

ARTIGO DE REVISÃO

Analgesia, Sedação e Relaxamento Neuromuscular no Doente Ventilado em Cuidados Intensivos Cardíacos [8]

Parte I: Analgesia

HUGO VILELA, DANIEL FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital Fernando Fonseca
Amadora, Portugal

Rev Port Cardiol 2006; 25 (1): 89-98

RESUMO

Neste artigo são revistos aspectos clínicos relevantes relacionados com a sedação, analgesia e relaxamento neuromuscular em Cuidados Intensivos Cardíacos, incluindo métodos de monitorização e opções terapêuticas disponíveis. São ainda abordadas as implicações fisiopatológicas da dor, agitação, ansiedade e delírio no doente ventilado.

Apesar de terem sido publicadas recentemente normas de orientação para sedação, analgesia e relaxamento neuromuscular em Cuidados Intensivos, existe grande heterogeneidade na prática clínica. A complexidade do meio e das patologias envolvidas dificulta a implementação de regimes terapêuticos universais. O domínio dos mecanismos farmacológicos constitui pois um instrumento fundamental para o desenvolvimento de protocolos dinâmicos, adaptados às realidades específicas de cada unidade. Estratégias implementadas, que integrem também a utilização de técnicas de monitorização, são imprescindíveis para a optimização da sedação, analgesia e relaxamento neuromuscular em CI.

Palavras-Chave

Analgesia; Sedação; Relaxamento neuromuscular;
Cuidados intensivos

ABSTRACT

Analgesia, sedation and neuromuscular blockade in mechanically ventilated cardiac intensive care unit patients. Part I: Analgesia

This article reviews relevant clinical issues regarding sedation, analgesia and neuromuscular blockade in the cardiac intensive care unit, including monitoring tools and available therapeutic options. The pathophysiologic implications of pain, agitation, anxiety and delirium in the ventilated patient are also discussed. Although guidelines for sedation, analgesia and neuromuscular blocking drugs in critical care have recently been published, there is great variability in clinical practice. The complexity of the environment and associated pathologies makes it difficult to implement universally applicable therapeutic regimens. Knowledge of pharmacologic mechanisms is an important tool in the development of dynamic protocols adapted to each unit. Strategies that include monitoring resources are essential for the optimization of sedation, analgesia and neuromuscular blockade.

Key words

Analgesia; Sedation; Neuromuscular blockade;
Intensive care

Existe grande heterogeneidade relativamente aos regimes de sedação, analgesia e relaxamento neuromuscular em Cuidados Intensivos, praticados nas diversas instituições^(1,2).

Relativamente à analgesia, ela pode ser definida como o alívio ou supressão da dor e esta como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a lesão tecidual real ou potencial⁽³⁾.

Cerca de 50% dos doentes não cirúrgicos graves referem dor durante o internamento em unidades de cuidados intensivos (UCI)⁽⁴⁾. As causas de dor são variadas: doença subjacente ao internamento, trauma, cirurgia, cuidados de enfermagem (mobilização, aspiração da via aérea, fisioterapia), imobilização prolongada e procedimentos invasivos terapêuticos, diagnósticos ou de monitorização^(5,6). A dor não controlada pode desencadear ansiedade, delírio, distúrbios do sono, hipercoagulabilidade, imunossupressão, catabolismo aumentado, cicatrização alterada, disfunção pulmonar e activação do sistema nervoso simpático, com taquicardia e aumento da resistência vascular periférica e do consumo miocárdico de O₂. Uma analgesia eficaz contribui por outro lado para a optimização da função pulmonar, para a mobilização precoce e para a diminuição quer dos níveis de concentração de catecolaminas plasmáticas, quer do consumo miocárdico de O₂^(7,8).

A prevenção da dor é mais eficaz que o tratamento da dor estabelecida, pelo que devem ser concebidos antecipadamente planos terapêuticos individualizados, com objectivos definidos no tempo em termos do nível de analgesia pretendido. As opções terapêuticas englobam meios farmacológicos (opioides e não opioides) e também não farmacológicos, como o posicionamento adequado no leito, correcta colocação do tubo endotraqueal, estabilização de fracturas, entre outros.

Apesar de nem todas as técnicas de analgesia serem executadas pelo intensivista, como seja o caso dos bloqueios de nervos periféricos e centrais, ele deve estar familiarizado com as mesmas e alertado para potenciais complicações que possam surgir. As técnicas de analgesia loco-regional baseiam-se na administração de fármacos ao nível de nervos periféricos, plexos nervosos, raízes nervosas, gânglios ou do neuroeixo (espaço

There is considerable variability in the regimens of sedation, analgesia and neuromuscular blockade used in intensive care in different institutions^(1,2).

