividade simpática. Silva e Moura (1994) em artérias e veias umbelicais retiradas de placentas

obtidas de gravidez a termo, demonstraram que o propofol possui ação vasodilatadora direta proporcional à dose, e independente de participação autonômica. Contudo, deve ser mencionado que em estudos *in vitro*, utilizando artérias de cão, o propofol, em doses equivalentes às utilizadas em clínica, não promoveu vasodilatação (Nakamura e cols. 1992).

Em preparações isoladas, usando ratos como animais de experimentação, foi demonstrada uma diminuição dose dependente da frequência dos batimentos e da força contrátil no átrio direito (Campos e cols. 1990). No homem, um efeito direto sobre a atividade do nó sinusal e da condução atrioventricular aparece somente quando são utilizadas concentrações extremamente altas dessa droga (Carrasco e cols. 1991). Embora Higgins e cols. (1994) , num estudo utilizando propofol durante o pós-operatório de cirurgia cardíaca, não tenham encontrado alterações do trabalho cardíaco, um efeito inotrópico negativo, em decorrência da utilização dessa droga, não pode ser descartado (Auwera e cols. 1990; Fairfiel e cols. 1991). Há indícios, no entanto, que o propofol preserva o desempenho do ventrículo esquerdo, a despeito de um discreto efeito inotrópico negativo (Lepage e cols.1991).

As alterações hemodinâmicas causadas pelo propofol são potencializadas na vigência de hipotermia, que pode alterar a sensibilidade da

musculatura lisa vascular, de hipoalbuminemia, que aumenta a fração livre da droga, e com o uso concomitante de outras drogas (Boer e cols. 1991).

Após a administração de propofol há uma diminuição da capacidade vital que poderá culminar em apnéia, habitualmente, de curta duração (Carrasco e cols. 1991). Existem algumas discordâncias no que concerne aos efeitos do propofol sobre a função respiratória. Bilbault e cols. (1991) não encontraram alterações na resistência brônquica de pacientes asmáticos submetidos à anestesia com propofol e alfentanil. Contudo, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, sob ventilação mecânica, após a anestesia de curta duração com propofol, foram observados aumento da complacência estática e dinâmica, diminuição da pressão de pico das vias aéreas e redução dos níveis da pressão positiva no final da expiração (PEEP) intrínscica, sugerindo um efeito broncodilatador dessa droga (Pedersen, 1992; Conti e cols. 1993). Em um estudo experimental, foi demonstrado que o propofol inibe os canais de Ca^{++} voltagem dependente, o que pode contribuir para o relaxamento da musculatura das vias aéreas (Yamakage e cols. 1995).

No SNC, o propofol produz uma diminuição da pressão intracraniana e da pressão de perfusão cerebral dose-dependente (Mirski e cols. 1995; Fulton e Sorkin, 1995; Fragen, 1987; Shafer e Stanski, 1991). Borgeat e cols. (1994) relataram o controle do quadro clínico de um paciente com estado de mal

epilético, após a administração de propofol. Esse paciente já vinha sendo tratado, sem sucesso, com tiopental. Entretanto, Valente e cols. (1994) apontaram desvantagens após a utilização prolongada de propofol, das quais ressaltam-se taquifilaxia e crises convulsivas tônico-clônicas. Também foram relatados vários casos de opistótonos após a administração de propofol (Ries e cols. 1994), manifestação característica de envenenamento por estricnina que também se faz presente no tétano. Walker e Scott (1990) relataram o caso de uma paciente submetida à cirurgia de aneurisma dissecante de aorta abdominal e sedada no pós-operatório, por um período de 5 dias, com propofol associado a um opióide. Após a suspensão dessas drogas, a paciente apresentou tremores, alucinações e crises convulsivas. Foi reintroduzido o esquema terapêutico e houve controle do quadro. Após 48 horas, ambos os fármacos foram suspensos gradualmente não havendo qualquer sinal ou sintoma neurológico.

Em doses terapêuticas não há interferência nos níveis de cortisol durante ou logo após a utilização de propofol (Fragen 1987; Harris e cols. 1990; Lambert e cols. 1985; Kenyon e cols. 1985), ainda que outros autores contrariem essa afirmação (Carrasco e cols. 1991; O'Flatherty e cols. 1992).

Um dos efeitos indesejáveis desse fármaco é a presença de dor após sua administração em veias superficiais, que decorre de sua formulação

(Klement e Arndt 1991) e que pode ser minimizada com a administração de lidocaína (Magella e Cheibub 1991).

Como a apresentação comercial do propofol não contém conservantes nem agentes bacteriostáticos, pode ser admitida facilidade de contaminação. Todavia, não foram encontradas evidências que mostrassem um aumento do risco de infecção em pacientes nos quais foi administrado o propofol (Farrington e cols. 1994), desde que obedecidas as técnicas de assepsia (Zacher e cols. 1991; Bennet e cols. 1995) .

É questionado se a fase dispersante da emulsão em que é apresentado o propofol pode ter propriedades imunossupressoras, reduzindo a resposta proliferativa dos linfócitos, quando administrada em pacientes em estado grave. Pirttikangas e cols. (1994) estudaram 27 pacientes (ASA 1 e 2) submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos. Esses pacientes foram subdivididos em 2 grupos. O grupo 1 foi anestesiado com propofol, e o grupo 2 com óxido nitroso. Foram dosadas as subpopulações dos linfócitos, ocorrendo em ambos os grupos um aumento das células T e B. Todavia, as células T *helper* aumentaram somente no grupo em que foi administrado o propofol. Pirttikangas e cols. 1995 analisaram 15 pacientes (ASA 1 e 2) nos quais foi realizada cirurgia ginecológica. Oito delas foram anestesiadas com propofol e 7 com tiopental. Numa segunda fase do estudo foi administrado intralipid® 10% em 8

voluntários saudáveis. Foram dosadas as prostaglandinas, e foi verificada a resposta proliferativa linfocitária no soro dos pacientes e dos voluntários. Nos casos em que o propofol foi administrado foram observados os seguintes efeitos sobre a resposta imune: discreto aumento do CD3 com níveis normais de CD4, de CD8, de linfócitos B, de monócitos e de células NK. Um aumento de prostaglandina E2 ocorreu nos pacientes anestesiados com propofol e com tiopental. Nos voluntários, não houve alteração da prostaglandina E2 após a injeção de intralipid®, mostrando que a concentração das prostaglandinas não foi influenciada por essa emulsão.

Têm sido relatadas desvantagens com a utilização prolongada de propofol em UTIs. Ressaltam-se as complicações inerentes ao uso prolongado de soluções lipídicas como hipertrigliceridemia (Eddleston e Shelly 1992) e depósito de lipídios nos pulmões, fígado e outros órgãos (Aknes e cols. 1994; El-Ebiary e cols. 1995; Levine e cols. 1980; Hulman e cols. 1982). Gempeler e Eston (1994) mostraram que o propofol, o intralipid ® a 10% e o intralipid® a 20%, administrados em pacientes graves, com doença pulmonar, sofrem aglutinação no soro, mais freqüentemente do que no soro de indivíduos saudáveis.

As doses de propofol devem ser diminuídas em pacientes idosos, naqueles com uso prévio de opióides e nos hipovolêmicos (Auwera e cols. 1990;

Peacock e cols. 1990; SantaMaria e cols. 1991; Shafer e Stanski, 1991; Carrasco e cols. 1991; Fulton e Sorkin 1995). Nos pacientes com mais de 65 anos há uma diminuição da metabolização hepática desse fármaco (Cockshott 1991; Beauvoir e cols. 1992; Fulton e Sorkin 1995). Quando foram comparados pacientes com insuficiência hepática a pacientes com função hepática normal não foram encontradas diferenças significativas o que sugere que o metabolismo extra-hepático possa compensar a disfunção desse órgão (Veroli e cols. 1992; Fulton e Sorkin 1995). Deve ser acrescentado que essa droga, devido às suas características lipossolúveis, não é eliminada por via renal. Em pacientes com insuficiência renal não há alteração importante na farmacocinética do propofol. (Shafer e Stanski 1991; Carrasco e cols. 1991; Kirvelä e cols. 1992; Fulton e Sorkin 1995).

Beauvoir e cols. (1992) sugeriram uma interação entre o propofol e o fentanil ao demonstrarem que os pacientes pré-medicados com fentanil apresentavam uma elevação nas concentrações plasmáticas de propofol de 30%. Contudo, Dixon e cols. (1990) não confirmaram essa sugestão ao realizarem um estudo no qual 32 pacientes foram divididos em 2 grupos. Em um desses o propofol foi associado ao fentanil e no outro, considerado grupo controle, o propofol foi administrado como droga única. Os resultados mostraram que não havia diferenças significantes na medida das pressões sistólica e diastólica ou da FC entre os grupos analisados.

Comparando-se a utilização do propofol à do midazolam destacam-se, como pontos positivos do primeiro, o seu rápido início de ação e a ausência de acúmulo, mesmo quando administrado em doses repetidas ou em infusão contínua, proporcionando um rápido despertar e facilitando o procedimento de retirada do ventilador (“desmame”) no caso da ventilação mecânica (Snellen e cols. 1990; Beyer e cols. 1991; Carrasco e cols. 1991; Ewart e cols. 1992; Gale e cols. 1993; Carrasco e cols. 1993; Higgins e cols. 1994; Ronan e cols. 1995; Chamorro e cols. 1996; Kress e cols. 1996; Barrientos e cols. 1997). Os efeitos sobre o tono da musculatura bronquiolar e sobre a pressão endocraniana, desde que confirmados, somam-se às vantagens do propofol (Bilbault e cols. 1991; Conti e cols. 1993; Yamakage e cols. 1995). Em contrapartida, pontos positivos para o midazolam seriam o seu poder amnésico, a tendência de propiciar uma maior estabilidade cardiovascular, de proporcionar uma menor incidência de apnéia e de ser menos irritante quando administrado em veias superficiais (Tamayo e cols. 1990). Pode ser também admitido como vantagem, em algumas situações clínicas, um efeito sinérgico quando administrado em associação com opióides (O’Connor e cols. 1985). Uma indubitável vantagem é o fato de possuir um antagonista específico, embora essa vantagem em UTI seja discutível (Aitkenhead 1989; Breheny e Bao 1992).

O ácido gama-aminobutírico (GABA), que é o mais importante neurotransmissor inibitório do SNC, acopla-se a dois tipos de receptores,

GABAA e GABAB, que podem ser diferenciados tendo por base a seletividade de agonistas e antagonistas (Goodchild 1993). Esses dois receptores são funcionalmente distintos e pertencem a duas famílias diferentes. O GABAA é ligado diretamente ao canal iônico e sua ativação aumenta a permeabilidade ao Cl⁻, enquanto que o GABAB é vinculado à proteína G e sua ativação reduz a permeabilidade ao Ca⁺⁺ ou aumenta a permeabilidade ao K⁺ (Tanelian e cols. 1993; Vale 1994). Os barbitúricos, o clorometiazol, os benzodiazepínicos e o propofol agem, principalmente, através do complexo GABAA-ionoforo Cl⁻ (Hales e Lambert 1991; Hales e Lambert 1992; Tanelian e cols. 1993). Embora essas substâncias intensifiquem a ação do GABA, não exercem as suas atividades em um único sítio de ação, já que têm afinidade por sítios de reconhecimentos diferentes (Hales e Lambert 1991; Hara e cols. 1993; Tanelian e cols. 1993).

Os barbitúricos intensificam os efeitos do GABA provavelmente por aumentarem o tempo em que o ionoforo Cl⁻ permanece aberto, mas sem modificarem a condutância a esse íon. O clorometiazol parece intensificar os efeitos do GABA por um mecanismo similar ao dos barbitúricos (Hales e Lambert 1992). Já os benzodiazepínicos aumentam o fluxo do íon Cl⁻ provavelmente por aumentarem a frequência de abertura do canal respectivo (Vicini e cols. 1987). Existem evidências de que o propofol, além da modulação exercida nos receptores do GABAA nos quais, provavelmente, aumenta a

probabilidade de que os canais de Cl⁻ permaneçam em estado condutivo (Hales e Lambert 1991, Hara e cols. 1993), age nos receptores da glicina e nos receptores do glutamato (Basinath e cols. 1995).

A glicina é um outro neurotransmissor inibitório ao nível do SNC. Quando os seus receptores são ativados, há um aumento da permeabilidade ao Cl⁻ de modo similar aos receptores GABAérgicos. A aplicação iontoforética da glicina causa hiperpolarização de motoneurônios, e a aplicação iontoforética de GABA conduz a resultados similares. Tem sido demonstrado que a ativação de receptores GLICInérgicos é intensificada pelo propofol e pelo clorometiazol , não ocorrendo o mesmo com os barbitúricos (Hales e Lambert 1992).

Os estudos sobre o efeito do propofol sobre as convulsões induzidas pela estriçnina, um antagonista específico da glicina, não são conclusivos. Em camundongos foi demonstrado um efeito anticonvulsivante do propofol quando a esses animais era administrada infusão venosa de estriçnina (Al-Muhandis e cols. 1991). Contudo, Dolin e cols. (1992) demonstraram, também em camundongos, uma maior incidência de manifestações motoras quando doses subconvulsivantes de estriçnina eram administradas 5 minutos após a administração de propofol. Esses resultados foram confirmados por Basinath e cols. (1995). Também tem sido sugerido que aplicações contínuas de altas doses de propofol possam dissensibilizar o GABAA, o que teria como resultado uma

supressão da função inibitória desse receptor (Hara e cols. 1993; Basinath e cols. 1995).

Os benzodiazepínicos produzem um efeito relaxante muscular por ação nos receptores da glicina (Murray e cols. 1995). Foi também demonstrado, em experimentos *in vitro*, que altas doses de midazolam promovem um relaxamento da musculatura por inibição da transferência do Ca^{++} do meio extracelular para o interior da célula (Yoshimura e cols. 1995).

Embora a aminofilina antagonize o efeito sedativo dos benzodiazepínicos por ação nos receptores da adenosina (Sibai e cols. 1991), essas drogas têm como antagonista específico o flumazenil que reverte rapidamente seus efeitos indesejáveis no SNC como a depressão respiratória, em cerca de 80% dos pacientes (Terrés 1988). O flumazenil é rapidamente metabolizado no fígado, sendo a sua meia vida substancialmente menor do que a da maioria dos benzodiazepínicos. Pode precipitar síndrome de abstinência, caracterizada por agitação e convulsões, quando administrada a pacientes em uso crônico de benzodiazepínicos. Por esses motivos sua utilização em UTI tem sido limitada a pacientes com intoxicação aguda por benzodiazepínicos (Wheeler 1993).

A quetamina, um derivado da fenciclidina, é um agente singular que promove um tipo de anestesia designada anestesia dissociativa (Levine 1994).

Essa anestesia é caracterizada por um estado cataléptico em que os pacientes permanecem com os olhos abertos podendo ser observado um discreto nistagmo. O reflexo corneano e o reflexo à luz permanecem intactos (White 1982). Contudo, os pacientes não apresentam nenhuma lembrança do período em que permaneceram sedados ou anestesiados. A quetamina, em doses subanestésicas, promove excelente analgesia (Mirscki e cols. 1995).

Essa droga cruza a barreira hematoencefálica rapidamente, tem um $T_{1/2\alpha}$ de cerca de 16 minutos e um $T_{1/2\beta}$ de aproximadamente 3 horas. O $T_{1/2\beta}$ fica aumentado em pacientes com doença hepática. A quetamina raramente é utilizada em UTI, por serem comuns seus efeitos colaterais como alucinações, delírios, aumento da pressão intracraniana ou convulsões do tipo pequeno mal. São contra-indicações ao uso desse agente: pressão intracraniana elevada, doença cardíaca isquêmica e distúrbios psiquiátricos. Seus efeitos respiratórios e cardiovasculares, no entanto, podem justificar a sua indicação em pacientes com doença pulmonar broncoespástica ou comprometimento hemodinâmico (Levine 1994).

In vitro, a quetamina promove relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas e antagonismo ao efeito espasmogênico da histamina (Wanna e Gergis 1978). Yamakage e cols. (1995) demonstraram que a quetamina bloqueia os canais de Ca^{++} voltagem dependente na musculatura lisa traqueal de porco.

Tendo em vista que a concentração intracelular de Ca^{++} livre exerce um papel importante na regulação do tono da musculatura lisa das vias aéreas, é possível que o mecanismo de relaxamento desse fármaco seja a diminuição intracelular desse íon.

No que diz respeito ao aparelho cardiovascular, a quetamina promove uma elevação da FC e da PA e um aumento transitório do índice cardíaco sem alteração do volume sistólico (White e cols. 1982). Esses efeitos são devidos à ativação adrenérgica conseqüente a uma inibição neuronal e extraneuronal da captação de catecolaminas (Lundy e cols. 1985, Lundy e cols. 1986). Os estudos sobre o efeito da quetamina na contratilidade miocárdica mostram resultados controvertidos. Contudo, há maiores indícios de que esse fármaco tenha um efeito inotrópico positivo também adrenérgico dependente (Cook e cols. 1991), embora, em doses elevadas, a captação de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático possa estar prejudicada, do que resultaria um efeito inotrópico negativo (Riou e cols. 1989).

Achar e Achar (1993) descreveram o caso de uma paciente com asma brônquica que necessitou de ventilação mecânica e, durante a internação na UTI, desenvolveu infarto agudo do miocárdio. Como a paciente permanecia sem controle do quadro de broncoespasmo e mantinha-se agitada, apesar da sedação com midazolam e propofol, foi administrada quetamina. Houve

melhora do quadro clínico. É curiosa a citação desse caso porque, a despeito da insuficiência coronariana, não foram constatados efeitos colaterais após a instituição da terapêutica acima relatada.

O principal mecanismo de ação da quetamina, no que concerne à sedação e analgesia, é o bloqueio competitivo na ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), cujo ligante endógeno é o glutamato (Monaghan e cols. 1989; Murray 1994). Sendo os receptores NMDA responsáveis pelo processamento de informações sensitivas, inclusive da sensação de dor, é provável que, pelo menos em parte, a analgesia obtida com doses sub-hipnóticas de quetamina seja justificada pelo bloqueio desses receptores (Murray 1994). Todavia, uma interação com receptores de opióides não pode ser descartada (Finck e Ngai 1982).

