

Sedação e Analgesia em Terapia Intensiva *

Sedation and Analgesia in Intensive Care

Fábio Ely Martins Benseñor¹; Domingos Dias Cicarelli, TSA²

RESUMO

Benseñor FEM, Cicarelli DD - Sedação e Analgesia em Terapia Intensiva

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A ansiedade e a dor podem causar maior desconforto e risco aumentado de complicações no pós-operatório de pacientes cirúrgicos, prolongando inclusive seu tempo de internação. O objetivo deste estudo foi revisar os conceitos de sedação e analgesia em terapia intensiva, atualizando os conhecimentos e permitindo a revisão das informações disponíveis na literatura, assim como os consensos já publicados.

CONTEÚDO: Apresentamos separadamente a sedação e analgesia, revisando cada grupo de fármacos disponível na prática clínica, suas características principais bem como seus efeitos colaterais mais importantes. Acrescentamos alguns protocolos utilizados em nossa UTI para analgesia e sedação, assim como as conclusões do último consenso do Colégio Americano de Medicina Intensiva e da Sociedade Americana de Terapia Intensiva.

CONCLUSÕES: Apesar do grande arsenal terapêutico disponível na prática clínica, nota-se um grande desconhecimento das principais características dos fármacos utilizados para sedação e analgesia em terapia intensiva. Os consensos realizados tentam difundir as qualidades e efeitos colaterais dos fármacos mais utilizados, normatizando seu uso, tornando a analgesia e sedação realizadas nas UTI, procedimentos que beneficiem e recuperem mais rapidamente os pacientes.

Unitermos: ANALGESIA; SEDAÇÃO; TERAPIA INTENSIVA

SUMMARY

Benseñor FEM, Cicarelli DD - Sedation and Analgesia in Intensive Care

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Pain and anxiety may cause major discomfort, increase the risk for postoperative complications in surgical patients and may even prolong their hospital stay. This study aimed at reviewing concepts of sedation and analgesia in intensive care, updating knowledge and reviewing information available in the literature as well as already published consensus.

CONTENTS: Sedation and analgesia are presented in separate, reviewing each group of available drugs, their major characteristics and side-effects. We have included some protocols used in our ICU for analgesia and sedation as well as the conclusions of the latest consensus of the American College of Critical Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine.

CONCLUSIONS: In spite of the therapeutic armamentarium available, there is a lack of understanding about major characteristics of drugs used for sedation and analgesia in Intensive Care. Developed consensus try to explain qualities and side-effects of most popular drugs, normalizing their use for ICU analgesia and sedation to benefit and faster recover patients.

Key Words: ANALGESIA; INTENSIVE CARE; SEDATION

INTRODUÇÃO

Um grande número de motivos pode levar pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) a graus variados de ansiedade, sobretudo quando falamos de unidades especializadas em cuidados pós-operatórios. Associada à apreensão que motivou o procedimento cirúrgico, perda de controle físico, incapacidade em comunicar-se, analgesia inadequada e desorientação podem agravar o

desconforto do paciente. Auto-extubação, retirada indevida de catéteres venosos e arteriais, não cooperação em atividades terapêuticas e contusões, lacerações ou fraturas devido à agitação psicomotora podem complicar o quadro clínico e prolongar a permanência do paciente na UTI e no próprio hospital. Agitação, no sentido de atividade motora excessiva e despropositada, pode ter múltiplas etiologias, cada qual necessitando diferentes medidas terapêuticas. A eliminação de fatores que possam alterar o estado psicomotor do paciente como, por exemplo, dor ou desconforto, pode reduzir o tempo de internação do paciente na unidade, evitar exames laboratoriais desnecessários e dispensar a opinião de profissionais de outras especialidades, o que representa redução importante dos custos hospitalares¹. Estudos mostram que antibióticos são os medicamentos utilizados com maior frequência em UTI cirúrgicas, e anti-hipertensivos os mais utilizados em UTI clínicas. Se considerássemos sedativos e analgésicos como uma única classe, seria o grupo mais utilizado tanto em UTI clínicas como cirúrgicas².