Analgesia can be defined as the relief or suppression of pain, while pain can be defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage⁽³⁾.

Around 50% of seriously ill non-surgical patients complain of pain during hospitalization in intensive care units (ICUs)⁽⁴⁾. Pain can have various causes, including the disease that led to hospitalization, trauma, surgery, nursing procedures (being moved, airway aspiration, physiotherapy), prolonged immobilization, and invasive therapeutic, diagnostic or monitoring procedures^(5,6). Uncontrolled pain can lead to anxiety, delirium, sleep disturbance, hypercoagulability, immunosuppression, increased catabolism, impaired healing, pulmonary dysfunction and activation of the sympathetic nervous system, which in turn can cause tachycardia and increased peripheral vascular resistance and myocardial O₂ consumption. Effective analgesia, on the other hand, aids optimization of pulmonary function and early mobilization, and helps to reduce plasma catecholamine levels and myocardial O₂ consumption^(7,8).

Prevention of pain is more efficacious than treating established pain, and so individualized therapeutic plans should be drawn up in advance, with a defined time-frame to achieve the level of analgesia required. Therapeutic options cover pharmacologic (opioids and non-opioids) and non-pharmacologic methods, the latter including appropriate bed position, careful plac-ing of endotracheal tubes, and stabilization of fractures.

Certain analgesic techniques are not performed by ICU staff, such as peripheral and central nerve blockade, but they must be familiar with them and aware of the complications that can arise. Local and regional analgesia is based on drugs that act on the peripheral nerves, nerve plexuses, roots or ganglions, or the neuroaxis (in the epidural or subarachnoid spaces). The patients who benefit most from this approach are postoperative surgical patients and those with multiple trauma or cancer. Thoracic epidural analgesia or central neurostimulation

epidural ou subaracnoideu). Os doentes que mais beneficiam com este tipo de abordagem são os doentes cirúrgicos no pós-operatório, politraumatizados ou com neoplasia. Também na angina grave refractária, por exemplo, o recurso à analgesia epidural torácica ou à neuroestimulação central dos cornos posteriores da medula, constitui uma alternativa descrita⁽⁹⁾.

O desenvolvimento de protocolos específicos, deve incluir o recurso a escalas de monitorização validadas, possibilitando a optimização e rentabilização dos regimes terapêuticos em UCI⁽¹⁰⁾. Analgesia, sedação e bloqueio neuromuscular são situações dinâmicas, gradativas, sujeitas a aferição e passíveis de inclusão entre os registos diários do estado clínico do doente.

O nível de dor referido pelo doente constitui o método ideal para avaliação da dor e da resposta à analgesia. A intensidade da dor deve ser avaliada sempre que possível, antes e depois do tratamento, para uma cabal aferição dos resultados terapêuticos. Entre as alternativas para a avaliação da dor, referência às Escalas Analógica Visual, Numérica Visual e Descritiva Verbal^(1,10,11).

A Escala Visual Analógica (EVA) é um método simples, sensível e consiste numa linha com 10 cm e frases descritivas integradas em ambas as extremidades (sem dor ou dor intensa)⁽¹²⁾.

A Escala Numérica Visual (ENV) é a recomendada para avaliação da dor em CI^(1,12). O doente descreve a intensidade da dor, indicando um número entre 0 a 10, em que o número 10 representa a pior dor possível; esta apresenta diversas vantagens relativamente à EVA, nomeadamente a possibilidade de utilização verbal ou escrita e o facto de estar melhor adaptada aos vários escalões etários.

No que respeita aos doentes com incapacidade de comunicação, devido ao seu estado físico ou a níveis de sedação ou bloqueio neuromuscular instituídos, eles devem ser avaliados através de parâmetros fisiológicos (tensão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, diaforese, pressão intracraniana) ou comportamentais (expressão facial, agitação, postura), não obstante constituírem um método indirecto e pouco específico de monitorização^(1,10).

1.1. OPIÓIDES

Os opióides podem ser classificados como

of the posterior horns of the spinal cord has also been reported as an alternative for severe refractory angina⁽⁹⁾.

The development of specific protocols should include the use of validated monitoring scales to help optimize the efficacy of therapeutic regimens⁽¹⁰⁾. Analgesia, sedation and neuromuscular blockade are dynamic and staged processes that can be evaluated and included in the daily records of the patient's clinical status.

Patients' own description of their pain level is the best way to assess pain and response to analgesia. Pain intensity should be assessed whenever possible before and after treatment, in order to obtain an accurate evaluation of therapeutic results. Among the tools for this purpose are visual analog scales, visual numerical scales, and verbal descriptive scales^(1,10,11).

The visual analog scale (VAS) is a simple and sensitive scale that consists of a line 10 cm long with descriptive phrases at each end ("no pain" and "intense pain")⁽¹²⁾.