Alguns trabalhos que relatam o emprego da quetamina no paciente gravemente enfermo têm sido publicados, apresentando vantagens e limitações (Waxman e cols. 1980; Parck e cols. 1987). Contudo, na literatura revisada não foi encontrado nenhum estudo clínico controlado sobre o emprego da quetamina em UTI.

Os neurolépticos antipsicóticos, úteis como antieméticos ou anti-histamínicos, têm a propriedade de potencializar a ação dos anestésicos, sedativos e analgésicos (Lund e Papadacos 1995). As butirofenonas,

neurolépticos de uso freqüente, bloqueiam os receptores dopaminérgicos e, mais discretamente, outros receptores adrenérgicos (Mirski e cols. 1995). Dentre elas destaca-se o haloperidol que, em conseqüência desse bloqueio e também do bloqueio da recaptação da dopamina em diversas áreas do SNC, alivia sintomas psicóticos, em especial a insônia e a paranóia (Crippen 1994). Seus efeitos clínicos são observados 30-60 minutos após administração endovenosa e persistem por cerca de 8 horas (Shapiro e cols. 1995). É utilizado com freqüência para o controle da agitação e do estado confusional (Mirski e cols. 1995) e indicado para o tratamento de delírio em terapia intensiva (Shapiro e cols. 1995). Os principais efeitos colaterais do haloperidol são os sintomas extrapiramidais e cardiovasculares. A síndrome neuroléptica maligna, caracterizada por rigidez, hipertermia, hipertensão ou hipotensão, taquicardia, diaforese e alteração do nível de consciência é um efeito colateral menos comum sendo, entretanto, o mais temível (Settle e Ayd 1983).

Riker e cols. (1994) mostraram a efetividade de infusão contínua de haloperidol para o controle de agitação severa em 8 pacientes criticamente enfermos. A administração endovenosa dessa droga promoveu tremores em 2 pacientes e complicações cardiovasculares, como arritmias, também em 2 pacientes. Um deles apresentou taquicardia ventricular com necessidade de cardioversão elétrica. O uso combinado do haloperidol e dos benzodiazepínicos

foi relatado como eficaz quando se busca a combinação de efeitos antipsicóticos e sedativos. Essa associação minimiza os efeitos colaterais (Crippen 1994).

Os anestésicos inalatórios são raramente utilizados em UTI. Muitos desses agentes são disponíveis, mas somente o isoflurane é recomendado para a sedação de pacientes graves (Kong 1995).

O óxido nitroso, que apesar de sua pequena potência anestésica é um potente analgésico, foi utilizado para sedação e analgesia pós-operatória. Entretanto, em pacientes graves, seus efeitos tóxicos aparecem após exposição relativamente curta e se traduzem numa interferência no metabolismo da vitamina B12, inibindo a síntese da metionina e levando à depressão da medula óssea e à polineuropatia (Kong 1995).

O halotano e o enflurano não são anestésicos inalatórios de escolha, para sedação em UTI, por seus efeitos colaterais. O halotano causa depressão miocárdica, sensibiliza o miocárdio às catecolaminas e é hepatotóxico. O enflurano tem efeitos convulsivantes, não sendo aconselhado para administração em pacientes epiléticos ou com lesões intracranianas. Não pode ser eliminada a hipótese de que a administração prolongada desse agente promova um acúmulo de fluoreto com conseqüente dano renal, justificando a necessidade de monitorar esse íon no plasma (Kong 1995).

O isoflurano, em doses subanestésicas, promove uma sedação efetiva em pacientes graves, com mínimos efeitos colaterais. Causa uma diminuição da RVS e vasodilatação coronariana. Não é arritmogênico, nem promove efeitos hepatotóxicos ou nefrotóxicos. Pode prevenir ou reverter o broncoespasmo por relaxamento da musculatura brônquica. Como os demais agentes inalatórios, causa depressão da ventilação concentração-dependente. Em estudos comparativos com o midazolam, o tempo de recuperação foi mais rápido, com conseqüências vantajosas quanto ao “desmame” (Kong e cols. 1989). Quanto à qualidade da sedação pode ser comparado ao propofol (Millane e cols. 1992). Não foram encontradas alterações nos níveis plasmáticos de cortisol dos pacientes sedados com isoflurano por tempo prolongado (Kong e cols. 1989).

Apesar de os anestésicos inalatórios serem uma opção para a sedação em UTI, eles são pouco utilizados pelas dificuldades técnicas, tais como necessidade de vaporizadores adequados e instabilidade da sedação devido à eliminação rápida do gás inalado, quando o paciente é retirado do ventilador para aspiração ou quando é submetido à fisioterapia respiratória (Millane e cols. 1992). Um risco que não pode ser descartado, em relação aos funcionários da UTI, é a possível toxicidade do íon fluoreto. Embora não tenha sido realizado em UTI, o trabalho de Magalhães (1993) mostrou que a atmosfera habitual em salas de operação, sem sistemas antipoluição, interfere de modo significativo nos níveis séricos de íon fluoreto nos indivíduos expostos.

Após os comentários das substâncias em uso no controle da ansiedade, vale acrescentar que novos fármacos estão sendo avaliados.

Os α_2 -agonistas têm despertado o interesse dos intensivistas devido à propriedade de promoverem ansiólise e hipnose e de serem dotados de propriedades analgésicas (Maze e Tranquilli 1991; Chamorro e cols. 1994; Tryba e Kulka 1993). A clonidina e a medetomidina são compostos imidazólicos que ativam os receptores α_2 -adrenérgicos (Maze e Tranquilli 1991).

Já na década de 70 havia sido assinalado o efeito hipnótico e antinoceptivo dos α_2 -agonistas. Trabalhos experimentais realizados com a clonidina (DeSarro e cols. 1987)) e com a dexemedetomidina comprovaram que esses efeitos são mediados pela ativação dos receptores α_2 , localizados no “locus coeruleus”. Os dados obtidos não excluem a possibilidade de que outras áreas do SNC, igualmente ricas em adrenoceptores α_2 , estejam envolvidas no efeito hipnótico (Correa-Sales e cols. 1992) e não esclarecem inteiramente o mecanismo de ação. A clonidina exerce um efeito bifásico, sendo ansiolítica quando administrada em baixas doses e ansiogênica quando atinge altas concentrações. Após administração prolongada, sua suspensão abrupta pode causar um episódio hipertensivo grave (Maze e Tranquilli 1991). Yam e cols. (1992) apresentaram dois casos de pacientes com história de alcoolismo

internados na UTI por problemas respiratórios. Em ambos os pacientes os sintomas de abstinência ao álcool eram proeminentes após a suspensão do tratamento com sedativos. Esses pacientes foram submetidos à terapêutica com clonidina, e houve controle dos sintomas simpáticos em ambos os casos, não sendo observados efeitos colaterais. Chamorro e cols. (1997) apresentaram no VIIº Congresso Mundial de Terapia Intensiva (Otawa-Canadá) um trabalho que mostrava a efetividade da utilização da clonidina em 22 pacientes que apresentavam taquifilaxia aos benzodiazepínicos ou sinais de abstinência quando os benzodiazepínicos eram suspensos. Esses autores demonstraram, após a introdução da clonidina, uma diminuição do requerimento das drogas sedativas ou um controle dos sintomas de abstinência a esses fármacos. O único efeito colateral observado foi uma discreta hipotensão após a administração *in bolus* de clonidina. Esse efeito foi controlado com reposição de volume.

Os α_2 -agonistas ativam receptores que pertencem à família das proteínas G. O evento mais comumente desencadeado é a ativação de uma proteína G_i que, por sua vez, inibe a adenil ciclase com conseqüente diminuição de cAMP. Todavia, esse não é o único mecanismo conhecido. A subunidade α , que se destaca do complexo $\beta \gamma$ quando da ativação da proteína G_k , pode se ligar diretamente ao canal de K^+ facilitando sua migração para o exterior e, conseqüentemente, hiperpolarizando a célula. A ativação de uma proteína G

ainda mal caracterizada pode inibir os canais de Ca^{++} reduzindo o ingresso desse íon no terminal nervoso, essencial para a liberação do neurotransmissor (Maze e Tranquilli 1991). A analgesia promovida pelos agonistas α_2 deve-se à ação dessas drogas ao nível da medula espinhal (Ossipov e cols. 1989; Ossipov e cols. 1990; Omote e cols. 1991). Há dados experimentais que sugerem uma interação entre α_2 -agonistas e agonistas de opióides. Contudo, a administração de ioimbina atenua o efeito antinociceptivo da clonidina sem alterar o efeito da morfina (Ossipov e cols. 1989).

Essas substâncias têm perspectiva de uso para a sedação em UTI, mas não foram encontrados trabalhos a esse propósito na literatura revisada.

Para analgesia em UTI têm sido utilizados vários opióides, sendo assim qualificada toda substância natural ou sintética que se liga especificamente a qualquer tipo de receptor de morfinomiméticos e, em decorrência, promove algum efeito agonista (Murkin 1991). Esses fármacos causam analgesia, sedação, depressão respiratória, constipação, retenção urinária, náusea, confusão e pequeno grau de amnésia (Bovill 1987).

Em 1976 foi proposta a subdivisão dos receptores dos opióides tendo por base o perfil de atividade da morfina, da cetociclasocina e da N-alil-norciclasocina (Martin 1976). O receptor μ , proposto originalmente, foi subdividido em μ_1 e μ_2 , o primeiro responsável pela analgesia supraespinhal, e

o segundo pela analgesia espinal e também pela depressão respiratória, euforia, pelo íleo e aparecimento de dependência. A morfina ativa os receptores μ_1 e μ_2 tendo maior seletividade pelo último (Stoelting 1991).

O receptor σ é motivo de debate no que concerne à sua qualificação como receptor OPIOIDÉRGICO e tem sido freqüentemente associado aos efeitos psicomiméticos dos opióides (Pleuvry 1993).

Os receptores κ seriam responsáveis unicamente pela analgesia ao nível espinal. Esses receptores também foram subdivididos em κ_1 , κ_2 e κ_3 . Os agonistas dos receptores κ tendem a promover sedação e disforia (Bowdle e Nelson 1994).

Em 1977 foi constatada a existência de um outro receptor que recebeu a denominação de δ . Esse receptor foi originalmente considerado como um modulador de receptor μ e depois associado à analgesia ao nível espinal (Pleuvry 1993).

É válido lembrar que os receptores OPIOIDÉRGICOS se acoplam às proteínas G para exercer a sua atividade (Pleuvry 1993). O acoplamento de opióides aos receptores μ e δ ativa a proteína G_s e promove a abertura dos canais de K^+ com migração desse íon para o exterior da célula e conseqüente hiperpolarização, enquanto o acoplamento de opióides aos receptores κ ativa

uma proteína G_i do que resulta uma inibição dos canais de Ca^{++} (Pleuvry 1993).

Os opióides clinicamente disponíveis no Brasil são a morfina e alguns compostos sintéticos como a meperidina, o fentanil, o alfentanil e a nalbufina. Seus efeitos colaterais mais importantes são a depressão respiratória, a hipotensão, principalmente em pacientes hipovolêmicos, a retenção gástrica e o íleo (Shapiro e cols. 1995). Para que a sedação induzida pelos opióides seja obtida, altas doses devem ser utilizadas (Bovill 1987). Nessa hipótese, a morfina provoca liberação de histamina causando hipotensão severa (Bovill 1991; Shapiro e cols. 1995; Wheeler 1993). Seu metabólito mais importante, a morfina-6-glucoronida, exerce um efeito analgésico três vezes mais potente que o de sua predecessora e, por ser eliminado pelo rim, em casos de insuficiência renal, ainda que moderada, há um aumento importante nos níveis sanguíneos desse metabólito (Berger e Waldhorn 1995; Murray e cols. 1995). A sua associação com os benzodiazepínicos resulta em depressão miocárdica expressiva (Bovill 1991; Shapiro e cols. 1995; Wheeler 1993).

A meperidina é um opióide sintético e é metabolizada no fígado em normeperidina, um metabólito ativo que tem o $T_{1/2\beta}$ de 15 a 30 horas. Níveis tóxicos de normeperidina são responsáveis por alterações da consciência e

convulsões. O uso da meperidina não é recomendado em UTI (Berger e Waldhorn 1995; Shapiro e cols. 1995).

O fentanil, sintetizado em 1960 , é um opióide cerca de 100 vezes mais potente que a morfina e tem tido um emprego crescente em UTI por propiciar maior estabilidade circulatória (Bovil 1991; Wheeler 1993; Shapiro e cols.1995). É lipossolúvel, o que permite seu rápido acesso, através da barreira hematoencefálica, ao SNC. Após sua administração por via endovenosa, tem um rápido início de ação e, quando utilizado em baixas doses (menos que 10 µg/kg), tem uma curta duração de efeito sendo rapidamente metabolizado pelo fígado em metabólitos inativos (Murray e cols.1995). Quando administrado em altas doses e/ou por um longo período de tempo seu efeito torna-se prolongado por uma alteração na sua distribuição (Murray e cols.1995, Bovill 1987) que resulta em aumento acentuado do $T_{1/2\beta}$ (Shapiro 1995).

Todos os opióides, particularmente em doses elevadas, produzem rigidez muscular, sendo esse problema mais constante com as drogas lipofílicas como o fentanil. Esses fármacos causam aumento do tono muscular progredindo para rigidez, particularmente nos músculos abdominais e torácicos, o que dificulta a ventilação (Cohendy e cols. 1992; Böhrer e cols. 1990; Scamman 1983, Miranda e cols. 1988). A incidência de rigidez , provocada pelo fentanil, quando administrado em doses altas (50 µg/kg) e em um período de tempo de

60Seg, é de 100 % (Scamman 1983). Tem sido relatado que o fentanil pode causar broncoconstricção, diminuição da complacência pulmonar e aumento da resistência das vias aéreas (Cohendy e cols. 1992, Böhrer e cols. 1990, Scamman 1983). Já foi constatado aumento da resistência ao fluxo inspiratório na dose de 5 µg/kg (Cohendy e cols. 1992). O fentanil causa diminuição da RVS e bradicardia (Bovill 1987). Tem sido evidenciado que esse fármaco, a exemplo de outros opióides, aumenta a pressão do ducto biliar, mesmo na dose de 1.5 µg/kg (Hynynen e cols. 1986) e apresenta também, como efeitos indesejáveis, constipação e dependência física (Bovill 1987).

O alfentanil é um opióide de ação ultra-curta que possui metabólitos inativos, o que pode ser considerado uma vantagem para sua utilização em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com disfunção hepática o $T_{1/2\beta}$ desse fármaco pode estar bastante aumentado (Burns e cols. 1992).

Apesar de o sulfentanil ser 400 a 1000 vezes mais potente que a morfina, sua utilização em UTI não apresenta vantagens em comparação com o fentanil, já que pode causar bradicardia e hipotensão severa (Wheeler 1993).

A nalbufina é um agonista-antagonista, já que exerce uma ação agonista parcial nos receptores μ e κ (Preston e cols. 1989). Com esse perfil é de esperar que antagonize a depressão respiratória de outros opióides que sejam agonistas plenos de receptores μ . Na prática clínica a nalbufina tem sido

empregada com esse propósito (Zsigmond e cols. 1987, Jaffe e cols. 1988). Não deve ser esquecido, no entanto, que o naloxone é o antagonista específico para os opióides (Bovill 1991, Zsigmond e cols. 1987).

O tramadol é um analgésico de ação central com baixa afinidade por receptores opióides e cuja analgesia é revertida, apenas parcialmente, pelo naloxone. Como tem a propriedade de inibir a captação de monoaminas que interferem com a transmissão de impulsos nociceptivos, tais como a noradrenalina e a serotonina, é provável que tal mecanismo seja adicional à sua ação analgésica (Lee e cols. 1993). Dado o seu perfil farmacológico é pouco provável que essa droga venha a ser usada num esquema de sedação.

Com a utilização crescente de sedativos nos pacientes de UTI, torna-se imperiosa a necessidade de avaliar o grau da sedação. Vários métodos são disponíveis para esse fim, alguns baseados em sistemas de escalas, e outros em medição instrumental. Os mais conhecidos são os que se baseiam em escalas de observação clínica. A escala de Glasgow foi proposta para avaliar o nível de consciência em pacientes com traumatismo cranioencefálico. Quando a comunicação verbal está dificultada pela presença do tubo orotraqueal, esse método de avaliação não é aceitável (Avramov e White 1995). O emprego das escalas de Cambridge e de Bion é discutível devido à alta complexidade das mesmas (Gómes e cols. 1997). A escala de Ramsay (Figura 1) tem merecido

ampla aceitação em terapia intensiva. Foi inicialmente introduzida para quantificar o nível de sedação em pacientes que estavam sendo sedados com alphaxalone-alphadolone (Ramsay e cols. 1974). Esses autores formularam 6 níveis para sedação, 3 com o paciente acordado e 3 com o paciente dormindo. Para o paciente acordado foram propostos os níveis: 1 correspondendo a um paciente ansioso e agitado, 2 correspondendo a um paciente cooperativo, orientado e tranqüilo e 3 correspondendo àquele que atende somente a comandos verbais. Os níveis com o paciente dormindo dependem de sua resposta à dor ou aos estímulos táteis. No nível 4 há resposta leve ao estímulo tátil, no nível 5 há resposta à dor e no nível 6 não há resposta a qualquer estímulo. São considerados ideais para a sedação, pela maioria dos autores, os níveis 3 e 4. O nível 1 traduz sedação inadequada e os níveis 5 e 6 indicam que o paciente está muito sedado (Avramov e White 1995). Semelhante a outras escalas, a escala de Ramsay tem sua utilização limitada quando são administrados bloqueadores neuromusculares (Avramov e White 1995).

Para o controle do nível de sedação, em anestesiologia, têm sido propostos métodos instrumentais sofisticados. Dentre eles destacam-se o registro contínuo do eletrencefalograma, o registro de potenciais evocados, do eletromiograma frontal e a medida da contração esofágica (Gómes e cols. 1997). O eletrencefalograma tem uma baixa especificidade (Avramov e White 1995). O potencial evocado traduz respostas eletrofisiológicas do SNC a um estímulo

sensitivo externo. Sua utilização para a monitoração da sedação em UTI não permite chegar a conclusões satisfatórias (Avramov e White 1995). A contratilidade esofageana baixa, durante anestesia, fica diminuída quanto à frequência e amplitude (Evans e cols. 1987), e esse poderá vir a ser um método de avaliação da sedação em pacientes de UTI. Deve-se levar em conta que esses métodos, além de não estarem disponíveis nem mesmo para a prática anestesiológica rotineira, ainda não foram suficientemente testados em UTI.