The visual numeric scale (VNS) is recommended for pain assessment in intensive care^(1,12). The patient describes pain intensity by indicating a number between 0 and 10, with 10 representing the worst possible pain. This has several advantages over the VAS, particularly the fact that it can be administered verbally or in writing, and because it is more easily used with different age-groups.

Patients who cannot communicate, because of their physical condition or because they have undergone sedation or neuromuscular blockade, should be assessed using physiologic parameters such as blood pressure, heart rate, respiratory rate, sweating, intracranial pressure, or behavioral parameters such as facial expression, agitation or posture, although this is an indirect and non-specific monitoring method^(1,10).

1.1. OPIOIDS

Opioids can be classified as natural (morphine, codeine), semi-synthetic (buprenorphine, heroin) or synthetic (meperidine, pentazocine, butorphanol,

naturais (morfina, codeína), semi-sintéticos (buprenorfina, heroína) e sintéticos (meperidina, pentazocina, butorfanol, alfentanil, sufentanil, fentanil, remifentanil) ou, ainda, do ponto de vista funcional, como agonistas (alfentanil, sufentanil, fentanil, morfina, remifentanil), agonistas parciais (buprenorfina, butorfanol, nalbufina) ou antagonistas (naloxona).

Existem vários tipos de receptores opióides identificados: Mu (μ ; subtipos μ_1 e μ_2), Kappa (κ ; subtipos κ_1 e κ_2), Sigma (σ), Delta (δ) e Epsilon (ϵ). Os agonistas parciais actuam ao nível dos receptores μ e κ , possuem propriedades analgésicas e, apesar de associados a menor incidência de disforia, obstipação, cólica biliar e depressão respiratória, não está recomendada a sua utilização em UCI⁽⁶⁾. O alfentanil, sufentanil, fentanil, morfina e remifentanil actuam sobretudo ao nível dos receptores μ_1 (supraespinal) e μ_2 (espinal), localizados no sistema nervoso central (SNC).

O metabolismo dos opióides está alterado em situações de insuficiência renal ou hepática, razão pela qual também nos idosos existe compromisso do metabolismo e excreção destes fármacos, obrigando ao ajuste das doses.

Os efeitos secundários associados à terapêutica com opióides podem ser respiratórios (depressão respiratória, efeito antitussivo), hemodinâmicos (hipotensão arterial por simpaticolise ou bradicardia vagal mediada), centrais (miose, alucinações), gastrintestinais (obstipação, náuseas, vômitos, cólica biliar), neuromusculares (rigidez), genitourinários (retenção urinária) ou secundários à libertação de histamina (prurido, hipotensão arterial)^(1, 6). A morfina e a meperidina são os opióides que provocam mais libertação de histamina.

A dependência física e psicológica é uma propriedade farmacológica dos opióides, responsável pelo síndrome de abstinência que ocorre após interrupção abrupta das doses ou administração de um antagonista, como a naloxona. Por essa razão, após terapêutica prolongada com opióides, está contraindicada a utilização de naloxona e a redução da dose diária não deve exceder os 5 a 10% nos doentes em risco (eventualmente 25%)⁽¹⁾. O síndrome de abstinência opióide é caracterizado por mi-driase, diaforese, lacrimejo, rinorreia, piloereção, taquicardia, hipertensão arterial, vômitos, diarreia, febre, taquipneia, agitação,

alfentanil, sufentanil, fentanil, remifentanil), or functionally as agonists (alfentanil, sufentanil, fentanil, morphine, remifentanil), partial agonists (buprenorphine, butorphanol, nalbuphine) or antagonists (naloxone).

Several types of opioid receptor have been identified: mu (μ ; subtypes μ_1 and μ_2), kappa (κ ; subtypes κ_1 and κ_2), sigma (σ), delta (δ) and epsilon (ϵ). Partial agonists act on μ and κ receptors; they have analgesic properties but, although they are associated with lower incidence of dysphoria, constipation, biliary colic and respiratory depression, they are not recommended for use in the ICU⁽⁶⁾. Alfentanil, sufentanil, fentanil, morphine and remifentanil act mainly on the μ_1 (supraspinal) and μ_2 (spinal) receptors in the central nervous system.

Opioid metabolism is altered in the presence of renal or liver dysfunction, and metabolism and excretion of these drugs is also altered in the elderly, which means that dosages should be adjusted accordingly.

Side-effects associated with opioid therapy can be respiratory (respiratory depression or antitussive effect), hemodynamic (hypotension due to sympatholysis or vagally mediated bradycardia), central (miosis, hallucinations), gastrointestinal (constipation, nausea, vomiting, biliary colic), neuromuscular (rigidity), genitourinary (urinary retention), or secondary to release of histamine (itching or hypotension)^(1, 6). Morphine and meperidine cause more histamine release than other opioids.