Apesar dos inúmeros estudos já realizados, uma avaliação ideal de sedação ainda não foi encontrada, permanecendo a escala de Ramsay a mais aceita por ser a mais econômica e de maior aplicabilidade (Ewart e cols. 1985; Grounds e cols. 1987; Aitkenhead e cols. 1989; Harris e cols. 1990; Snellen e cols. 1990; Beyer e Seyde 1991; Millane e cols. 1992; Beauvoir e cols. 1992; Avramov e White 1995, Gómes e cols. 1997).

3. OBJETIVO

3. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é comparar a segurança e a eficácia do propofol com a segurança e a eficácia do midazolam quando empregados para a sedação, a curto prazo (24 h), de pacientes internados na UTI e sob ventilação mecânica.

4.PACIENTES E MÉTODOS

4. PACIENTES E MÉTODOS

Este trabalho é um estudo clínico, aberto, controlado e randomizado, que foi realizado no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) após a aprovação pela Comissão de Ética do referido nosocômio.

Foram selecionados pacientes de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, que necessitassem de ventilação mecânica por um período mínimo de 24 horas. Todos os pacientes, ou os seus representantes legais, manifestaram por escrito o consentimento para participar do estudo. O conhecimento dos resultados e o sigilo das informações foram assegurados aos mesmos. Foi também assegurado o direito de recusa a continuar participando do estudo a qualquer momento. Foram excluídas as mulheres grávidas, os pacientes com traumatismo cranioencefálico, com insuficiência hepática ou renal grave, bem como aqueles que apresentavam o índice de massa corporal maior do que 30, albumina plasmática <2.0 mg/100ml ou que tivessem sido medicados com tranqüilizantes de longa duração nas últimas 24 horas, ou de curta duração nas últimas 6 horas. Os critérios definidos para qualificar insuficiência hepática grave foram: bilirrubina total >5 mg/dl, transaminase alanina-amino-transferase sérica >140 Unidades/L e albumina sérica <2.5 mg/100ml. Creatinina sérica

>4.5mg/dl ou necessidade de diálise foram os critérios para definir insuficiência renal grave.

A volemia foi avaliada conforme parâmetros clínicos e através da pressão venosa central. Soro fisiológico a 0.5% foi administrado como rotina para corrigir eventual hipovolemia. Quando, além do cristalóide, se tornou necessário administrar um colóide, a substância de escolha foi o hemacel ®.

De todos os pacientes, na admissão, foram coletados dados para o cálculo do sistema prognóstico APACHE II. O índice APACHE II foi calculado através do software MSTAPA2 da microsist informática. A taxa de mortalidade estandardizada (SMR) foi obtida através da divisão da mortalidade real pela mortalidade prevista.

Previamente à administração das drogas a serem avaliadas, foram solicitados os seguintes exames laboratoriais (entre parênteses os métodos utilizados): hemograma, contagem de plaquetas, dosagem de uréia (enzimático U.V.), creatinina (colorimétrico cinético), glicose (glicose oxidase: GOD-PAP), sódio e potássio (fotometria de chama), cortisol (quimioluminescência), colesterol (colorimétrico enzimático), triglicerídeos (enzimático), transaminases-TGO e TGP (U.V. otimizado do IFCC), fosfatase alcalina (colorimétrico), bilirrubinas totais (colorimétrico direto), albumina (colorimétrico) e gasometria arterial. Esses exames foram repetidos após 24

horas, exceção feita à gasometria arterial e à dosagem do cortisol que também foram repetidas 6 horas após o início do estudo.

Os ventiladores utilizados foram o Evita, o Servo Ventilater 900C ou o Puritan Bennett 7200a. Inicialmente foi instituído regime de ventilação controlada a volume, com um volume corrente de 8 ml/kg. Esse regime foi modificado em função da avaliação individual dos pacientes. Entretanto, não foram utilizados regimes de ventilação com pressão controlada e relação tempo inspiratório/tempo expiratório invertida, ventilação de alta frequência ou ventilação prona. Tampouco foi instalada pressão expiratória final positiva maior que 10 cm de H₂O.

Todos os pacientes estudados fizeram uso concomitante de ranitidina e, quando houve indicação de um broncodilatador, foi utilizado um β_2 agonista. A aminofilina não foi utilizada nos pacientes estudados.

A segurança dos fármacos estudados foi avaliada pela morbimortalidade e pela estabilidade dos parâmetros circulatórios e respiratórios. A eficácia das drogas foi avaliada através do nível de sedação e do tempo de despertar dos pacientes.

O nível de sedação foi avaliado pela escala de Ramsay (Tabela 1), considerando-se como ideais os níveis que atingissem a pontuação 3 e 4 dessa escala.

Tabela 1 – Escala de Ramsay para a avaliação da sedação

AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO	
1	Ansioso e agitado ou irrequieto, ou ambos
2	Cooperativo, aceitando ventilação, orientado e tranquilo
3	Sonolento, abrindo os olhos ao comando, resposta ao estímulo glabellar
4	Dormindo, resposta leve ao estímulo glabellar
5	Sem resposta ao estímulo glabellar porém com resposta à dor
6	Sem resposta ao estímulo doloroso

Inicialmente foi realizado um estudo piloto com o objetivo de avaliar a validade da utilização do fentanil como droga única para sedação em UTI. Para esse estudo foram selecionados 10 pacientes, obedecendo os critérios acima mencionados, nos quais, após a administração de uma dose de ataque de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanil, seguia-se a infusão dessa droga, na dose de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$. Cada paciente permanecia sob observação médica permanente nas primeiras 4 horas. Em nenhum deles, um nível de sedação adequado foi atingido durante o período mínimo estabelecido para a observação. Após o acompanhamento do oitavo paciente, concluiu-se que o fentanil, como droga única e na dose administrada, não assegurava a sedação necessária para

pacientes em ventilação mecânica. Foi então suspenso o estudo piloto e iniciado o estudo clínico com a utilização do propofol ou do midazolam associados ao fentanil.

Foram então selecionados 30 pacientes conforme os critérios já descritos. Esses pacientes foram divididos, por sorteio, em 2 grupos de 15 (A e B). Nos pacientes do grupo A foi administrado midazolam e fentanil e nos pacientes do grupo B propofol e fentanil. A dose de ataque, *in bolus*, foi de 0.1 mg/kg de midazolam para os pacientes do grupo A e 1 mg/kg de propofol para os do grupo B, sendo essas doses repetidas até um máximo de 0.25mg/kg de midazolam e de 2 mg/kg de propofol, conforme a necessidade de cada paciente, para que fosse alcançada uma sedação suficiente (escala de Ramsay níveis 4 ou 5) para a intubação orotraqueal. Após a dose de ataque foi iniciada uma infusão de 0.1 mg/kg/h de midazolam nos pacientes do grupo A, e de 1 mg/kg/h de propofol nos pacientes do grupo B. Essas doses correspondem às preconizadas por Reves (1990) e por Mirscki e cols. (1995) e foram utilizadas em alguns estudos clínicos (Grounds e cols.1987; Aitkenhead e cols.1989; Harris e cols.1990; Carrasco e cols.1993; Chamorro e cols.1996). O fentanil foi administrado, por infusão, em todos os pacientes, concomitantemente com os fármacos estudados, na dose constante de 1 µg/kg/h. As infusões foram reajustadas, em ambos os grupos, sempre que necessário, para assegurar uma sedação adequada (Escala de Ramsay 2 a 4 - Tabela 1). Esse reajuste foi

efetuado conforme o seguinte esquema: aumento ou diminuição de 0.05 mg/kg para os pacientes do grupo A e de 0.5 mg/kg para os pacientes do grupo B. A avaliação médica foi constante nas primeiras 2 horas do estudo quando passou a ser realizada pelo pessoal de enfermagem que solicitava a presença do médico sempre que julgasse necessário um reajuste na dosagem das drogas.

As medicações foram administradas por bomba de infusão de seringa da Lifemed®. Foi considerada como dose média a dose total dividida pela duração, em horas, da sedação.

Em todos os pacientes, no início do estudo, foi realizada intubação orotraqueal. Para a intubação, foi evitado o uso de bloqueadores neuromusculares, mas quando se tornou indispensável, a droga utilizada foi a succinilcolina na dose de 0.8 mg/kg. Somente em 3 pacientes foi necessária a administração desse fármaco, sendo 2 do grupo A e 1 do grupo B.

Durante o estudo foram registradas, pelo pessoal de enfermagem, a cada 60 minutos, as seguintes variáveis: FC e pressão arterial média (PAM) verificadas através de monitores Dixtal®, e saturação de oxigênio verificada através do oxímetro de pulso Ohmeda®. A pressão de platô e de pico das vias aéreas foram anotadas, no início do estudo e após 6 e 24 horas, pelo médico de plantão. Qualquer intercorrência clínica que pudesse ser imputada às drogas em estudo deveria ser também devidamente registrada.

O acompanhamento de cada paciente foi concluído ao cabo de 24 horas. Foi suspensa a medicação sedativa e o paciente foi observado simultaneamente pelo médico pesquisador e pelo pessoal de enfermagem, cabendo a este último avaliar a qualidade do despertar (Tabela 2) e o tempo de recuperação do paciente. Foi considerado que o mesmo estava recuperado quando cumpria ordens verbais ou apresentava agitação psicomotora. Após esse período o paciente passou a ser manuseado pelo seu médico assistente a quem competia indicar a sedação considerada conveniente.

Tabela 2 – Avaliação da qualidade do despertar

QUALIDADE DO DESPERTAR	CRITÉRIOS
ADEQUADO	Tranquilo, cooperativo
INADEQUADO	Ansioso, pouco cooperativo
INSUFICIENTE	Angustiado, agitado, não cooperativo

Para a análise estatística foram utilizados os seguintes testes : t de Student, χ^2 , exato de Fisher, Mann-Whitney e MANOVA/ANOVA sendo aceito como significativo um $p < 0.05$. O teste MANOVA/ANOVA foi utilizado após a verificação da homogeneidade de variância pelo teste de Levene, que foi aceito com $p > 0.05$.

5. RESULTADOS

5.RESULTADOS

Foram estudados 30 pacientes internados na UTI do HU no período de março de 1996 a novembro de 1997. As características demográficas desses pacientes podem ser observadas na Tabela 3. Não houve diferença significativa entre os grupos no que concerne a esses dados.

Tabela 3 – Características demográficas.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO A	GRUPO B	TOTAL	TESTE
DEMOGRÁFICAS	MIDAZOLAM	PROPOFOL		ESTATÍSTICO
	N = 15	N = 15		UTILIZADO
SEXO				
Feminino	6	5	11	χ^2
Masculino	9	10	19	
IDADE				
Média	64.1	54.8	59.4	t
Abrangência	(26-74)	(28-75)	(26-75)	

*Nenhum dos testes realizados foi estatisticamente significativo

Na Tabela 4 são apresentados o escore médio, o índice e a SMR do sistema prognóstico APACHE II, assim como a mortalidade real. Tampouco foi verificada diferença estatisticamente significativa entre esses dados.

Tabela 4 – Sistema prognóstico APACHE II e mortalidade real.

SISTEMA PROGNÓSTICO APACHE II	GRUPO A MIDAZOLAM N = 15	GRUPO B PROPOFOL N = 15	TOTAL	TESTE ESTATÍSTICO UTILIZADO
MORTALIDADE REAL				
ESCORE MÉDIO APACHE II	21.33 ± 4.83	20.13 ± 5.48	20.73 ± 5.1	Mann-Whitney
ÍNDICE APACHE II	32.53	31.26	31.9	
SMR APACHE II	1.52	1.55	1.53	
MORTALIDADE				
UTI	4 (26.6%)	4 (26.6%)	26.6%	
UNIDADE ENFERMAGEM	3 (20%)	3 (20%)	20%	
TOTAL	7 (46.6%)	7 (46.6%)	46.6%	

*Mann Whitney NS

Quanto à avaliação do escore médio do APACHE II, 80% dos pacientes do grupo 1 e 60 % dos pacientes do grupo 2 apresentaram um escore superior a 20 (Figura 1) .

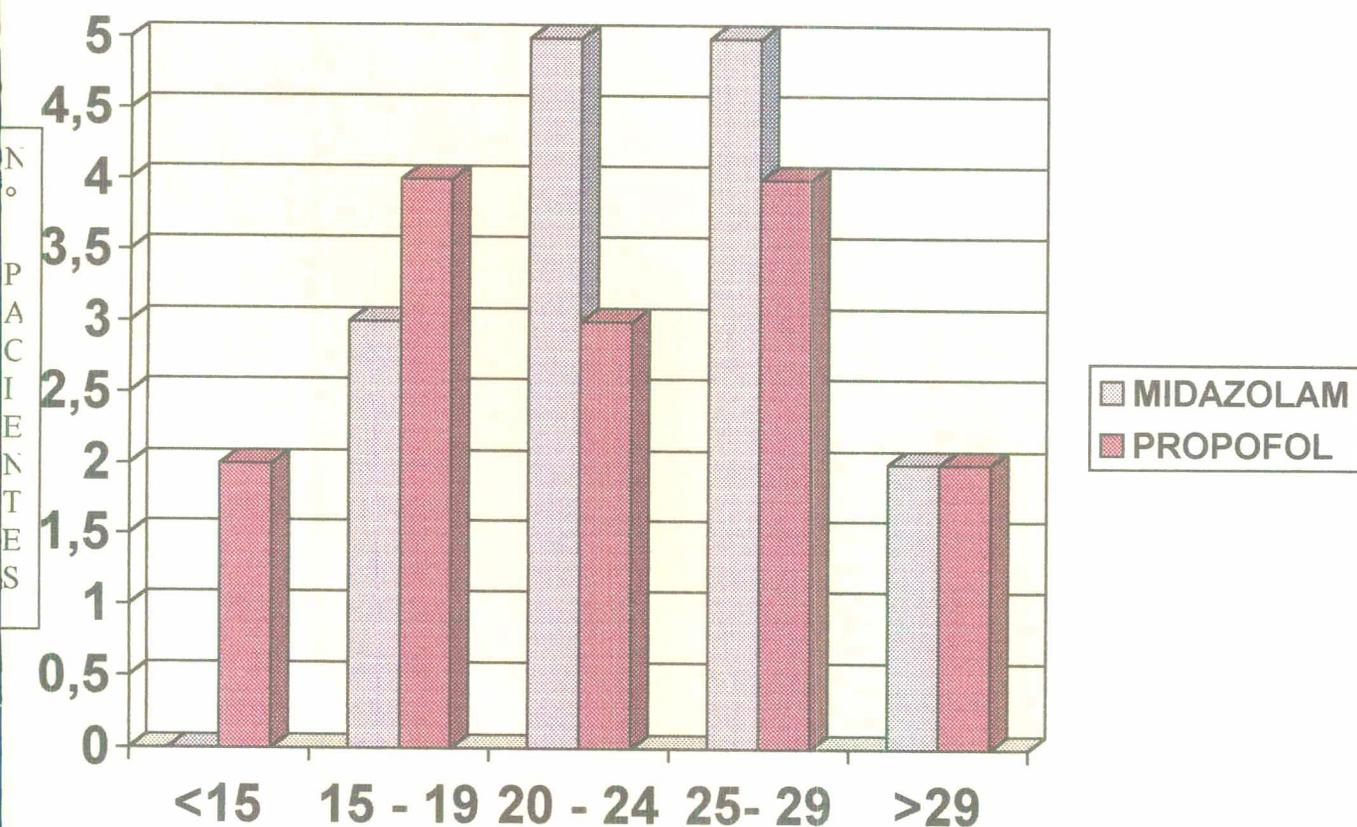


Figura 1 – Distribuição do escore APACHE II.

Todos os pacientes que foram a óbito apresentavam história de doença crônica. Nenhum dos pacientes que foram admitidos na UTI e não apresentavam história de doença crônica concomitante faleceu (Tabela 5).

Tabela 5 - Relação entre doença crônica e óbito durante a internação

DOENÇA CRÔNICA	ÓBITO	ALTA HOSPITALAR
SIM	14	9
NÃO	0	7
TOTAL	14	16

* Teste exato de Fisher ($p < 0.01$)

Para a avaliação da segurança dos fármacos estudados foram analisados, além da mortalidade, os parâmetros laboratoriais, com ênfase na avaliação dos níveis séricos de cortisol e de triglicerídeos, dos parâmetros hemodinâmicos (FC e PAM) e dos parâmetros respiratórios (FiO₂ e saturação de O₂).

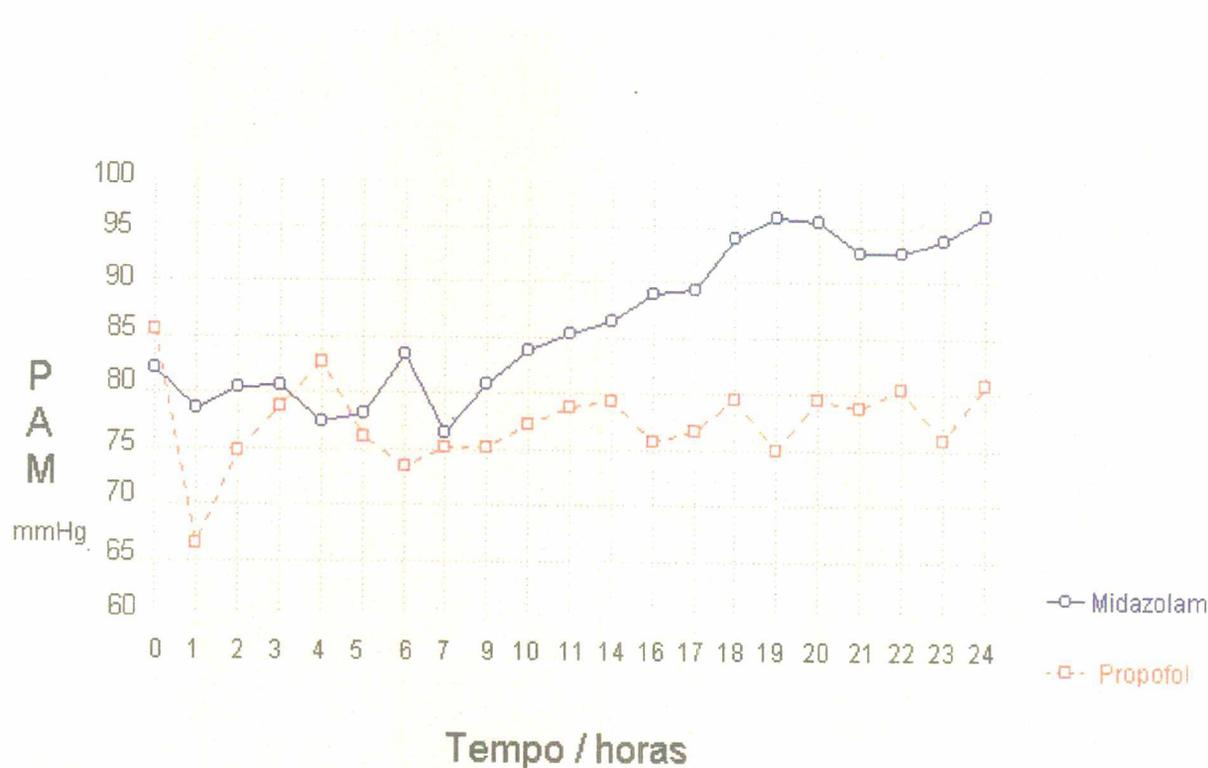
Pode ser observado que a média do número de leucócitos, das taxas de glicose e de cortisol apresentava-se elevada nas determinações de controle feitas imediatamente antes do início do estudo. Contudo, os perfis dos exames laboratoriais de controle e nos do final do trabalho foram semelhantes entre os grupos estudados. Quando foram comparados os resultados de um mesmo grupo no início e no final do estudo houve diferença estatisticamente significativa nas dosagens da albumina, da glicose e do cortisol (Tabela 6). O teste t pareado foi

utilizado para a análise intragrupos e o teste t para amostras independentes, para a análise intergrupos.