Physical and psychologic dependence is a pharmacologic property of the opioids and leads to withdrawal symptoms after sudden suspension of the drug or administration of an antagonist such as naloxone. The use of naloxone is therefore contraindicated after prolonged opioid therapy, and reductions in daily dose should not exceed 5 to 10% in at-risk patients, who may amount to 25% of all patients⁽¹⁾. Opioid withdrawal syndrome is characterized by mydriasis, sweating, lachrymation, rhinorrhea, piloerection, tachycardia, hypertension, vomiting, diarrhea, fever, tachypnea, agitation, irritability, hyperalgesia, cramps, and anxiety^(1, 6).

A description of some of the drugs used in pain control follows. Morphine and fentanyl are considered first-line drugs for systemic relief of acute intense pain in seriously ill patients⁽¹⁾.

irritabilidade, hiperalgesia, câimbras e ansiedade^(1,6).

Seguidamente são descritos alguns dos fármacos utilizados no tratamento da dor, sendo que a morfina e o fentanil são considerados os fármacos de primeira linha, quando se considera a analgesia sistémica no tratamento da dor aguda intensa do paciente grave⁽¹⁾.

1.1.1. Codeína

Opióide natural com baixa afinidade para os receptores opióides, metabolizado no fígado em morfina e actuando por essa via como analgésico. Devido à fraca potência, não é recomendada a sua utilização em UCI^(1,6).

1.1.2. Morfina

(Bólus: 0.01-0.15 mg/kg IV q 1-4h; Infusão: 0.07-0.5 mg/kg/h IV)

Opióide natural considerado como agente analgésico de primeira linha em cuidados intensivos (CI), sobretudo atendendo à favorável relação custo-eficácia. É ainda o mais indicado para terapêutica intermitente em bólus, devido à sua longa duração de acção⁽¹⁾. O início de acção é inferior a 5 min, o pico de acção ocorre entre 0.5 a 1h e a duração de acção é de 3 a 7h⁽¹³⁾.

Em situações de insuficiência renal está associado a sedação prolongada, por acumulação de metabolitos activos mais potentes, nomeadamente a morfina 6-glucoronido⁽⁶⁾. Provoca libertação de histamina, com risco de reacção alérgica ou de instabilidade hemodinâmica induzida por vasodilatação.

No controlo da dor aguda, devem ser administrados bólus endovenosos, cada 5 a 15 min, até se atingir o efeito pretendido; uma vez controlada a dor, a administração intermitente ou contínua do opióide, com bólus suplementares de acordo com as necessidades, constitui o esquema posológico ideal⁽¹⁾.

1.1.3. Fentanil

(Bólus: 0.35-1.5 g/kg IV q 0.5-1h; Infusão: 0.7-10 g/kg/h IV)

Opióide sintético, cerca de 100 vezes mais potente que a morfina, com início rápido de acção (1 a 5 min), curta duração de acção (0,5 a 1 h) e associado a marcada depressão respiratória⁽¹³⁾. Após administração repetida ou continuada, sofre acumulação e pode ocorrer tolerância, com necessidade de elevação progressiva das doses. Não provoca libertação de histamina e os seus metabolitos são inactivos.

1.1.1. Codeine

Codeine is a natural opiate with a low affinity for opioid receptors that is metabolized in the liver to morphine and thus functions as an analgesic. Given its low efficacy, it is not recommended for use in the ICU^(1,6).

1.1.2. Morphine

(bolus: 0.01-0.15 mg/kg i.v. q1-4 h; infusion: 0.07-0.5 mg/kg/h i.v.)

This natural opiate is considered a first-line analgesic in intensive care, largely because of its favorable cost/effectiveness ratio. It is also the best for intermittent bolus administration due to its long-lasting action⁽¹⁾. Onset of action is in less than 5 minutes, peaking between 30 minutes and one hour, and lasting for 3 to 7 hours⁽¹³⁾.

In cases of renal failure, its use is associated with prolonged sedation due to accumulation of the stronger active metabolites, particularly morphine-6-glucuronide⁽⁶⁾. It leads to release of histamine, and there is therefore a risk of an allergic reaction or hemodynamic instability induced by vasodilation.

For control of acute pain, morphine should be administered as an intravenous bolus every 5 to 15 minutes until the desired effect is achieved; once the pain is under control, the ideal regimen consists of intermittent or continuous administration with supplementary boluses when required⁽¹⁾.

1.1.3. Fentanyl

(bolus: 0.35-1.5 g/kg i.v. q0.5-1 h; infusion: 0.7-10 g/kg/h i.v.)

Fentanyl is a synthetic opioid that is 100 times more potent than morphine. Its action is of rapid onset (1-5/1 to 5 minutes) and short duration (30 minutes to one hour), and is associated with marked respiratory depression⁽¹³⁾. After repeated or continuous administration, it accumulates and tolerance can occur, requiring progressively increasing doses. It does not lead to histamine release and its metabolites are inactive.

It is particularly indicated when rapid onset of action is required for relief of acute pain with or without associated agitation, in cases of hemodynamic instability in which morphine's propensity to stimulate the release of histamine can be harmful, and in renal failure, since it has no active metabolites⁽¹⁾.

It should be administered initially in boluses every 5 to 15 minutes until the desired

É o opióide mais indicado quando se pretende um início rápido de acção (situações agudas de dor com ou sem agitação associada), em casos de instabilidade hemodinâmica (a potencial libertação de histamina associada à morfina pode ser deletéria) e em situações de insuficiência renal, pois não apresenta metabolitos activos⁽¹⁾.

Inicialmente, deve ser administrado em bólus, cada 5 a 15 min, até se obter o efeito pretendido e, depois, através da administração intermitente ou contínua, com pulsos adicionais de acordo com as necessidades⁽¹⁾. Apesar de estar associado a ventilação mecânica prolongada, após infusão contínua de longa duração, ele é significativamente mais barato que outros opióides sintéticos, sendo que o alfentanil e o sufentanil não proporcionam vantagens significativas neste contexto^(14,15).

1.1.4. Alfentanil

(Bólus: 5-20 g/kg IV; Infusão: 0,05-1,25g /kg/min IV)

Opióide sintético, com início rápido de acção (cerca de 1 minuto) e curta duração de acção (mais curta que o fentanil e sufentanil, cerca 10-20 minutos). A semivida não se encontra aumentada após utilização prolongada, permitindo uma rápida recuperação após interrompida a infusão, com vantagens óbvias em procedimentos de duração limitada^(1,6,13).

1.1.5. Sufentanil

(Bólus: 0,1-0,3 g/kg IV; Infusão 0,0015-0,01 g /kg/min IV)

Opióide sintético, cerca de 10 vezes mais potente que o fentanil, com um início rápido de acção (1 a 3 min) e curta duração de acção (intermédia entre o fentanil e alfentanil)^(1,6,13).

1.1.6. Tramadol

(Dose: 50-100 mg q 4/8h IV até máximo 400 mg/d)

Actua por inibição da recaptção de norepinefrina, estimulação da libertação de serotonina e através de metabolitos ao nível dos receptores μ . A formação desses metabolitos depende da actividade do sistema enzimático citocromo P₄₅₀ no fígado, razão pela qual o metabolismo individual determina variações em termos da eficácia analgésica. O tramadol não provoca depressão respiratória, contudo está associado a taquicardia e hipotensão arterial, sobretudo após injeção endovenosa rápida. Em casos isolados, foram observadas convulsões, devendo ser

level of pain control is achieved, and then intermittently or continuously, with additional pulses as required⁽¹⁾. Although it is associated with prolongation of mechanical ventilation following continuous infusion over a long period, it is considerably cheaper than other synthetic opioids, and alfentanil and sufentanil have no significant advantages in such situations^(14,15).

1.1.4. Alfentanyl

(bolus: 5-20 g/kg i.v.; infusion: 0.05-1.25 g /kg/min i.v.)

The action of this synthetic opioid is of rapid onset (around 1 minute) but short duration (10-20 minutes, shorter than fentanyl and sufentanil). Its half-life does not increase with prolonged use, which means that recovery after suspension is rapid; this gives it obvious advantages in procedures of limited duration^(1,6,13).

1.1.5. Sufentanyl

(bolus: 0.1-0.3 g/kg i.v.; infusion 0.0015-0.01 g /kg/min i.v.)

A synthetic opioid 10 times as potent as fentanyl, sufentanil has a rapid onset of action (1 to 3 minutes) and short duration (intermediate between that of fentanyl and alfentanil)^(1,6,13).

1.1.6. Tramadol

(dose: 50-100 mg q4/8 h i.v. up to a maximum of 400 mg/d)

Tramadol acts by inhibiting norepinephrine uptake and stimulating serotonin release and its metabolites bind to μ receptors. The formation of these metabolites depends on the activity of cytochrome P450 enzymes in the liver, and hence the strength of the analgesic effect will vary depending on the individual's metabolism. It does not cause respiratory depression, but is associated with tachycardia and hypotension, particularly after rapid endovenous injection. Convulsions have been reported in isolated cases, and so it should not be used in patients with a history of epilepsy or those being treated with monoamine oxidase (MAO) inhibitors, tricyclic antidepressants or other drugs that lower the convulsant threshold^(16,17).