Tabela 6 – Dados laboratoriais.

EXAMES LABORATORIAS	GRUPO A MIDAZOLAM			GRUPO B PROPOFOL		
	INÍCIO FIM		p	INÍCIO FIM		p
HEMATÓCRITO(%)	37.40	35.49	p=0.18	35.29	32.48	p=0.14
LEUCÓCITOS(mm ³)	15600	16084	p=0.71	16726	13520	p=0.17
ALBUMINA(g/dl)	3.08	2.86	p=0.011*	3.07	2.59	p=0.0004*
GLICOSE(mg/dl)	203.7	179.0	p=0.40	178.2	127.36	p=0.01*
URÉIA(mg/dl)	67.9	81.43	p=0.76	54.8	56.13	p=0.83
CREATININA(mg/dl)	1.32	1.46	p=0.26	1.14	1.05	p=0.48
TGO(U/l)	86.6	68.0	p=0.26	72.9	87.0	p=0.65
TGP(U/l)	70.1	92.0	p=0.54	58.9	89.6	p=0.35
FAL(U/l)	211	176.6	p=0.15	141.7	98.5	p=0.19
BILIR.TOTAL(mg/dl)	1.20	2.09	p=0.29	0.91	1.19	p=0.13
COLESTEROL(mm/l)	133.3	132.6	p=0.92	133.2	128.5	p=0.41
TRIGLICERÍDEO(mm/l)	134	136	p=0.87	138.7	151.6	p=0.36
CORTISOL(µg/dl)	148.5	98	p=0.03*	151	87	p=0.38

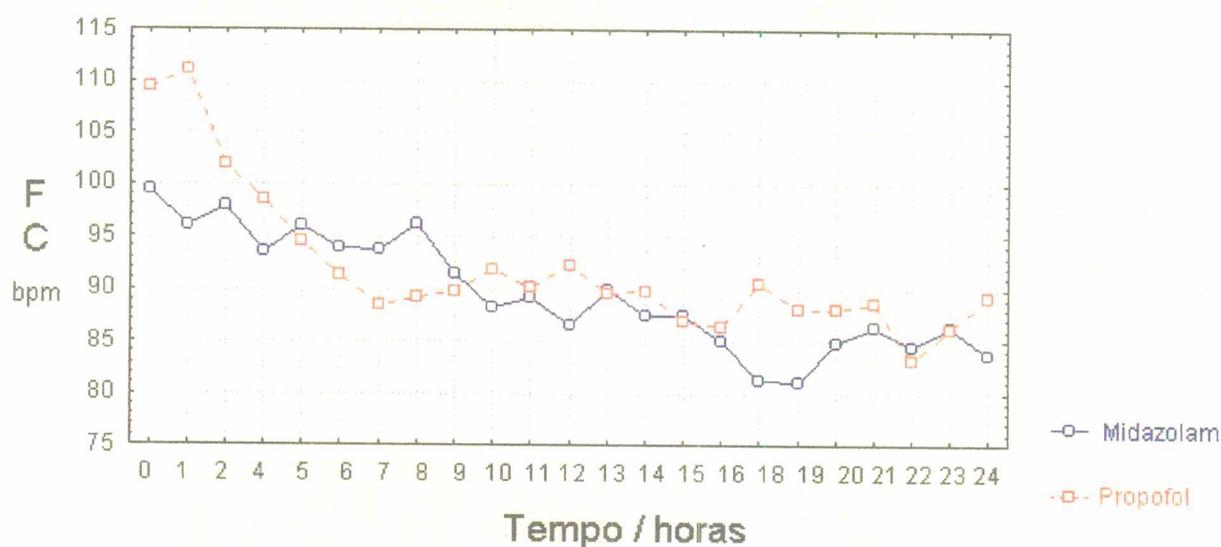
Para a avaliação da PAM foi realizado o teste MANOVA, depois de verificada a homogeneidade das variâncias através do teste de Levene. Foram retiradas as anotações dos horários 8, 12, 13 e 15 por não atenderem os critérios de homogeneidade. Na análise intergrupos, considerando-se droga-tempo, foi verificada uma diferença estatisticamente significativa (Figura 2), não sendo possível identificar os pontos de diferença pelo teste de Tukey. Observa-se contudo na mesma Figura, uma tendência à maior diferença entre o ponto zero e a primeira hora em relação ao propofol e, a partir da 7ª hora, uma tendência ao distanciamento entre as curvas das duas drogas.



* MANOVA $p < 0.05$

Figura 2 – Pressão arterial média.

Para a avaliação da FC foi também utilizado o teste MANOVA. Após a realização do teste de Levene, foram retirados da amostra os resultados dos horários 3 e 17 por não atenderem os critérios de homogeneidade. Pode-se constatar na Figura 3 que, com o passar do tempo, houve uma queda significativa da frequência cardíaca, após a utilização de ambas as drogas estudadas ($p < 0.001$). Contudo, na análise intergrupos não houve diferença significativa. Deve ser sublinhado que os pacientes do grupo B apresentavam uma FC inicial mais elevada e tiveram uma queda mais expressiva desse parâmetro, nas primeiras 6 horas, do que os do grupo A.



* $p < 0.001$

Figura 3 - Frequência cardíaca.

Não houve diferença significativa no que concerne aos parâmetros respiratórios dos grupos estudados (MANOVA $p > 0.05$). Na Figura 4 observa-se, em ambos os grupos, que houve uma tendência à necessidade de menores frações inspiradas de O₂ para a manutenção de uma saturação de O₂ maior que 90%.

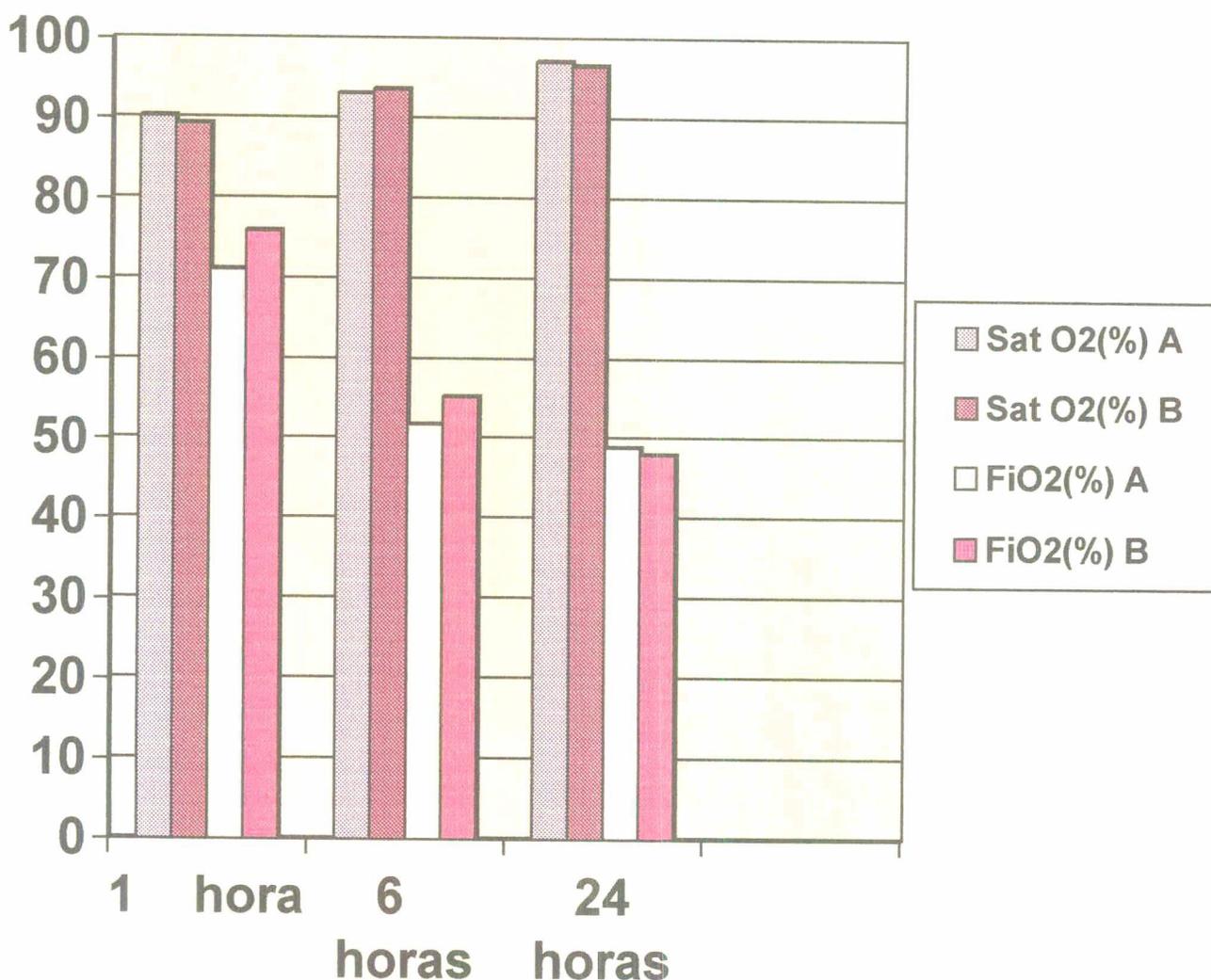
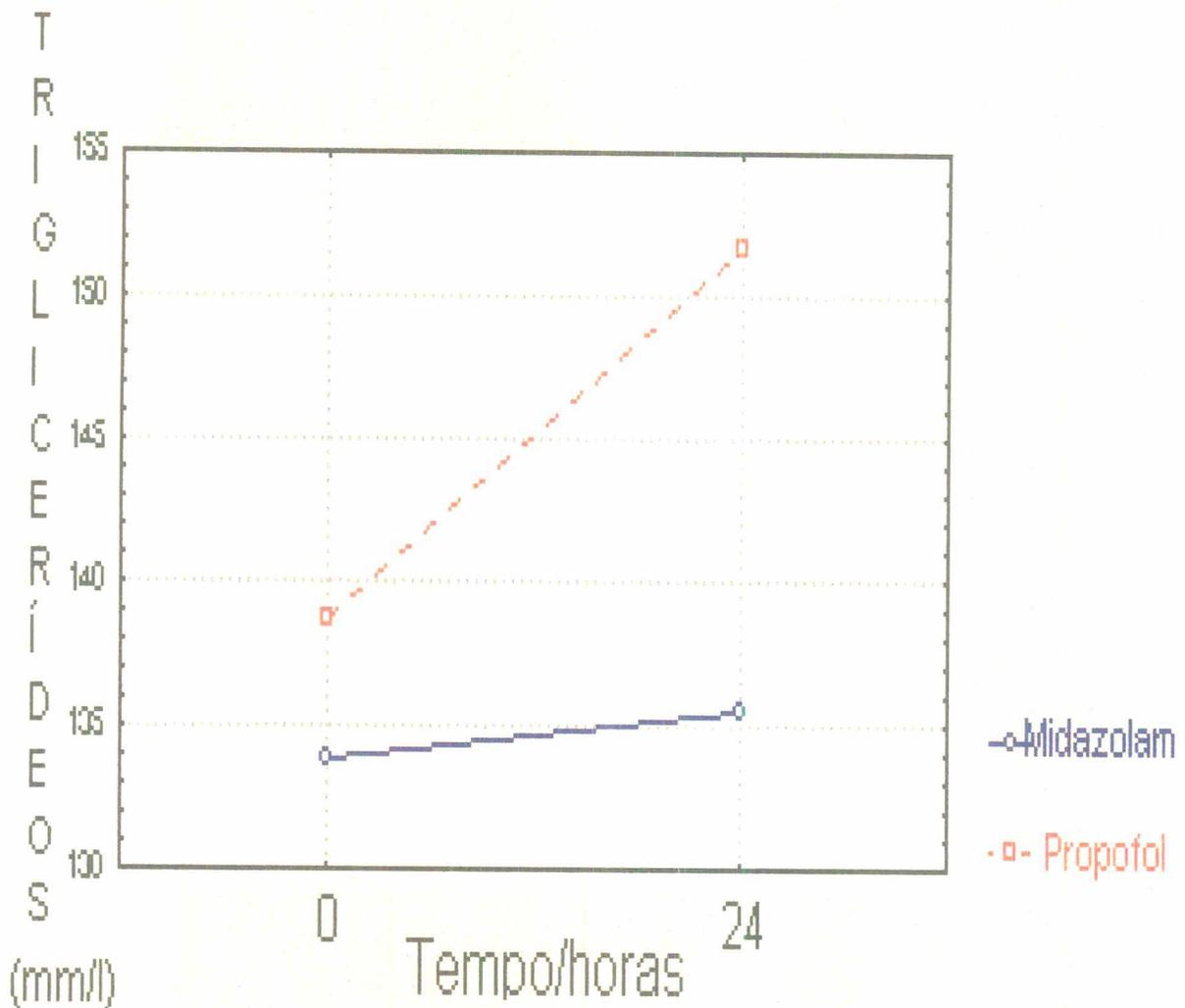


Figura 4— Fração inspirada e saturação de O₂.

Os níveis séricos de triglicerídeos tenderam a aumentar nos pacientes que utilizaram o propofol (Figura 5). Contudo, esse aumento não alcançou significância estatística.



*Teste MANOVA (NS)

Figura 5– Níveis séricos de triglicerídeos.

Os níveis séricos de cortisol diminuíram nos dois grupos avaliados, com maior expressividade no grupo que recebeu o propofol (Figura 6). A análise estatística (MANOVA) não revelou diferença significativa ($p > 0.05$).

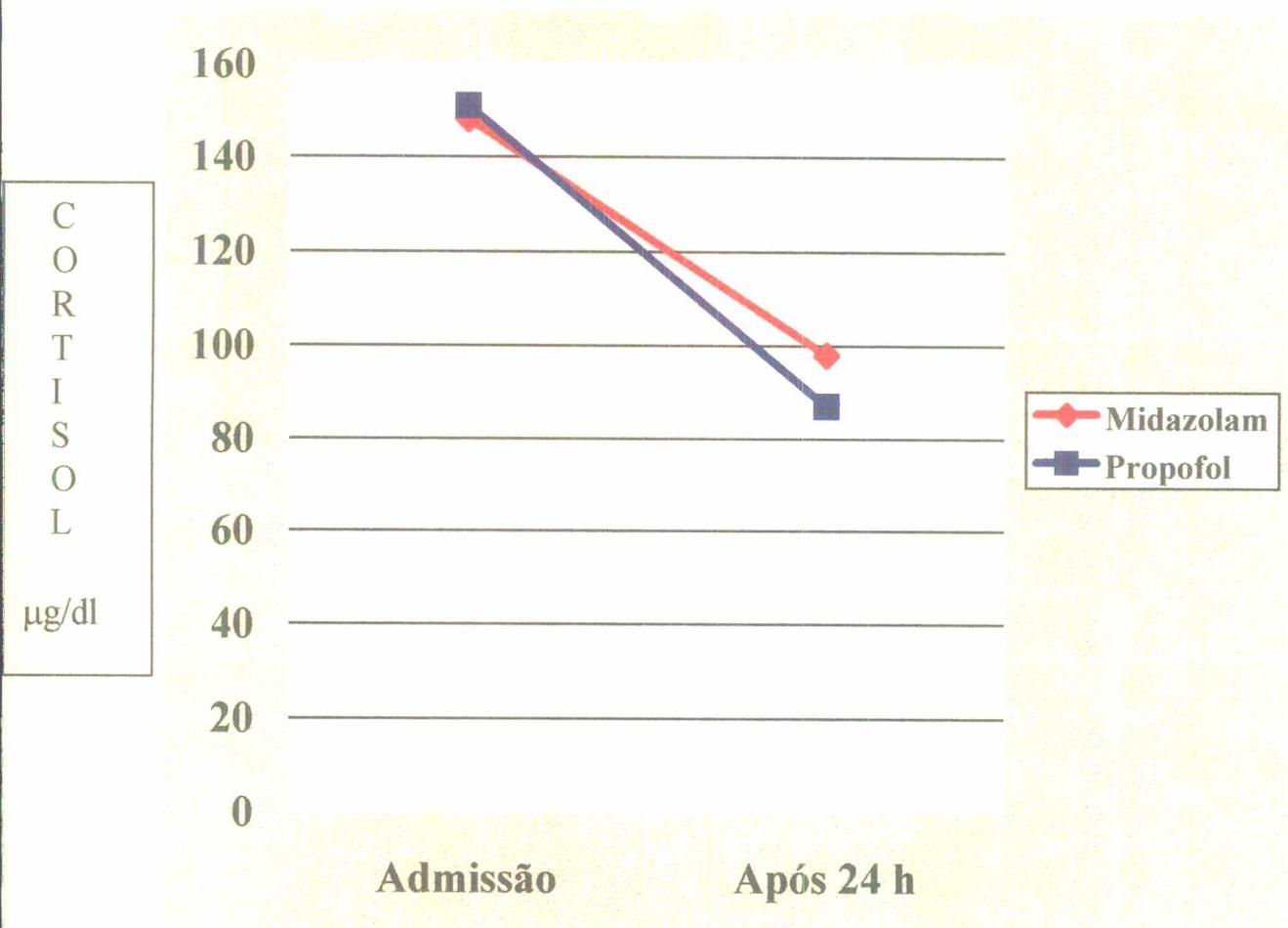
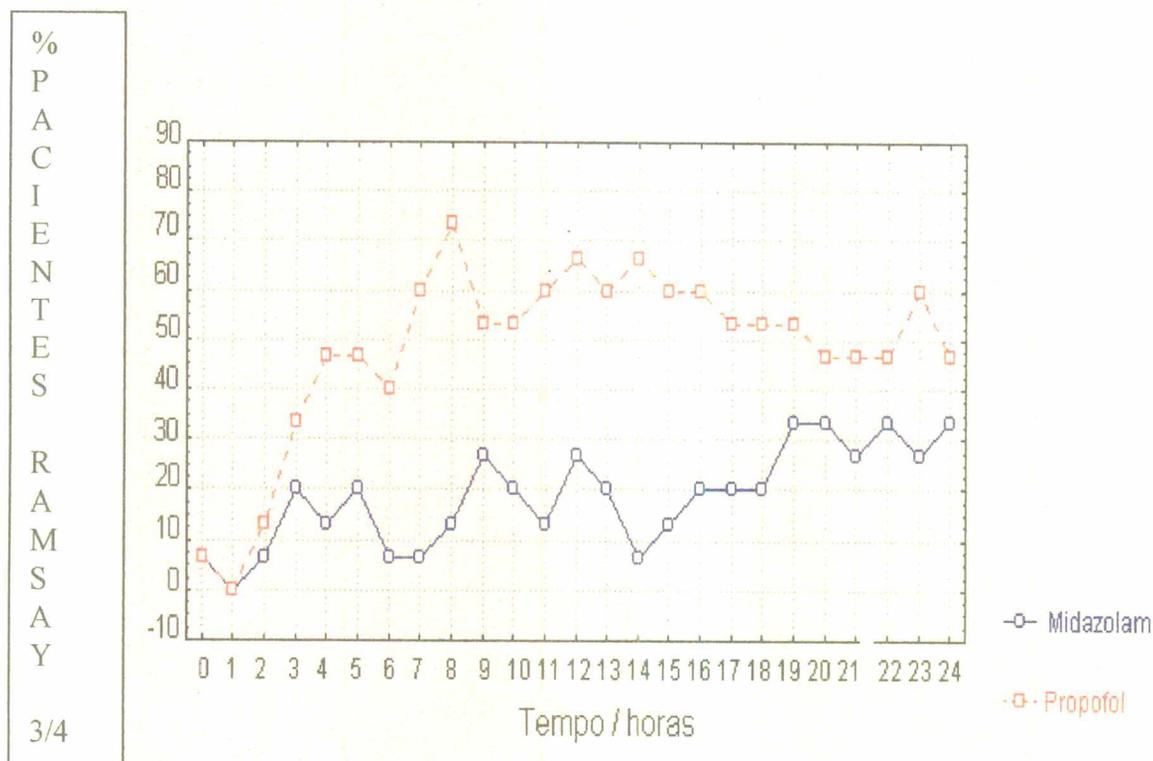


Figura 6– Níveis séricos de cortisol.

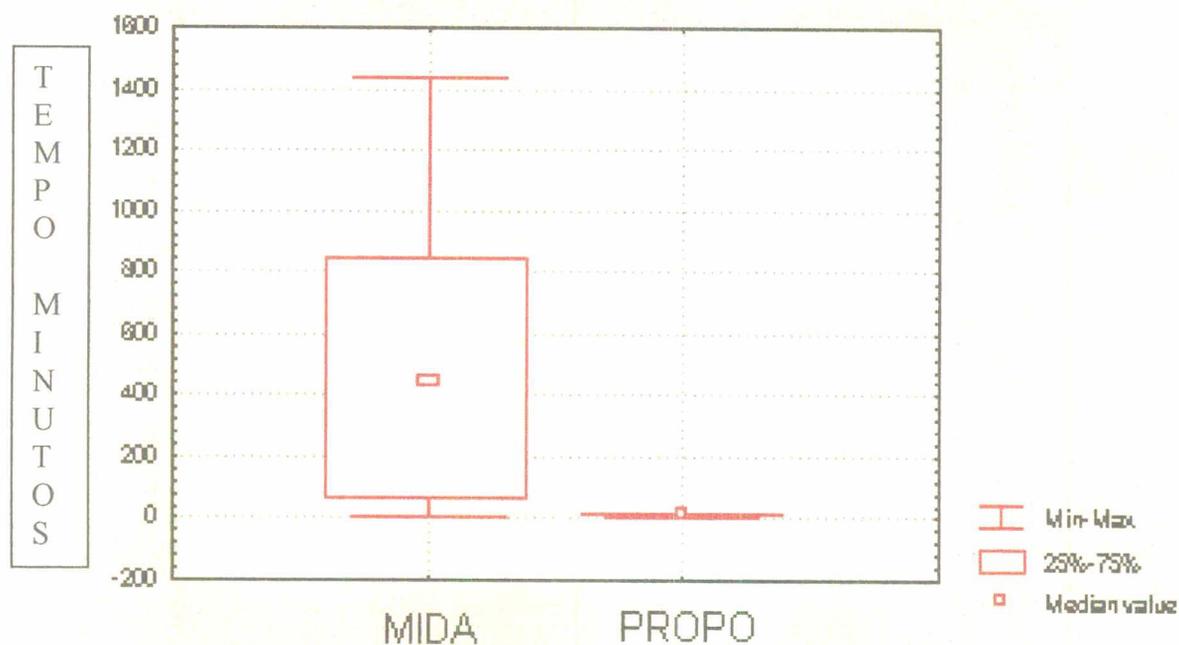
Observa-se na Figura 8 que os pacientes do grupo B permaneceram com um nível de sedação ideal por um período de tempo maior do que os pacientes do grupo A ($p < 0.01$).



* Teste MANOVA ($p < 0.006$)

Figura 7 – Percentagem do tempo em que os pacientes permaneceram com os níveis 3 ou 4 da escala de Ramsay.

O tempo de despertar, após a suspensão da droga, foi significativamente menor para os pacientes que foram medicados com o propofol (Figura 8). O tempo médio de despertar dos pacientes do grupo A foi de 463 min \pm 469 com abrangência de 3 a 1440min e o dos pacientes do grupo B foi de 8.21 min \pm 7.2 com abrangência de 0 a 20 min.



*Teste t ($p = 0.001$)

Figura 8 – Tempo de despertar.

A avaliação da qualidade da sedação e da qualidade do despertar pode ser observada nas figuras 9 e 10. Os pacientes do grupo B apresentaram uma maior frequência do escore adequado para a sedação na escala de Ramsay, e o despertar desses pacientes foi mais tranquilo e significativamente mais rápido do que o despertar dos pacientes do grupo A. Um paciente do grupo B teve a avaliação no seu despertar prejudicada por ter sido acometido de um acidente vascular cerebral, ao término do estudo.

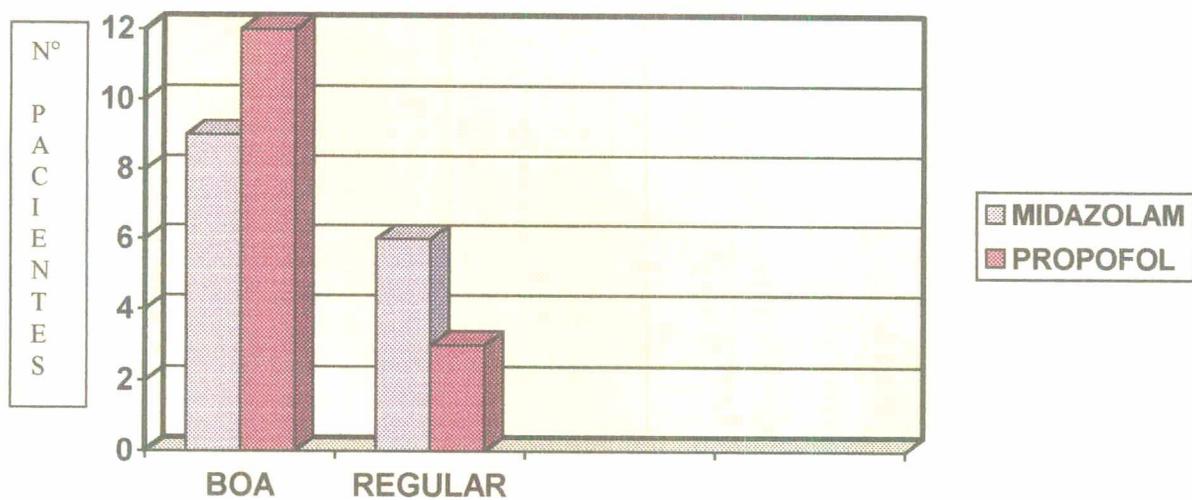


Figura 9 – Qualidade da sedação.

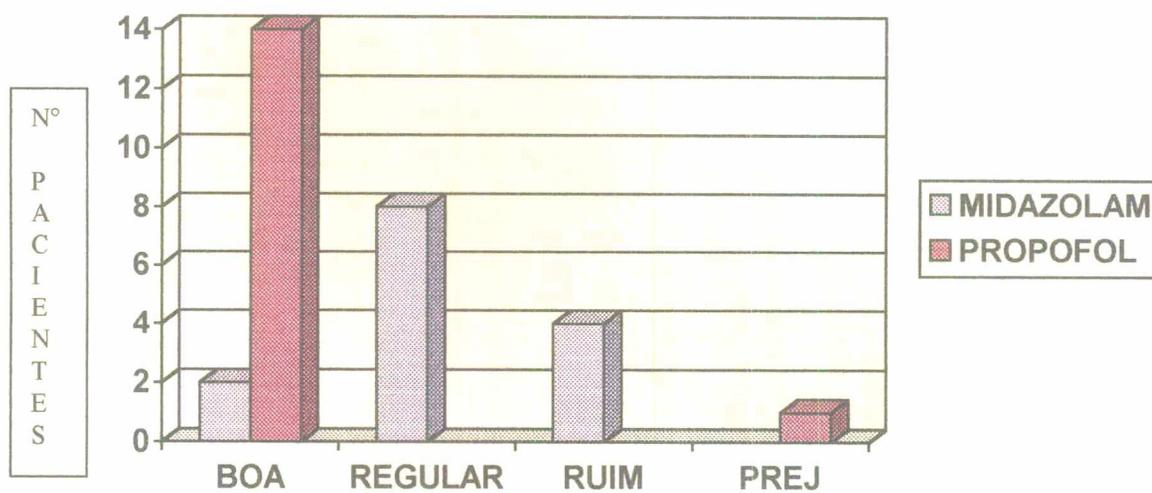


Figura 10 – Qualidade do despertar.

As doses médias de ataque e de manutenção estão relacionadas na Tabela 7.

Tabela 7 – Dose média utilizada, de ataque e de manutenção, dos fármacos estudados.

DOSE	MIDAZOLAM	PROPOFOL
ATAQUE		
MÉDIA	0.21 mg/kg	1.26 mg/kg
DESVIO PADRÃO	0.14	0.5
MANUTENÇÃO		
MÉDIA	0.079 mg/kg/h	1.49mg/kg/h
DESVIO PADRÃO	0.094	1.2

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Nas UTIs, pode-se reverter a falência de múltiplos órgãos aplicando sistemas sofisticados de apoio à vida. Essas unidades, no entanto, são ambientes impessoais e estressantes (Weissman 1990).

Assim sendo, o papel da sedação no tratamento dos pacientes criticamente enfermos está adquirindo cada vez maior importância por diminuir a morbimortalidade, o tempo de internação na UTI e, conseqüentemente, o custo econômico (Chamorro e cols. 1994).

Bion e Ledinghan (1987) analisaram a resposta de 187 questionários enviados para as UTIs gerais na Inglaterra visando identificar as drogas utilizadas na sedação dos pacientes criticamente enfermos. Concluíram que os opióides e os benzodiazepínicos eram utilizados em 60% dos casos. Hansen-Flashen e cols. (1991) realizaram um estudo envolvendo 164 UTIs e identificaram que 18 fármacos diferentes eram utilizados para a sedação dos pacientes nessas unidades. A falta de uma droga que atendessem satisfatoriamente a essa finalidade, e o papel secundário a que estava relegada a sedação no tratamento de pacientes em estado crítico poderiam ser uma explicação para os resultados obtidos pelos autores acima citados.

Novos fármacos, surgidos nos últimos anos, apresentam um perfil farmacológico mais adequado à utilização em UTI (Chamorro e cols.1994).

Dentre eles destacam-se o propofol e o midazolam. O emprego do propofol tem sido proposto, por alguns autores, como o fármaco de eleição para sedação a curto prazo (≤ 24 h) (Chamorro e cols. 1994; Shapiro e cols. 1995). O midazolam (Chamorro e cols. 1994) ou o lorazepam (Cernaianu e cols. 1996) podem ser as drogas de escolha utilizadas para sedação prolongada.

O consenso norte-americano para sedação e analgesia do paciente grave recomenda a utilização do propofol ou do midazolam para a sedação a curto prazo e do lorazepam para a sedação a longo prazo (Shapiro e cols. 1995). Segundo o consenso brasileiro “ para ansiólise recomenda-se o midazolam. Entre os tranquilizantes disponíveis para administração parenteral no Brasil, o diazepam é ainda o agente mais comumente utilizado em sedação de longa duração” (Amaral e cols. 1996). Nesse mesmo consenso encontra-se a afirmação de que “as características farmacodinâmicas e o atraente perfil farmacocinético fazem do propofol opção justificada na sedação em terapia intensiva, não existindo contudo no país, experiência clínica suficiente para permitir sua indicação a nível consensual”.

Por esse motivo foi decidido avaliar a segurança e a eficácia do propofol comparada à do midazolam para a sedação, a curto prazo, de pacientes sob ventilação mecânica, através de um estudo prospectivo, controlado e randomizado. Não foi possível programar um estudo duplo cego por

dificuldades práticas, já que o propofol tem uma forma farmacêutica completamente diferente da do midazolam e é facilmente identificável. O grupo A foi considerado o grupo controle, já que existe uma expressiva experiência com a utilização do midazolam para a sedação em UTI. Nos dois grupos estudados foi administrada, concomitante com a droga sedativa, uma infusão de fentanil, na dose de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Deve ser sublinhado que, no estudo piloto, havia sido constatado que a infusão desse fármaco, como droga única, na dose de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, não promovia sedação adequada.

É válido relembrar que os opióides são utilizados freqüentemente para analgesia de pacientes graves (Aitkenhead 1989; Bion e Ledinghan 1987; Berger e Waldhorn 1995). Em pacientes submetidos à ventilação mecânica, a ação antitussígena dessas drogas pode aumentar a sua tolerância ao tubo endotraqueal (Aitkenhead 1989). Tanto o consenso americano quanto o brasileiro para sedação e analgesia do paciente grave preconizam a utilização da morfina para a analgesia de pacientes com estabilidade hemodinâmica e do fentanil para aqueles com instabilidade hemodinâmica (Shapiro e cols. 1995; Amaral e cols. 1996). A escolha do fentanil, como droga analgésica, é portanto justificada, não só porque foram incluídos, no estudo, pacientes instáveis hemodinamicamente, como também porque essa droga é utilizada rotineiramente no serviço onde este estudo clínico foi realizado.

Foi preferida a administração contínua dos fármacos sedativos e analgésicos para acompanhar uma tendência crescente e justificável em UTI, já que a administração *in bolus* pode alternar picos de sedação e de analgesia excessivos com momentos de sedação e de analgesia inadequadas (Aitkenhead 1989; Berger e Waldhorn, 1995).

Os dois grupos estudados neste trabalho foram considerados homogêneos quanto às características demográficas, ao índice prognóstico APACHE II e à mortalidade.

O escore médio do APACHE II, considerando ambos os grupos, foi de 20.73 ± 5.1 e, como pode ser visto na tabela 3, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Esse escore foi semelhante ao referido por Kress e cols. (1996) e por Barrientos e cols. (1997) e mais elevado do que o referido por Aitkenhead e cols. (1989). A mortalidade, de ambos os grupos, dentro da UTI, foi de 26.6% e na unidade de enfermagem foi de 20%, totalizando 46.6% durante a internação hospitalar. No estudo de Barrientos e cols. (1997) o escore médio do APACHE II foi 21.4 sendo registrada uma mortalidade de 27.8%, portanto menor do que a registrada neste estudo. Contudo, os autores não relatam se esse registro abrange o tempo total de internação hospitalar ou apenas a mortalidade ocorrida na UTI. No estudo de

Kress e cols. (1996) o escore médio do APACHE II foi 19.96 e a mortalidade total foi 41%, resultados muito similares aos encontrados neste estudo.

O índice de mortalidade calculado foi 31.9%, portanto inferior à mortalidade global registrada neste trabalho. Merece ser ressaltado, no entanto, que 20% dos pacientes vieram a óbito após a alta da UTI e que esses pacientes apresentavam doença crônica associada, o que piora o prognóstico. Um outro fator a ser levado em consideração é que esse grupo de pacientes apresentava insuficiência respiratória e necessitava de ventilação mecânica prolongada, fato esse que também piora o prognóstico (Knaus e cols. 1985).

A SMR encontrada neste trabalho foi de 1.53. Em um estudo sobre a validação do sistema APACHE II na UTI do HU da UFSC o escore médio encontrado para os pacientes não cirúrgicos foi de 17.35 com um índice APACHE II médio de 26.56 e com uma SMR de 1.08 (Cereta 1997). Já Bastos e cols. (1992), avaliando 1781 pacientes de 10 hospitais brasileiros, encontraram uma SMR de 1.66. Pode-se constatar que a SMR encontrada neste trabalho foi maior que a observada no HU/UFSC e menor que a relatada no estudo brasileiro. Deve ser ressaltado que os pacientes deste estudo pertenciam a um grupo selecionado de enfermos o que pode diminuir a sensibilidade do índice APACHE II (Knaus e cols. 1985).