1.1.7. Meperidine

(bolus: 25-100 mg i.v.)

Meperidine acts as an agonist on μ , κ and δ receptors. It has a relatively rapid onset of

evitada a sua administração em doentes com antecedentes de epilepsia ou realizando terapêutica com inibidores da monoaminoxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos (ADT) e outros fármacos que diminuam o limiar convulsivo^(16,17).

1.1.7. Meperidina

(Bólus: 25-100mg IV)

Actua como agonista ao nível dos receptores μ , κ e δ . Apresenta um início relativamente rápido de acção (<5 min) e uma duração de acção entre 2 a 4 h. Possui um metabolito activo, a normeperidina, produzido a nível hepático, eliminado por via renal e passível de sofrer acumulação e causar neuroexcitação (ansiedade, tremor, delírio, convulsões).

Está contraindicada a sua administração repetida, prolongada ou em altas doses, bem como a utilização em doentes idosos, insuficientes renais ou efectuando terapêutica com antidepressivos, nomeadamente IMAOs e inibidores selectivos de recaptção de serotonina (ISRSs)^(1,6,13).

1.1.8. Remifentanil

(Infusão: 0,05-0,75 g/kg/min IV)

Difere dos outros opióides pelo facto de ser metabolizado através de esterases não específicas do sangue e tecidos, independentemente da função hepática ou renal⁽¹⁸⁾.

As suas propriedades farmacocinéticas, em particular a rápida reversão dos efeitos, mesmo após infusão prolongada, constituem uma mais valia em CI. O remifentanil constitui uma boa alternativa para analgesia e sedação em CI, sobretudo em situações em que seja importante uma rápida reversão dos efeitos e ainda em doentes com compromisso da função hepática ou renal. Apesar de actualmente já ser utilizado em UCI numa filosofia de sedação baseada em analgesia (em substituição ao conceito de sedação baseada em hipnóticos), são necessários mais estudos até que possa ser recomendada formalmente a sua aplicação nesta área^(1,19,20).

1.2. NÃO OPIÓIDES

O conceito de analgesia balanceada consiste na associação de fármacos visando potenciar os efeitos pretendidos, reduzir doses e minimizar a incidência de efeitos secundários. Os anti-

action (<5 minutes) and lasts between 2 and 4 hours. It has an active metabolite, normeperidine, produced in the liver and eliminated by the kidneys, that can accumulate and cause neuroexcitation (anxiety, tremors, delirium and convulsions).

Repeated, prolonged or high-dose administration is contraindicated, as is its use in the elderly and those with renal failure or t a k i n g antidepressants, particularly MAO inhibitors or selective serotonin uptake inhibitors^(1,6,13).

1.1.8. Remifentanyl

(infusion: 0.05-0.75 g/kg/min i.v.)

Remifentanyl differs from the other opioids in that it is metabolized by non-specific esterases in the blood and tissues, and is therefore independent of liver or renal function⁽¹⁸⁾.

Its pharmacokinetic properties, in particular rapid reversal of its effects even after prolonged infusion and the fact that it can be used in patients with impaired renal or liver function, make it especially valuable for analgesia and sedation in the ICU. Although remifentanyl is already being used in ICUs for analgesia-based sedation, replacing the previous strategy of sedation based on hypnotics, more studies are needed before it can be formally recommended for this application^(1,19,20).

1.2. NON-OPIOIDS

The concept of balanced analgesia is based on associating drugs in order to strengthen their effects, reduce the doses required, and minimize side-effects. Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acetaminophen (paracetamol) can be used together with opioids for this purpose⁽¹⁾.

NSAIDs inhibit prostaglandin synthesis by inhibiting the cyclo-oxygenase enzymes COX-1 and COX-2. Their main advantage compared to opioids is found when there is a significant inflammatory component to the pain. There is, however, an increased risk of gastrointestinal bleeding and renal failure with these drugs, particularly in hypovolemic and elderly patients and those with kidney disease⁽²¹⁾. Their use is also contraindicated in patients with asthma or allergy to aspirin; the likelihood of complications increases with the potency of the drugs.

inflamatórios não esteróides (AINEs) e o Acetoaminofeno podem ser utilizados em associação com opióides, para esse fim⁽¹⁾.

Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas mediante a inibição da enzima ciclooxigenase (COX) 1 e 2. A maior vantagem em termos de analgesia, relativamente aos opióides, ocorre quando na origem da dor existe um componente inflamatório marcado. Com estes fármacos existe risco aumentado de hemorragia gastrointestinal e de insuficiência renal, sobretudo em doentes hipovolémicos, idosos ou com patologia renal⁽²¹⁾. Está contraindicada a sua utilização em doentes com asma ou alergia ao ácido acetilsalicílico, sendo que a probabilidade de complicações aumenta com a potência dos AINEs. Destaque ainda para a associação descrita com situações de descompensação de insuficiência cardíaca descompensada, sobretudo em doentes com insuficiência renal^(22, 23).