De qualquer forma, embora tenha havido neste estudo uma alta mortalidade, o emprego do propofol não pode ser considerado um fator contribuinte já que o número de óbitos foi igual nos dois grupos estudados. Por outro lado, a avaliação dos dados laboratoriais e dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios não permite imputar ao propofol ou ao midazolam qualquer responsabilidade pela elevada taxa de mortalidade.

Nos dois grupos estudados os pacientes apresentavam, na admissão ao estudo, um aumento do número de leucócitos e uma elevação dos níveis sanguíneos de glicose e de cortisol. A glicemia e a taxa de cortisol tendeu a baixar ao cabo de 24 horas, enquanto o número de leucócitos apresentou uma discreta elevação no grupo A (Tabela 6). Como os exames iniciais foram colhidos na admissão do paciente na UTI os seus níveis não podem ser imputados ao ambiente dessa unidade e nem aos sedativos empregados, e sim à doença de base. Segundo Weissman (1990), a agressão ao organismo leva a respostas orgânicas metabólicas, hormonais e hemodinâmicas. Essas respostas são caracterizadas por hipermetabolismo, alterações da homeostasia protéica, do metabolismo dos carboidratos, retenção de sódio e de água e aumento da lipólise. O aumento do glucagon, das catecolaminas e do cortisol geram um balanço negativo de nitrogênio e de potássio, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, resistência à insulina, retenção de sódio e leucocitose. Ressalta-se que os pacientes estudados apresentavam insuficiência respiratória

que é uma causa relevante de estresse. Outro dado a ser considerado é que todos os pacientes estudados apresentavam um processo inflamatório, associado ou não a um quadro infeccioso, o que contribuía para a ocorrência da leucocitose.

O propofol é formulado em uma emulsão lipídica, o que pode ser um fator contribuinte para a elevação dos níveis séricos de gorduras, particularmente de triglicerídeos. Contudo, tem sido demonstrado que esse fato é mais preocupante após a utilização prolongada desse fármaco (>3 dias). Infusões de propofol por um tempo superior a 7 dias podem causar elevação de 3 a 4 vezes nos níveis séricos de triglicerídeos (Fulton e Sorkin 1995). Boyles e cols. (1990) avaliaram 22 pacientes submetidos à ventilação mecânica sedados com propofol, na dose de 0.6 a 13.8 mg/kg/h, por um período de 12 a 336 horas, e observaram um aumento importante nos níveis de triglicerídeos cada vez que era utilizada uma dose maior de 6 mg/kg/h, por um período maior do que 6 dias. Neste estudo houve uma tendência ao aumento dos níveis de triglicerídeos nos pacientes que utilizaram propofol, embora sem significância estatística. Vale lembrar, no entanto, que esse fármaco foi utilizado por um curto período de tempo (24 horas) e que a dose média utilizada foi de 1.49 mg/kg/h.

No presente trabalho foi encontrada uma diminuição dos níveis de cortisol, em ambos os grupos, embora esses níveis tenham permanecido acima do normal durante todo o tempo de observação. Essa diminuição foi maior nos

pacientes do grupo B, não havendo, entretanto, diferença estatisticamente significativa, quando esses resultados foram comparados aos dos pacientes do grupo A. Numa excelente revisão, Fulton e Sorkin (1995) consideram que a diminuição dos níveis de cortisol plasmático assinalados em alguns trabalhos, tanto em anestesia quanto em UTI, podem estar associados à diminuição do estresse, já que os pacientes estudados apresentavam uma resposta adequada à corticotrofina. Essa pode ser a explicação para os resultados obtidos neste estudo.

Foi também observada, em ambos os grupos, uma hipoalbuminemia com tendência a se acentuar após 24 horas, o que pode ter ocorrido pela hemodiluição decorrente da reposição de volume à que os pacientes foram submetidos nesse período. Os demais exames não apresentaram alterações.

Os pacientes do grupo B apresentaram uma queda mais expressiva da PAM após a dose de ataque do propofol, com tendência à recuperação dentro da primeira hora (Figura 2). Pode-se inferir que os pacientes em questão estavam hipovolêmicos, já que o propofol foi administrado na admissão do paciente na UTI, quando a reposição de volume ainda não havia sido alcançada. Entretanto, os pacientes que receberam midazolam estavam em uma situação clínica semelhante e apresentaram menor incidência de hipotensão. Comparando-se a evolução da PAM pode ser constatado que no grupo A esse parâmetro se

normalizou ao cabo da décima hora permanecendo entre 85 e 95mmHg, enquanto no grupo B a PAM se manteve entre 75 e 80 e, portanto, nos limites inferiores da faixa de normalidade (Figura 2). Deve ser ressaltado que nenhum efeito adverso conseqüente a esse fato foi registrado. Contudo, esses achados permitem aceitar que o midazolam propicia uma maior estabilidade circulatória. No estudo de Ronan e cols. (1995) os resultados da PAM, obtidos nas primeiras horas, foram semelhantes aos obtidos neste trabalho. Posteriormente, no entanto, as PAMs, tanto do grupo propofol quanto do grupo midazolam, se estabilizaram em níveis similares, em torno de 90 mmHg. Chamorro e cols. (1996) constataram uma queda das pressões sistólica e diastólica tanto nos pacientes aos quais foi administrado o midazolam quanto naqueles aos quais foi administrado o propofol. Contudo, os resultados apresentados por Aitkenhead e cols. (1989) são discordantes, já que esses autores não constataram alterações significantes nos níveis tensionais dos pacientes aos quais esses fármacos foram administrados.

No que diz respeito à FC, foi observada no grupo A uma queda gradual e no grupo B uma queda abrupta inicial seguida de estabilização. Merece ser lembrado que essa queda foi significativa para ambos os grupos, embora não tenha havido significância estatística na comparação intergrupos (Figura 3). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Chamorro e cols. (1996). Contudo, os estudos de Aitkenhead e cols. (1989) e de Ronan e

cols. (1995) somente detectaram uma queda significativa da FC após a utilização do propofol. Sabe-se que essa droga promove um reajuste dos mecanismos reguladores dos barorreflexos, o que justifica a queda da FC secundária à sua administração e, portanto, pode explicar os resultados observados nos pacientes do grupo B. O controle, embora parcial, do estresse físico ao qual o paciente estava submetido, pode ser uma explicação para a queda da FC nos pacientes do grupo A e uma possível justificativa adicional para essa queda nos do grupo B.

Tanto o midazolam quanto o propofol são drogas que causam depressão respiratória, o que não pode ser considerado uma desvantagem na fase inicial do tratamento de pacientes com insuficiência respiratória e que necessitam de ventilação mecânica. Alguns autores estudaram o efeito do propofol sobre a resistência das vias aéreas de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica sob ventilação mecânica, mostrando um efeito broncodilatador desse fármaco (Conti e cols. 1991; Pedersen 1992). Neste trabalho, não foi encontrada diferença significativa no que concerne ao resultado das gasometrias arteriais nos 2 grupos estudados. Por outro lado, em ambos os grupos, houve uma tendência a diminuir as frações inspiradas de O₂ necessárias para que fosse mantida uma saturação de O₂ superior a 90%, podendo-se deduzir que nenhum dos fármacos em estudo influiu negativamente na complacência pulmonar ou na resistência das vias aéreas. As pressões de pico e

de platô foram anotadas a cada 6 horas do estudo, mas, infelizmente, não foram avaliadas nos resultados porque os pacientes mantinham o “Drive” respiratório, o que prejudica tal avaliação.

Embora neste estudo não tenha sido analisado o efeito das drogas utilizadas para a sedação no transporte de O₂, Nimmo e cols. (1994) demonstraram que o propofol não exerce efeito negativo sobre esse parâmetro.

Excetuando a hipotensão arterial, nenhum efeito adverso digno de registro e que pudesse ser imputado ao propofol ou ao midazolam foi observado.

A eficácia das drogas em estudo foi avaliada em função da capacidade de as mesmas promoverem uma sedação adequada, sendo assim considerada a permanência dos pacientes nos níveis 2, 3 e 4 da escala de Ramsay (Burns e cols. 1992; Chamorro e cols. 1994).

Deve ser considerado que, quando profunda e prolongada, a sedação poderá trazer prejuízos ao paciente, tais como hipotensão, bradicardia, íleo, maior catabolismo protéico, imunossupressão, trombose venosa profunda e hepatotoxicidade. Pode também acarretar prolongamento do tempo de recuperação aumentando, conseqüentemente, o tempo de ventilação mecânica e o risco de infecção. Como um corolário, há um aumento do tempo de permanência na UTI. Todos esses fatores contribuem para um maior custo do tratamento (Burns e cols. 1992).

Neste ensaio os pacientes do grupo B, permaneceram entre os níveis 3 e 4 da escala de Ramsay por um período de tempo significativamente maior do que os pacientes do grupo A (Figura 7). Após a quarta hora do estudo os pacientes do grupo B permaneceram entre 40 e 75% do tempo dentro dessa faixa da escala de Ramsay, em contraposição, os do grupo A permaneceram apenas entre 10 e 30% do tempo nessa mesma faixa. Esses resultados são similares aos apontados na literatura revisada (Grounds e cols. 1987; Harris e cols. 1990; Snellen e cols. 1990; Carrasco e cols. 1993; Chamorro e cols. 1996; Barrientos e cols. 1997). Merece ser assinalado que 2 pacientes do grupo B permaneceram a maior parte do tempo de sedação no nível 2 da escala de Ramsay e, portanto, aptos a se comunicarem. Quando indagados se preferiam dormir eles respondiam negativamente. Em nenhum paciente do grupo A ocorreu fato semelhante. Aliás, após a quarta hora de sedação era sentida, pelo pessoal da enfermagem envolvido no estudo, uma maior facilidade de manuseio nos pacientes do grupo B, permitindo considerar que a qualidade da sedação era melhor nesse grupo de pacientes.

Os pacientes do grupo A apresentaram um tempo de despertar médio significativamente maior do que aqueles do grupo B (463min/8.21min, com abrangência de 3 a 1440 min e de 0 a 20 min, respectivamente) (Figura 8). No estudo de Shelly e cols. (1987) o tempo de despertar dos pacientes foi semelhante ao dos deste trabalho. Os autores avaliaram 6 pacientes que

apresentavam um escore médio de 19.7 do APACHE II e foram sedados com midazolam por um período de 10 a 369 horas. O tempo de despertar desses pacientes variou de 0 a 24 horas. Castillo e cols. (1995), que avaliaram 20 pacientes, com um escore médio de 10 do APACHE II, submetidos à ventilação mecânica e sedados com midazolam por um período médio de 136 horas, encontraram um tempo variável de recuperação entre 20 minutos a 4 horas e 30 minutos (média de 2 horas), portanto menor que o encontrado neste trabalho. Deve ser levada em conta, no entanto, a diferença do escore médio do APACHE II entre o do trabalho de Castillo e cols. (1995) e o do presente estudo. Vários outros autores confirmam que o tempo de despertar dos pacientes sedados com midazolam é significativamente mais alto do que o daqueles sedados com propofol (Snellen e cols.1990 ; Chamorro e cols. 1993; Carrasco e cols. 1993).

Neste estudo, o tempo de despertar dos pacientes do grupo B foi menor do que o encontrado nos trabalhos acima citados, enquanto o tempo de despertar dos pacientes do grupo A foi maior do que o encontrado por Snellen e cols. (1990) e por Chamorro e cols. (1993). Uma explicação provável dessa discordância é que foi possível manter a sedação muito superficial (níveis 2 e 3 da escala de Ramsay) em vários pacientes do grupo B.

Outro fato que deve ser considerado é que todos os pacientes receberam um opióide como adjuvante da sedação e que esses fármacos têm

efeito sinérgico com os benzodiazepínicos (Kress e col 1996; Murray e col, 1995). Quanto ao propofol, os estudos sobre a influência do fentanil na sua farmacocinética são conflitantes (Fulton e Sorkin, 1995). Dixon e cols. (1990) investigaram a possibilidade da interação entre essas duas drogas em 32 pacientes submetidos a cirurgias, e observaram que não houve modificação na farmacocinética do propofol e tampouco no tempo de recuperação desses pacientes.

Deve ser lembrado ainda que há estudos constatando um aumento do volume de distribuição do midazolam e uma redução do metabolismo dessa droga, em pacientes graves, com conseqüente prolongamento do $T_{1/2\beta}$ (Byatt e cols. 1984; Shelly e cols. 1987).

Pacientes sedados com propofol e submetidos à ventilação prolongada apresentaram um tempo de desmame significativamente menor quando comparados a pacientes sedados com midazolam (Aitkenhead e cols. 1989; Carrasco e cols. 1993; Barrientos e col, 1997). Neste trabalho não foi avaliado o tempo de desmame, já que a droga estudada era suspensa após 24 horas de sua utilização e, nesse período, nenhum dos pacientes incluídos nos dois grupos tinha condição de ser retirado do ventilador, e, por conseqüência, a sedação tinha continuidade com a administração de outras drogas.

No presente estudo, a qualidade do despertar nos pacientes do grupo B foi considerada melhor do que nos pacientes do grupo A. Os primeiros permaneciam mais despertos e tranquilos e apresentavam um menor grau de agitação psicomotora quando a droga era suspensa. Ronan e cols. (1995) relataram resultados semelhantes mostrando que o grupo de pacientes sedados com o propofol apresentou um despertar mais tranquilo nos primeiros 30 minutos do período pós-sedação.

Tanto a qualidade da sedação quanto a qualidade do despertar foram observações realizadas pelo pessoal da enfermagem e pelo médico pesquisador na hora do término do estudo. O fato de a droga administrada não ter sido ocultada do pessoal de enfermagem, responsável pela avaliação, poderia gerar um erro. Entretanto, no estudo de Kress e cols. (1996) a comparação entre observadores que desconheciam qual a medicação que havia sido utilizada com aqueles que tinham conhecimento da droga, para a avaliação do tempo de despertar, apresentou uma excelente correlação.

As doses médias de ataque foram de 0.21 ± 0.14 mg/kg e de 1.26 ± 0.5 para os grupos A e B, respectivamente. Para a manutenção foram administradas 0.079 ± 0.094 mg/kg/h de midazolam nos pacientes do grupo A e 1.49 ± 1.2 mg/kg/h de propofol nos pacientes do grupo B. Essas doses de manutenção foram discretamente menores do que as empregadas por outros autores em

estudos similares ao presente trabalho (Aitkenhead e cols. 1989; Carrasco e cols. 1993; Chamorro e cols. 1996; Barrientos e cols. 1997), o que pode ser explicado pelo uso concomitante do fentanil, já que nos trabalhos anteriormente citados a analgesia foi realizada com morfina intermitente, e, quando esse fármaco era utilizado em infusão contínua, as doses equipotentes às do fentanil eram bem menores do que a utilizada neste estudo.

Embora a sedação seja indispensável nos pacientes sob ventilação mecânica, deve-se optar, sempre que possível, pelo emprego de drogas que permitam alterar rapidamente o nível da sedação e cujo perfil farmacológico, além de oferecer segurança, assegure um rápido despertar.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- I. Tanto o propofol quanto o midazolam oferecem segurança e eficácia para a sedação a curto prazo (≤ 24 horas) de pacientes submetidos à ventilação mecânica.
- II. O propofol promove uma hipotensão significativamente maior que o midazolam, e, por isso, embora em relação a todos os outros parâmetros ofereça uma segurança similar à do midazolam, essa última droga deve ser a preferida em pacientes hemodinamicamente instáveis.
- III. O propofol permite manter o paciente tranqüilo em um nível de sedação mais superficial (escala de Ramsay 3-4) e assegura um despertar significativamente mais rápido e de melhor qualidade, podendo ser dito, em consequência, que é mais eficaz do que o midazolam.

8. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

- ACHAR MN e ACHAR KN. 1993. Efficacy of ketamine infusion in refractory asthma complicated by acute myocardial infarction. *Anaesth and Intensive Care* 21:115-6.
- AITKENHEAD AR, WILLATTS SM, PARK GR, COLLINS CH, LEDINGHAM IMCA, PEPPERMAN ML; "et al." 1989. Comparison of Propofol and Midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 23: 704-9.
- AITKENHEAD AR. 1989. Analgesia and sedation in intensive care. *Br J Anaesth* 63: 196-206.
- AKSNES J, ABERT T, FOERSTER A, HOVIG T, SCHMIDT H, NORDSTRAND K. 1994. Development of granulomas and vascular fibrocellular proliferation en the lungs of pigs receiving long-term lipid-based parenteral nutrition. *APIMS* 102: 623-32.
- AL-MUHANDIS WM, LAURETTI GR, PLEUVRY BJ. 1991. Modification by drugs used in anaesthesia of CNS stimulation induced in mice by laudanoseine and strychnine. *Br J Anaesth* 67: 608-13.
- AMARAL JL, RÉA NETO A, CONCEIÇÃO NA, ROSENFELD KG, FERNANDES CG, DAVID CM; "et al." 1996. Consenso Brasileiro sobre analgesia, sedação e bloqueio neuromuscular em terapia intensiva. AMIB.

- AMREIN R e HETZEL W. 1991. Farmacologia das drogas de uso freqüente em UTI: Midazolam e Flumazenil. *Medicina Intensiva* 17 (suppl 1-10).
- AUWERA VD, VERBORGH C, LOEF B. 1990. Cardiovascular collapse after continuous infusion of propofol in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 41: 13-6.
- AVRAMOV MN e WHITE PF. 1995. Methods for monitoring the level of sedation. *Crit Care Clin* 11: 803-26.
- BACON RC e RAZIS PA. 1994. The effect of propofol sedation in pregnancy on neonatal condition. *Anaesthesia* 49: 1058-60.
- BANSINATH M, SHUKLA VK, TURNDORF H. 1995. Propofol modulates the effects of chemoconvulsants acting at GABAergic, glycinergic, and glutamate receptor subtypes. *Anesthesiology* 83: 809-15.
- BASTOS PG, SUN W, KANUS W, SIRIO CA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE. 1992. Application of APACHE scoring system in Brazilian (Br) ICUs. *Crit Care Med* 20 (suppl 76).
- BARR J. e DONNER A. 1995. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 11: 827-47.
- BARRIENTOS-VEJA R, SÁNCHEZ-SORIA MM, MORALES-GARCIA C, ROBAS-GOMÉS A, CUENA-BOY R, AYENSA-RINCON A. 1997.