O **cetorolac** (10-30mg 6/6h IV), **tenoxicam** (20mg/d IV) e **diclofenac** (75mg q12h IV) são exemplos de AINEs administráveis por via parentérica. O Cetorolac apresenta a maior potência, tem um início de acção rápido, estando desaconselhada a sua utilização por períodos superiores a três dias, devido ao risco aumentado de insuficiência renal e de hemorragia gastrointestinal⁽⁶⁾. As doses devem ser reduzidas nos doentes com mais de 65 anos, com insuficiência renal ou com peso inferior a 50 kg⁽¹⁾.

O **metamizol** (1-2g 8/8h IV) é um AINE, derivado pirazólico, com uma eficácia analgésica superior aos salicilatos e com menor risco de hemorragia gastrointestinal. Está indicado sobretudo para a dor de intensidade moderada a severa. Entre as reacções adversas destacam-se a agranulocitose e a anemia aplástica, ainda assim com uma incidência extremamente baixa. É também possível a ocorrência de reacções cutâneas tipo exantema e hipotensão após administração endovenosa rápida⁽²⁴⁾.

O **acetoaminofeno (paracetamol)** inibe a síntese de prostaglandinas a nível central, é utilizado no tratamento da dor aguda ligeira a moderada, também como antipirético e pode ser administrado por via parentérica (1g q 6/8 h IV até máximo de 8g/dia). É importante evitar doses hepatotóxicas, superiores a 4g/dia, sobretudo em doentes com deplecção de

It should also be noted that cases have been described of association with decompensated heart failure, especially in patients with renal failure^(22, 23).

Ketorolac (10-30 mg q6 h i.v.), **tenoxicam** (20 mg/d i.v.) and **diclofenac** (75 mg q12 h i.v.) are examples of NSAIDs administered parenterally. Ketorolac is the strongest, with rapid onset of action; use for periods of more than 3 days is not recommended due to the increased risk of renal failure and gastrointestinal bleeding⁽⁶⁾. Patients aged over 65, with renal failure, or weighing less than 50 kg should be given lower doses⁽¹⁾.

Metamizol (1-2 g q8 h i.v.) is an NSAID derived from pyrazole that has a stronger analgesic effect than aspirin with less risk of gastrointestinal bleeding. It is particularly indicated for moderate to severe pain. Adverse reactions include agranulocytosis and aplastic anemia, although with an extremely low incidence. Cutaneous reactions such as exanthema, as well as hypotension, can also occur after rapid intravenous administration⁽²⁴⁾.

Acetaminophen, which acts by central inhibition of prostaglandin synthesis, is used for the treatment of acute mild to moderate pain and as an antipyretic. It can be administered parenterally (1 g q6/8 h i.v. up to a maximum of 8 g/day). High doses (over 4 g/day) can cause liver damage and should be avoided, particularly in patients with glutathione deficiency through liver dysfunction or malnutrition; in these cases the dose should not exceed 2 g/day^(1, 25).

The role of selective cyclo-oxygenase enzyme inhibitors in intensive care is still unclear⁽¹⁾. Parecoxib (20 mg q6 h or 40 mg q12 h) is currently the only COX-2 inhibitor available for parenteral administration that has demonstrated efficacy in the treatment of pain and inflammation (doses should be reduced in patients aged over 65, with renal or liver failure, or weighing less than 50 kg). This drug class has significantly lower gastrointestinal toxicity and does not inhibit platelet aggregation; differences from NSAIDs in terms of adverse renal effects and cardiovascular risk have yet to be determined⁽²⁶⁾.

*Quadro I***Fármacos recomendados para analgesia no doente ventilado**

Fármaco	Bólus	Infusão	Farmacocinética	Modo administração
MORFINA	0,01-0,15 mg/kg ev	0,07-0,5 mg/kg/h ev	início: < min pico: 0,5-1 h duração: 3-7 h	Bólus ev q 5 -15 min até efeito pretendido; uma vez controlada a dor, administração ev intermitente ou contínua, com bólus suplementares prn
FENTANIL	0,35-1,5 µg/kg ev q 0,5/1 h	0,7-10 µg/kg/h ev	início: 1-5 min duração: 0,5/1 h	Bólus ev q 5 - 15 min, até efeito pretendido; uma vez controlada a dor administração intermitente ou contínua, com bólus suplementares prn