Prolonged sedation of critically ill patients with Midazolam or Propofol: Impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 25: 33-40.

BEAUVOIR C, CHARDON P, D'ATHIS F, MATHIEU-DAUDÉ, CAILAR J. 1992. Sédation avec propofol et fentanyl en soins intensifs. *Ann Fr Anesth Réanim* 11: 27-34.

BENNETT SN, MCNEIL MM, BLAND LA, ARDUINO MJ, VILLARINO ME, PERROTTA DM; "et al." 1995. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, Propofol. *N Engl J Med* 333: 147-54.

BERGER I e WALDHORN RE. 1995. Analgesia, sedation and paralysis in the Intensive Care Unit. *American Family Physician* 51: 166-72.

BEYER R e SEYDE WC. 1991. Long-Term sedation (24h) in the intensive care unit: A comparasion of Propofol and Midazolam. *J Drug Devel* 4 (Suppl 3): 67-8.

BILBAULT P, BOISSON-BERTRAND D, DUVIVIER C, PESLIN R, LAXENAIRE MC. 1991. Influence de l'association propofol-alfentanil sur les résistances bronchiques du sujet asthmatique. *Ann Fr Anesth Réanim* 10: 264-8.

BION JF, CHOW B, BOWDEN MI. 1991. Aims and methods of assessment of sedation in Intensive Care. *J Drug Devel* 4 (Suppl. 3): 19-25.

- BION JF e LEDINGHAN IMCA. 1987. Sedation in intensive care – a postal survey. *Intensive Care Med* 13: 215-6.
- BIRD TM, EDBROOKE DL, NEWBY DM, HEBRON BS. 1984. Intravenous sedation for the intubated and spontaneously breathing patient in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 28: 640-3.
- BOER F, ROS P, BOVILL JG, VAN BRUMMELEN PV, VAN DER KROGT J. 1990. Effect of propofol on peripheral vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 65: 184-9.
- BOER F, BOVILL JG, ROS P, VANOMMEN H. 1991. Effect of thiopentone, etomidate and propofol on systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 67: 69-72.
- BÖHRER H, FLEISCHER F, WERNING P. 1990. Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. *Anaesthesia* 45: 18-21.
- BORGEAT A, WILDER-SMITH OHG, JALLON P, SUTER PM. 1994. Propofol in the management of refractory status epilepticus: a case report. *Intensive Care Med* 20:148-9.
- BOVILL JG. 1991. Opioid anaesthesia. In: Kay B, editor. *Total intravenous anaesthesia*. 21^aed. Amsterdam: Elsevier. p81-102.
- BOVILL JG. 1987. Which potent opioid? Important criteria for selection. *Drugs* 33: 520-30.

- BOYLE WA, SHEAR JM, WHITE PF, SCHULLER D. 1990. Tolerance and hyperlipemia during long-term sedation with propofol. *Anesthesiology* 73:A244.
- BOWDLE TA e NELSON WL. 1994. Clinical pharmacology of partial agonist, mixed agonist-antagonist, and antagonist opioids. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED, editores. *The pharmacologic basis of Anesthesiology*. New York: Churchill Livingstone. p 121-48.
- BREHENY FX e BAO BC. 1992. Reversal of midazolam sedation with flumazenil. *Crit Care Med* 20: 736-9.
- BURNS AM, SHELLY MP, PARK GR. 1992. The use of sedative agents in critically ill patients. *Drugs* 43: 507-15.
- BYATT CM, LEWIS LD, DAWLING S, COCHRANE GM. 1984. Accumulation of midazolam dosage in patients receiving mechanical ventilation in an intensive care unit. *Br Med J* 289: 799-800.
- CAMPOS AH, MEDEIROS YS, CALIXTO JB, DUARTE DF. 1990. Efeito do propofol na nusculatura cardíaca e na musculatura lisa vascular e não vascular "in vitro". *Rev Bras Anest* 40: CBA 96.
- CARRASCO MS, SEGURA D, MARENCO ML, MARTIN ML. 1991. Propofol. Un agente anestésico intravenoso nuevo. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 38: 173-81.

- CARRASCO G, MOLINA R, COSTA J, SOLER J, CABRÉ L. 1993. Propofol vs Midazolam in short-, medium-, and long term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 103: 557-64.
- CASTILLO J, BISBE E, SIERRA P, ESCOLANO F, CASTAÑO J. 1995. Sedación prolongada com midazolam de pacientes en estado crítico sometidos a ventilación artificial. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 42: 303-5.
- CERETA FC. 1997. Validação do sistema APACHE II na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. [Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina] .Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. 41p.
- CERNAIANU AC, DELROSSI AJ, TEIMOURAZ VV, ROSS SE, CILLEY JH, GROSSO MA, BOYSEN PG.1996. Lorazepam and midazolam in the intensive care unit: A randomized, prospective, multicenter study of hemodynamics, oxygen transport, efficacy, and cost. *Crit Care Med* 24: 222-8.
- CHAMORRO C, ROMERA MA, ESTECHA MA, RUBIO JJ. 1994. Sedación en cuidados intensivos. Nuevos fármacos para nuevas tendencias. *Med Intensiva* 18: 164-72.
- CHAMORRO C, LATORRE F, MONTERO A, SÁNCHEZ-IZQUIERDO JA, JAREÑO A, MORENO JAS, GONZÁLES E, "et al." 1996. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 24: 932-9.

- CHAMORRO C, BORRALLO JM, LUNA RR, MELGAR JL, MOSQUERA JM. 1997. Alfa-2 agonists to smooth ineffective sedation in ICU patients [abstract]. In: The 7 th World Congress of Intensive & Critical Care Medicine; June 29-July 3; Ottawa. Canada: p. 183. Abstract 493.
- COCKSHOT ID. 1991. The pharmacokinetics of propofol in the ICU patient. *J Drug Devel* 4 (Suppl 3): 29-36.
- COHEN D, HORIUCHI K, KEMPER M, WEISSMAN C. 1996. Modulating effects of propofol on metabolic and cardiopulmonary responses to stressful intensive care unit procedures. *Crit Care Med* 24: 612-7.
- COHENDY R, LEFRANT JY, LARACINE M, REBIERE T, ELEDJAM JJ. 1992. Effect of fentanyl on ventilatory resistances during barbiturate general anaesthesia. *Br J Anaesth* 69: 595-8.
- CONTI G, DELL'UTRI D, VILARDI V, DEBLASI RA, PELAIA P, ANTONELLI M, "et al." 1993. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 37: 105-9.
- COOKDJ, CARTON EG, HOUSMANS PR. 1991. Mechanism of the positive inotropic effect of ketamine in isolated ferret ventricular papillary muscle. *Anesthesiology* 74: 880-8.
- COOPER G. 1991. Recovery from total intravenous anaesthesia. In: Kay B, editor. *Total Intravenous anaesthesia*. 21^a ed. Amsterdam: Elsevier p.175-86.

- CORREA-SALES C, RABIN BC, MAZE M. 1992. A hypnotic response to dextromedetomidine, an α_2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 76: 948-52.
- CRIPPEN DW. 1994. Tratamento farmacológico da insuficiência cerebral e do delírio. *Clínicas de Terapia Intensiva* 4: 741-73.
- CULLEN PM, TURTLE M, PRYS-ROBERTS C, WAY WL, DYE J. 1987. Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg* 66: 1115-20.
- DANDOY M, POISSON F, REYNAUD S. 1990. Collapsus cardiovasculaire après induction par propofol. *Cahiers d'Anesthésiologie* 38: 345-6.
- DE SARRO CB, ASCIOTI C, FRORO F, NISTICÓ G. 1987. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at α_1 e α_2 adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *Br J Pharmacol* 90: 675-85.
- DIXON J, ROBERTS FL, TACKLEY RM, LEWIS GTR, CONNELL H, PRYS-ROBERTS C. 1990. Study of the possible interaction between fentanyl and propofol using a computer-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 64: 142-7.
- DOLIN J, SMITH MB, MORRIS PJ. 1992. Does glycine antagonism underlie the excitatory effect of methohexitone and propofol? *Br J Anaesth* 68: 523-6.

- DUARTE DF, PEDERNEIRAS SG, VIEIRA MCS. 1990. Allergic reaction to midazolam: Case Report. *Braz J Anesthesiol Int Issue* 1: 37-9.
- DUARTE DF. 1994. Farmacocinética e farmacodinâmica dos anestésicos venosos. *Rev Bras Anest* 44: 35-42.
- EBERT TJ, MUZI M, BERENS R, GOFF D, KAMPINE JP. 1992. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 76: 725-33.
- EDBROOKE DL e NEWBY DM. 1982. Safer sedation for ventilated patients. A new application for etomidate. *Anaesthesia* 37: 765-71.
- EDDLESTON JM e SHELLY MP. 1991. The effect on serum lipid concentration of a prolonged infusion of propofol - hypertriglyceridaemia associated with propofol administration. *Int Care Med* 17: 424-6.
- EL-EBIARY M, TORRES A, RAMIREZ J, XAUBET A, RODRIGUEZ-ROISIN R. 1995. Lipid deposition during the long-term infusion of propofol. *Crit Care Med* 23: 1928-30.
- EVANS JM, BITHELL JF, VLACHONIKOLIC IG. 1987. Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. *Br J Anaesth* 59: 1346-55.
- EWART MC, YAU KW, MORGAN M. 1992. 2% propofol for sedation in the intensive care unit - A feasibility study. *Anaesthesia* 47: 146-8.

- FAIRFIELD JE, DRITSAS A, BEALE RJ. 1991. Haemodynamic effects of propofol : Induction with 2.5 mg Kg. *Br J Anaesth* 67: 618-20.
- FARRINGTON M, MCGINNES J, MATTHEWS I, PARK. 1994. Do infusions of midazolam and propofol pose an infection risk to critically ill patients? *Br J Anaesth* 72:415-7.
- FINCK AD e NGAI SH. 1982. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia *Anesthesiology* 56: 291-7.
- FRAGEN RJ, WEISS HW, MOLTENI A. 1987. The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: A comparative study with etomidate and thiopental. *Anesthesiology* 66: 839-42.
- FRAGEN RJ. 1988. Benzodiazepines and their antagonists. *Seminars in Anesthesia* 7: 137-42.
- FRAGEN RJ. 1987. Newer intravenous agents. *ASA. Refresher courses in Anesthesiology* 15: 29-38.
- FULTON B e SORKIN EM. 1995. Propofol (An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in Intensive Care sedation). *Drugs* 50: 636-57.
- GALE DW, GRISSOM TE, MIRENDA JV. 1993. Titration of intravenous anesthetics for cardioversion: A comparison of propofol, methohexital, and midazolam. *Crit Care Med* 21: 1509-13.

- GARCIA-PEDRAJAS F e MONEDERO P. 1992a. Las Benzodiazepinas en anestesiología . Mecanismo de acción y farmacología (II). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 39: 126-31.
- GARCIA-PEDRAJAS F e MONEDERO P. 1992b. Las Benzodiazepinas en anestesiología. Mecanismo de acción y farmacología (I). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 39: 52-8.
- GEMPELER F, ESTON AC, THOMPSON SP, PARK GR. 1994. Propofol and intralipid cause creaming of serum from critically ill patients. *Anaesthesia* 49: 17-20.
- GLASS PS, LEIMAN BC, REVES JG. 1988. Etomidate : What is its present role in Anesthesia? *Seminars in Anesthesia* 7: 143-51.
- GLEN GB. 1980. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35.868. *Br J Anaesth* 52: 731-46.
- GÓMES GC, PERICAS LC, TERRADAS JC, LATORRE M. 1997. Ensayos clínicos sobre sedación intravenosa en pacientes críticos. In Latorre FJ, editor. *El ensayo clínico em medicina intensiva*. 1ª ed. Madrid : Engon. p 55-68.
- GOODCHILD CS. 1993. GABA receptors and benzodiazepines *Br J Anaesth* 71: 127-33.

- GROUND'S RM, LALOR JM, LUMLEY J, ROYSTON D, MORGAN M. 1987. Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *Br Med J* 294: 397-40.
- HALES TG e LAMBERT JJ. 1991. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *Br J Pharmacol* 104: 619-28.
- HALES TG e LAMBERT JJ. 1992. Modulation of GABAA and glycine receptors by chormethiazole. *Eur J Pharmacol* 210: 239-46.
- HALLIDAY NJ, DUNDEE JW, COLLIER PS, LOUGHRAN PG, HARPER KW. 1985. Influence of plasma proteins on the onset of action of intravenous midazolam. *Anaesthesia* 40: 763-6.
- HANSEN –FLASCHEN JH, BRAZINSKY S, BASILE C, LANKEN PN. 1991. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. *JAMA* 27: 2870-5.
- HARA M, KAI Y, IKEMOTO Y. 1993. Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology* 79: 781-8.
- HARRIS CE, GROUDS RM, MURRAY AM, LUMLEY J, ROYSTON D, MORGAN M. 1990. Propofol for long-term sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 45: 366-72.

- HAYDEN WR. 1994. Vida e quase morte na Unidade de Terapia Intensiva (uma experiência pessoal). *Clínicas de Terapia Intensiva* 4: 659-66.
- HIGGINS TL, YARED JP, ESTAFANOUS FG, COYLE JP, KO HK, GOODALE DB. 1994. Propofol versus midazolam for intensive care unit sedation after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 22: 1415-23.
- HULMAN G, PEARSON H, FRASER I, BELL PRF. 1982 Agglutination of intralipid by sera of acutely ill patients. *Lancet* 25: 1426-7.
- HYNYNEN MJ, TURUNEN MT, KORTTILA KT. 1986. Effects of alfentanil and fentanyl on common bile duct pressure. *Anesth Analg* 65: 370-2.
- JAFFE RS, MOLDENHAUER CC, HUG CC, FINLAYSON DC, TOBIA V, KOPEL ME. 1988. Nalbuphine antagonism of fentanyl-induced ventilatory depression: A randomized trial. *Anesthesiology* 68: 254-60.
- JONES J, HOGGART B, WITHEY J, DONAGHUE K, ELLIS BW. 1979. What the patients say: A study of reactions to an Intensive Care Unit. *Intensive Care Med* 5: 89-92.
- KAY B e STEPHENSEN DK. 1980. ICI 35.868 Diprivan a new intravenous anaesthetic agent: A comparison with althensin. *Anaesthesia* 35: 1182-7.
- KENYON CJ, MCNEIL LM, FRASER R. 1985. Comparison of the effects of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis. *Br J Anaesth* 57: 509-11.

- KIRVELÄ M, OLKKOLA KT, ROSENBERG PH, YLI-HANKALA A, SALMELA K, LINDGREN L. 1992. Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. *Br J Anaesth* 68: 178-82.
- KLEMENT W e ARNDT JO. 1991. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 67: 281-4.
- KNAUS AW, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE. 1985. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-29.
- KONG KL. 1995. Inhalational anesthetics in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 11: 887-902.
- KONG KL, WILLATTS SM, PRYS-ROBERTS C. 1989. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the Intensive Care Unit. *Br Med J* 298: 1277-80.
- KRESS JP, O'CONNOR MF, POHLMAN AS, OLSON D, LAVOIE A, TOLEDANO A, HALL JB. 1996. Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1012-8.
- LAMBERT A, MITCHELL R, ROBERTSON WR. 1985. Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis in vitro. *Br J Anaesth* 57: 505-8.

- LEE CR, MC TAVISH D, SORKIN EM. 1993. Tramadol – a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 46: 313-40.
- LEPAGE JYM, PINAUD ML, HELIAS J, COZIAN AY, NORMAND Y, SOURON RJ. 1991. Left ventricular performance during propofol or methohexital anesthesia: Isotopic and invasive cardiac monitoring. *Anesth Analg* 73: 3-9.
- LEVENE MI, WIGGLESWORTH JS, DESAI R. 1980. Pulmonary fat accumulation after intralipid infusion in the preterm infant. *Lancet* 18: 815-8.
- LEVINE RL. 1994. Farmacologia dos sedativos e dos opióides intravenosos nos pacientes criticamente enfermos. *Clínicas de Terapia Intensiva* 4 : 717-39.
- LUND N e PAPADAKOS PJ. 1995. Barbiturates, neuroleptics and propofol for sedation. *Crit Care Clin* 11: 875-86.
- LUNDY PM, GVERDYS S, FREIN R. 1985. Ketamine evidence of tissue specific inhibition of neuronal and extraneuronal catecholamine uptake process. *Can J Physiol Pharmacol* 63: 298-303.
- LUNDY PM, HOCKWOOD PA, THOMPSON G, FREIN R. 1986. Differential effect of ketamine isomers on neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanism. *Anesthesiology* 64: 359-63.

- MAGALHÃES E. 1993. Comportamento dos níveis séricos de fluoreto inorgânico em profissionais expostos cronicamente a anestésicos fluorados [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina. 57 p.
- MAGELLA HA e CHEIBUB ZB. 1990. Propofol : Revisão Bibliográfica. *Rev Bras Anest* 40: 289-94.
- MARTIN WR, EADES CG, THOMSON JA, HUPPLER RE, GILBERT PE. 1976. The effect of morphine and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 46: 313-40.
- MATSUKAWA T, KURTZ A, SESSLES DI, BJORKSTEN AR, MERRIFIELD B, CHENG C. 1995. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 82: 1169-80.
- MAZE M e TRANQUILLI W. 1991. Alpha-2 adrenoceptor agonists : Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74: 581-605
- MILLANE TA, BENNETT ED, GROUNDS RM. 1992. Isoflurane and propofol for a long-term sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 47: 768-74.
- MIRENDA J, TABATABAI M, WONG K. 1988. Delayed and prolonged rigidity greater than 24 h following high-dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 69: 624-5.