*Table I***Drugs recommended for analgesia in the ventilated patient**

Drug	Bolus	Infusion	Pharmacokinetics	Mode of administration
MORPHINE	0.01-0.15 mg/kg i.v. q1-4 h	0.07-0.5 mg/kg/h i.v.	onset: < min peak: 0.5-1 h duration: 3-7 h	Bolus i.v. q5-15 min. until the desired effect is achieved: once pain is controlled, intermittent or continuous i.v. administration, with supplementary pulses as required
FENTANYL	0.35-1.5 µg/kg i.v. q 0.5/1 h	0.7-10 µg/kg/h i.v.	onset: 1-5 min duration: 0.5/1 h	Bolus i.v. q5-15 min. until the desired effect is achieved: once pain is controlled, intermittent or continuous administration, with supplementary as required

glutação (disfunção hepática, má nutrição), casos em que a dose diária não deverá ultrapassar os 2g/dia^(1, 25).

O papel dos inibidores selectivos da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2) em CI, encontra-se ainda por determinar⁽¹⁾. Actualmente o Parecoxib (20 mg 6/6h ou 40 mg 12/12h) é o único inibidor selectivo da COX-2 disponível para administração parentérica e com eficácia comprovada no tratamento da dor e inflamação (as doses devem ser reduzidas nos doentes com

CONCLUSION

Pain is a common phenomenon in the ICU and has important repercussions on homeostasis in the critical patient. Effective pain control is thus important, whether by pharmacologic or non-pharmacologic means. Morphine and fentanyl are the first-line drugs for analgesia in the mechanically ventilated critical patient (*Table I*).

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

DANIEL FERREIRA

Rua dos Lírios, 30

Herdade da Aroeira

2820-561 Charneca da Caparica – Portugal

e-mail: dferreira@netvisao.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al., for the Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002 Jan;30(1):119-41.
2. Soliman HM, Melot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 2001 Aug;87(2):186-92.
3. Park G, Coursin D, Wild L et al. Commentary. Balancing sedation and analgesia in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2001 Oct;17(4):1015-27.
4. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, et al. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: findings from the SUPPORT research investigations. For the SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment). *Crit Care Med.* 1996 Dec;24(12):1953-61.
5. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, et al. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intensive Care Med* 1999 Dec;25(12):1421-6.
6. Hall LG, Oyen LJ, Murray MJ. Analgesic agents. Pharmacology and application in critical care. *Crit Care Clin.* 2001 Oct;17(4):899-923, viii.
7. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Crit Care Clin.* 1999 Jan;15(1):17-33, v.
8. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 1994 Jun 15;51(12):1539-54.
9. Svorkdal N. Treatment of inoperable coronary disease and refractory angina: spinal stimulators, epidurals, gene therapy, transmyocardial laser and counterpulsation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004 Mar;8(1):43-58.
10. Fraser GL, Riker RR. Monitoring sedation, agitation, analgesia, and delirium in critically ill adult patients. *Crit Care Clin* 2001 Oct;17(4):967-87.
11. Melzack R, Katz J. Pain measurement in persons in pain. In Wall PD, Maelzack R (eds): *Textbook of pain*, Edinburgh, Churchill Livingstone 1999, pp. 337-351.
12. Ho K, Spence J, Murphy MF. Review of pain-measurement tools. *Ann Emerg Med* 1996 Apr;27(4):427-32.
13. Kazuhiko Fukuda. Intravenous Opioid Anesthetics. In: Miller RD (ed.). *Anesthesia*, 6th ed. New York: Churchill Livingstone Inc.; 2005:379-438.
14. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998 Aug;114(2):541-8.
15. Wagner BK, O'Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1997 Dec;33(6):426-53.
16. Bamigbade TA, Langford RM. Tramadol hydrochloride: an overview of current use. *Hosp Med* 1998 May;59(5):373-6.
17. Budd K, Langford R. Tramadol revisited. *Br J Anaesth* 1999 pr;82(4):493-5.
18. Pitsiu M, Wilmer A, Bodenham A, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite, remifentanyl acid, in ICU patients with renal impairment. *Br J Anaesth* 2004 Apr;92(4):493-503.
19. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial. *Crit Care* 2004;8(4):R268-R280.
20. Cohen J, Royston D. Remifentanyl. *Curr Opin Crit Care.* 2001 Aug;7(4):227-31.
21. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 1993 Sep;44(3):643-53.
22. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology.* 2003 Mar;14(2):240-6.
23. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002 Feb 11;162(3):265-70.
24. Cruz P, Garutti I, Diaz S, Fernandez-Quero L. Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2002 Oct;49(8):391-6.
25. Prescott LF. *Drugs.* 2003;63 Spec No 2:51-6. [New perspectives on paracetamol].
26. Stichtenoth DO, Frolich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs.* 2003;63(1):33-45.