- MIRSKI MA, MUFFELMAN B, ULATOWSKI JA, HANLEY DF. 1995. Sedation for the critically ill neurologic patient . *Crit Care Med* 23: 2038-53.
- MONAGHAN DT, BRIDGES RJ, COTMAN CW. 1989. The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology, and distinct parties in the function of the central nervous. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 29: 365-402.
- MORA CT, DUDEK C, TORJMAN MC, WHITE PF. 1995. The effects of anesthetic technique on the hemodynamic response and recovery profile in coronary revascularization patients. *Anesth Analg* 81: 900-10.
- MORITZ RD, TRIAS PD, SANTOS JM. 1991. Infecção em pacientes com Traumatismo Cranioencefálico fazendo uso de tiopental. *Rev Bras Anest* 41: 133-7.
- MURKIN JM. 1991. Central analgesic mechanisms: A review of opioid receptor physiopharmacology and related antinoceptive systems. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 5:268-77.
- MURRAY MJ, DERUYTER ML, HARRISON BA. 1995. Opioids and benzodiazepines. *Crit Care Clin* 11 :849-73.
- MURRAY TF. Basic pharmacology of ketamine. 1994. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED editores. *The pharmacology bases of Anesthesiology*. New York- Churchill-Livigstone p.337-55.

- NAKAMURA K, HATANO Y, HIRAKATA H, NISHIWADA M, TODA H, MORI K. 1992. Direct vasoconstrictor and vasodilator effects of propofol in isolated dog arteries. *Br J Anaesth* 68: 193-7.
- NEWMAN LH, MCDONALD JC, WALLACE PGM, LEDINGHAM IMCA. 1987. Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anaesthesia* 42: 929-37.
- NIMMO GR, MACKENZIE SJ, GRANT IS. 1994. Haemodynamic and oxygen transport effects of propofol infusion in critically ill adults. *Anaesthesia* 4: 485-9.
- O'CONNOR M, KRESS JP, TOLEDANO A, LAVOIE A, POHLMANN A. 1996. Sedation for critically ill patients with midazolam requires less opiate than sedation with propofol. *Anesth Analg* 82 (suppl 342).
- O'FLAHERTY D, CATANIA A, KRISHNAN S, GIESECKE AH, LIPTON JM. 1992. Total intravenous anesthesia with propofol profoundly inhibits cortisol response to stress. *Anesth Analg* 74 (suppl 223).
- OMOTE K, KITAHATA LM, GOLLINS JG, NAKATANI K, NALAGAWA I. 1991. Interaction between opiate subtype and Alfa 2-adrenergic agonists in suppression of noxiously evoked activity of WDR neurons in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 74: 737-43.
- OSSIPOV MH, HARRIS S, LLOYD P, MESSINEO E. 1990. Antinoceptive interaction between opioids and medetomidine: Systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology* 73: 1227-35.

- OSSIPOV MH, SUAREZ LJ, SPAULDING TC. 1989. Antinoceptive interaction between Alfa 2-adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 68: 194-200.
- PARK GR, MENDEL ML, BATEMAN PE. 1987. Ketamine infusion *Anaesthesia* 42: 980-3.
- PEACOCK JE, LEWIS RP, REILLY CS, NIMMO WS. 1990. Effect of different rates of infusion of propofol for induction or anesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth* 65: 346-52.
- PEDERSEN M. 1992. The effect of sedation with propofol on postoperative bronchoconstriction in patients with hyperreactive airway disease. *Int Care Med* 18: 45-6.
- PIRTTKANGAS CO, PERTILLA J, SALO M, VAINIO O, LIUKKO-SIPI S. 1994. Propofol infusion anaesthesia and immune response in minor surgery. *Anaesthesia* 49: 13-6.
- PIRTTIKANGAS CO, SALO M, PERTILLA J, RIUTTA A, PELTOLA O, KIRVELÄ O. 1995. Effects of propofol an intralipid on immune response and prostaglandin E2 production. *Anaesthesia* 50: 317-21.
- PLEUVRY BJ. 1993. Opioid receptors and their relevance to anaesthesia. *Br J Anaesth* 71: 119-26.

- PRESTON KL, BIGELOW GE E LIEBSON IA. 1989. Antagonist effects of nalbuphine in opioid-dependent human volunteer. *J Pharmacol Exp Ther* 248: 929-37.
- RAMSAY MAE, SAVEGE TM, SIMPSON BRJ, GOODWIN R. 1974. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 22: 656-9.
- REVES JG. 1990. Automated drug infusion systems in anesthesia. *ASA. Refresher courses in Lecture*. 233: 1-5.
- RIES CR, SCOATES PJ, PUIL E. 1994. Opisthotonos after propofol: A nonepileptic perspective and treatment strategy. *Can J Anaesth* 41: 414-9.
- RIKER RR, FRASER GL, COX PM. 1994. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 22: 433-40.
- RIOU B, LECARPENTIER Y, VIARS P. 1989. Inotropic effect of ketamine on rat cardiac papillary muscle. *Anesthesiology* 71: 116-25.
- RODRIGUES JR. GR. 1993. Sedação em doentes graves. Experiência clínica do setor de terapia intensiva da disciplina de anesthesiologia da Escola Paulista de Medicina entre março e novembro de 1992 [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina. 85p.
- RONAN KP, GALLAGHER TJ, GEORGE B, HAMBY B. 1995. Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 23: 286-3.

- ROUBY JJ, ANDREEV A, LÉGER P, ARTHAUD M, LANDAULT C, VICAUT E, "et al." 1991. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology* 75: 32-42.
- SALONEN M, REID K, MAZE M. 1992. Synergistic interaction between α 2-adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. *Anesthesiology* 76: 1004-11.
- SANTAMARIA LB, PRATICO C, VENUTI FS, LUCANTO T, DAVID A, FODALE V, TRIMARCHI G. 1991. La sedazione con propofol nei pazienti con COPD in ICU. *Minerva Anestesiol* 57: 417-22.
- SCAMMAN FL. 1983. Fentanyl- O₂- N₂O rigidity and pulmonary compliance. *Anesth Analg* 62: 332-4.
- SEAR JW. 1991. Continuous infusions of hypnotic agents for maintenance of anaesthesia. In : Kay B, editor. *Total intravenous anaesthesia*. 21^a ed. Amsterdam, Elsevier. p. 15-55.
- SELLGREN J, EJNELL H, ELAM M, PONTÉN J, WALLIN G. 1994. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flow, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 80: 534-44.
- SETTLE EC e AYUD FJ. 1983. Haloperidol: A quarter century of experience. *J Clin Psychiatry* 44 : 440-8.

- SHAFER SL E STANSKI DR. 1991. New intravenous anesthetics. *ASA. Refresher courses in Anesthesiology*. 19: 153-63.
- SHAPIRO JM, WESTPHAL BA, WHITE PF, SLADEN RN, ROSENTHAL MH. 1986. Midazolam infusion for sedation in the Intensive Care Unit: Effect on adrenal function. *Anesthesiology* 64: 394-8.
- SHAPIRO BA, WARREN J, EGOL AB. 1995. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. *Crit Care Med* 23: 1596-600.
- SHELLY MP, MENDEL L, PARK GR. 1987. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia* 42: 619-26.
- SHORT TG e CHUI PT. 1991. Propofol and Midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth* 67: 539-45.
- SIBAI AN, SIBAI AM, BARAKA A. 1991. Comparison of flumazenil with aminophylline to antagonize midazolam in elderly patients. *Br J Anaesth* 66: 591-5.
- SILVA GAM E MOURA RS. 1994. Efeitos do propofol na resistência vascular da circulação fetal de placentas humanas em modelo experimental, *in vitro*. *Rev Bras Anest* 44 (suppl 18): 29.
- SNELLEN F, LAWERS P, DEMEYERE R, BYTTEBIER G, VAN AKEN H. 1990. The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Int Care Med* 16: 312-6.

- STOELTING RK. 1991. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. New York: JB Hippincott. 872 p.
- STONE DJ. 1990. Sedation in the Intensive Care Unit. *Seminars in Anesthesia* 9: 162-8.
- TAMAYO E, MUÑOZ R, ÁLVAREZ FJ. 1990. Midazolam: aspectos farmacológicos y clínicos. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 37: 81-94.
- TANELIAN DL, KOSEK P, MODY I, MACIVER B. 1993. The role of GABAA receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* 78: 757-6.
- TELICI I, DENKEL T, ESEN F, KESECIOUGLU J. 1991. Cardiocirculatory effects of propofol in acute respiratory failure: A clinical trial. *J Drug Dev* 4 (Suppl 3): 77-81.
- TERRÉS RC. 1988. Flumazenil: un antagonista específico de benzodiazepinas. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 35: 91-6.
- TRYBA M e KULKA PJ. 1993. Critical care pharmacotherapy. A review. *Drugs* 54: 338-52.
- TUNG A e ROSENTHAL M. 1995. Patients requiring sedation. *Crit Care Clin* 11: 791-802.
- TURNER JS, BRIGGS SJ, SPRINGHORN HE. 1990. Patients' recollection of intensive care unit experience. *Crit Care Med* 18: 966-8.

- VALE NB. 1994. Princípios de Farmacodinâmica de drogas anestésicas. *Rev Bras Anest* 44: 13-23.
- VALENTE JF, ANDERSON GL, BRANSON RD, JOHNSON DJ, DAVIS K, POREMBKA T. 1994. Disadvantages of prolonged propofol sedation in the critical care unit. *Crit Care Med* 22: 710-12.
- VEROLI P, KELLY B, BERTRAND F, TROUVIN JH, FARINOTTI R, ECOFFEY C. 1992. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Brit J Anaesth* 68: 183-6.
- VICINI S, MIENVILLE JM, COSTA E. 1987. Actions of benzodiazepine and beta-carboline derivatives on gamma-aminobutyric acid-activated Cl⁻ channels recorded from membrane patches of neonatal rat cortical neurons in culture. *J Pharmacol Exper Ther* 243: 1195-201.
- WAGNER RL E WHITE PF. 1984. Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 61: 647-51.
- WALKER JAU e SCOTT DHT. 1990. Withdrawal syndrome after propofol infusion. *Anaesthesia* 45: 741-2.
- WALLACE-BARNHILL GL. 1992. Compreendendo as reações do paciente e da família. In: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editores. *Tratado de Terapia Intensiva*. 1ª ed. São Paulo: Manole. p. 71-77.

- WANNA HT e GERGIS SD. 1978. Procaine lidocaine and ketamine inhibit histamine-induced contracture of guinea-pig tracheal muscle in vitro. *Anesth Analg* 57: 25-7.
- WAXMAN K, SHOEMAKER WC, LIPPMANN M. 1980. Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Anesth Analg* 59: 355-8.
- WEISSMN C. 1990. The Metabolic Response to Stress: An Overview and Update. *Anesthesiology* 73: 308-27.
- WHEELER AP. 1993. Sedation, analgesia, and paralysis in the intensive care unit. *Chest* 104: 566-77.
- WITE PF, WAY WL, TREVOR AJ. 1982. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56: 119-36.
- YAKEL DL, WHITTAKER SE, ELSTAD MR. 1992. Midazolam – induced angioedema and bronchoconstriction. *Crit Care Med* 20: 307-8.
- YAM PC, FORBES A, KOX WJ. 1992. Clonidine in the treatment of alcohol withdrawal in the Intensive Care Unit. *Brit J Anaesth* 68: 106-8.
- YAMAKAGE M, HISHMAN CA, CROXTON TL. 1995. Inhibitory effects of Thiopental, Ketamine, and Propofol on voltage-dependent Ca⁺ channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *Anesthesiology* 83: 1274-82.

YOSHIMURA H, KAI T, NISHIMURA J, KOBAYASHI S, TAKAHASHI S, KANAIDE H. 1995. Effects of midazolam on intracellular Ca⁺ and tension in airway smooth muscles. *Anesthesiology* 83: 1009-20.

ZACHER AN, ZORNOW MH, EVANS G. 1991. Drug contamination from opening glass ampules. *Anesthesiology* 75: 893-5.

ZSIGMOND EK, DURRANI Z, BARABAS E, WANG XY, TRAN L. 1987. Endocrine and hemodynamic effects of antagonism of fentanyl-induced respiratory depression by nalbuphine. *Anesth Analg* 66: 421-6.

NORMAS ADOTADAS

SPECTOR N. 1997. Manual para redação de teses, dissertações e projetos de pesquisa. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 117p.

9. APÊNDICES

CONSENTIMENTO PÓS – INFORMADO

A maioria dos pacientes internados em UTI requer analgesia, sedação ou ambos por serem submetidos constantemente ao estresse. O midazolam tem sido utilizado para sedação desde a década de 80. Por não haver uma droga ideal para esse fim, novas medicações têm sido estudadas. O propofol, liberado comercialmente em 1988, tem mostrado vantagens quando utilizado em UTI principalmente por proporcionar um rápido despertar, o que facilita o desmame da ventilação mecânica. Para analgesia em UTI têm sido utilizados os opióides, dos quais o fentanil tem sido empregado com grande frequência.

Visando uma adequada sedação e analgesia dos pacientes internados em UTI, propõe-se um trabalho que compare a ação do midazolam à do propofol em pacientes sob analgesia com fentanil e em regime de ventilação mecânica.

O paciente receberá todas as medidas médicas e de enfermagem normais necessárias durante o tratamento. Os exames realizados serão aqueles de rotina na UTI, com exceção do cortisol, dos triglicéridos e do colesterol. Contudo, a realização desses exames se constituirá numa vantagem adicional, já que oferece mais informações sobre o estado do paciente. Asseguro que não haverá prejuízo por parte do paciente já que este não sofrerá nenhuma intervenção diferente daquelas rotineiras no setor. Apenas uma droga nova, porém já testada em vários outros centros, será administrada.

O paciente ou o seu representante em hipótese nenhuma obriga-se a concordar com sua participação neste estudo clínico e, no caso de concordar, poderá retirar seu consentimento a qualquer tempo, sem que isso cause prejuízo aos cuidados clínicos presentes ou futuros. Se for decidido pelo não consentimento para participação neste estudo, o tratamento será feito de acordo com a rotina usual da Unidade. Todas as informações serão tratadas confidencialmente.

O investigador ou assistente por ele designado estará à sua disposição para lhe solucionar qualquer dúvida que venha a surgir.

CONSENTIMENTO PÓS - INFORMAÇÃO

Eu, _____

Representante do paciente _____

através do presente, consinto total e livremente em participar do estudo clínico intitulado “ Sedação em UTI ”.

Estou ciente de que posso retirar o meu consentimento em qualquer estágio do estudo e reconheço que o propósito do mesmo me foi totalmente explicado por _____ e que tive a oportunidade de discutir este assunto com êle (a). Recebi, também, explanação por escrito sobre o estudo, a qual compreendi.

ASSINATURA PACIENTE ou REPRESENTANTE LEGAL

Data _____

SEDAÇÃO EM UTI : DROGA =

NÚMERO DO PACIENTE NO TRABALHO -

REGISTRO =

PROCEDÊNCIA : CLÍNICA () EMERGÊNCIA () CC () OUTRO HOSPITAL ()

NOME -

SEXO: F () M () IDADE =

PÊSO - ALTURA-

Índice M Corporal(pêso/altura²)

APACHE -

RESUMO DA HISTÓRIA-

MOTIVO DA VENTILAÇÃO

INÍCIO:		RAMSAY	DOSE	PAS	PAM	PAD	FC	Sat O2	FiO2	TA
DIA	HORA									
Oh			ATAQUE							
30'			MANUT							

Duração : Sedação horas :

Tempo de Despertar -

Permanência UTI

Permanência hospital-

Condições alta

UTI

Condições alta Hospitalar -

Óbito : UTI () Antes retirada TOT () Após retirada TOT () Enfermaria ()

Causa do Óbito

IMPRESSÃO DA ENFERMAGEM E DA MEDICINA

Qualidade da sedação BOA () () Qualidade do Depertar- ADEQUADO () ()

REGULAR () () INADEQUADO () ()

RUIM () () INSUFICIENTE () ()

PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS				
HORA	0	30min	6	24
PEEP				
V.C.				
V. MINUTO				
Pressão Platô				
Pressão Pico				
Comp.Estática				
Comp.Dinâmica				
FiO2				

COMP. ESTÁTICA = $VC - (PLATÔ - PEEP) / PLATÔ - PEEP$ COMP. DINÂMICA = $VC / PICO - PEEP$

EXAMES	INICIO DO ESTUDO	FINAL DO ESTUDO	OBSERVAÇÕES
HEMATÓCRITO			
HEMOGLOBINA			
LEUCO / LINFO			
URÉIA			
CREATININA			
Na			
K			
GLICOSE			
COLESTEROL			
TRIGLICERÍDEOS			
AMILASE			
FAL			
TGO			
TGP			
BILIRRUBINAS T/D/I			
PROTEINAS TOTAIS/ ALBUMINA			
PLAQUETAS		APÓS 6 HORAS	
GASOMETRIA	FIO2	FIO2	FIO2
PH			
PCO2			
PO2			
SAT.O2			
ESCESSO DE BASE			
BICARBONATO			
CORTISOL			

N. PCTE TRABALHO -

IMPRESSÃO DO PACIENTE NA ALTA (SE POSSÍVEL)

HÁ MEMÓRIA DA SEDAÇÃO SIM () NÃO () DESAGRADÁVEL SIM () NÃO ()

HÁ MEMÓRIA DO PERÍODO DE DESPERTAR SIM () NÃO () CITAR :

APACHE II

DOENÇA 1	IDADE 2	GLASCOW 3 (15-?)	TOTAL EXAMES 4	TOTAL APACHE (1+2+3+4)											
ICC/CIRROSE/ IRC/ DPOC = 5	< 44 = 0	OLHOS 4/3/2/1													
PÓS-OP URGÊNCIA = 5	45-54 = 2	DOR / COMANDO VERBAL 6/5/4/3/2/1													
PÓS- OP ELETIVO = 2	55-64 = 3	RESPOSTA VERBAL 5/4/3/2/1													
SAUDÁVEL = 0	65-74 = 5														
	> 75 = 6														
EXAMES															
PONTOS EXAMES	4+	3+	2+	1+	0	1+	2+	3+	4+						
TA	>41	39-40		38.5 38.9	36-38.4	34- 35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9						
PAM	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49						
FC	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39						
FR	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5						
PaO2 FiO2>50	>500	350-499	200-349		<200										
PaO2FiO2<50					PaO2>70	61-70		55-60	<55						
pH	>7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15						
Na	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110						
K	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5						
Creat.	>3.5	2.1-3.49	1.6-2.09		0.6-1.59		< 0.6								
HT	> 60		50-59	46-49	30-45		20-29		<20						
Leucócitos	>40		20-39	15-19	3-15		1-2.9		<1						
SORTEIO DOS PACIENTES															
MIDAZOLAM	1	2	5	9	11	14	16	21	22	24	25	26	28	29	23
PROPOFOL	3	4	6	7	8	10	12	13	15	17	18	19	20	30	27