Uma das principais funções do intensivista, imediatamente após a admissão, é controlar a sucessão desfavorável de eventos que se inicia com ansiedade, progride com liberação de catecolaminas e mediadores hormonais de processos ca-

* Recebido do (**Received from**) Unidade de Apoio Cirúrgico - CET/SBA da Disciplina de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC - FMUSP), São Paulo, SP

1. Anestesiologista da Equipe de Emergência do HC da FMUSP. Supervisor da Unidade de Apoio Cirúrgico do HC da FMUSP. Doutor pela Disciplina de Anestesiologia da FMUSP

2. Co-Responsável pelo CET/SBA da Disciplina de Anestesiologia do HC da FMUSP. Especialista em Terapia Intensiva/AMIB

Apresentado (**Submitted**) em 08 de novembro de 2002

Aceito (**Accepted**) para publicação em 10 de fevereiro de 2003

Endereço para correspondência (**Correspondence to**)

Dr. Domingos Dias Cicarelli

Av. Piassanguaba, 2933/71 Planalto Paulista

04060-004 São Paulo, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

tabólicos que levam a maior consumo de oxigênio e culmina com o aumento da morbidade e da mortalidade pós-operatórias³. O quadro I descreve as principais indicações de sedação em terapia intensiva, e o quadro II, possíveis causas que tenham levado a estas indicações⁴.

Quadro I - Indicações de Sedação de Pacientes em Medicina Intensiva

Redução da ansiedade
Redução do consumo de oxigênio
Prevenção de lembranças de memórias desagradáveis
Melhorar sincronismo com o ventilador
Restringir pacientes reativos
Tratamento de abstinência por álcool
Durante paralisia com bloqueadores neuromusculares
Durante a fase final da retirada da ventilação mecânica

Quadro II - Causas Possíveis de Agitação em Unidades de Terapia Intensiva

Alterações metabólicas
Hipoxemia
Hipercarbia
Hipoglicemia
Hiponatremia
Disfunção renal
Disfunção hepática
Infecção, sepse
Dor
Ansiedade
Intoxicação por drogas
Síndrome da retirada de drogas (abstinência)
Isquemia e processos expansivos do sistema nervoso central

PRÁTICA CLÍNICA

Após tomar-se a decisão de sedar um paciente, cabe ao intensivista a tarefa de decidir a forma de executar sua intenção. O primeiro passo consiste em decidir pela via de administração do agente. Quando possível, a via oral representa boa opção, pois permite a manutenção da terapêutica na unidade de origem após alta da UTI. Seu uso, contudo, representa a exceção, visto que grande parte dos pacientes em unidades de terapia intensiva, sobretudo em pós-operatório, permanece em jejum durante a maior parte da internação. Sendo assim, a via parenteral é a mais utilizada, notadamente a venosa, pois a absorção de diversos fármacos administrados por via muscular ou subcutânea é errática, sendo bom

exemplo o grupo dos benzodiazepínicos. A via venosa também é a única que permite administração contínua. A seguir, deve-se decidir a periodicidade a ser utilizada para a administração do fármaco, contínua ou através de doses intermitentes. Até este instante, ainda não cabe decidir a substância a ser utilizada. Situações que necessitem de sedação por períodos limitados de tempo, como para realização de alguma manobra (exercícios fisioterápicos, introdução de cateter venoso ou arterial, broncoscopia para coleta de material em paciente intubado) podem ser resolvidas através da administração de dose única do agente. Já os casos que necessitam sedação por períodos prolongados de tempo, como pacientes que não sincronizam com o ventilador ou aqueles durante retirada da ventilação controlada mecânica, podem se beneficiar de infusão contínua da medicação escolhida. Uma das vantagens da administração contínua sobre a intermitente é a obtenção de concentrações plasmáticas estáveis do(s) agente(s) utilizado(s), evitando o perfil em "picos e vales" da administração errática. Outra vantagem diz respeito ao tempo despendido para preparo. Segundo estudo de Parker e col.⁵, o tempo necessário para um(a) enfermeiro(a) preparar, administrar, documentar e monitorar os efeitos agudos de uma medicação venosa intermitente é de 14 minutos. Multiplique este tempo pelo número de vezes em que são necessárias repetições do sedativo durante as 24 horas do dia, considere todo este tempo não dedicado aos outros pacientes da unidade e ficará fácil visualizar o quão vantajosa pode ser a infusão contínua sobre a administração intermitente. Por outro lado, Kollef e col.⁶, em 1998, mostraram uma associação estatisticamente significativa entre o uso de sedação venosa contínua e maior tempo em ventilação controlada mecânica, maior tempo de permanência em UTI e maior tempo de hospitalização. Contudo, no referido estudo os pacientes não foram direcionados aos grupos de forma aleatória, o que pode ter permitido que os pacientes de controle mais difícil tenham sido incluídos dentre aqueles que receberam sedação de forma contínua^{7,8}. Por fim, cabe a decisão sobre qual agente utilizar. Muitas vezes a associação de diferentes agentes pode trazer benefícios, particularmente quando se somam os efeitos de sedativos e analgésicos, de forma que a escolha nem sempre cairá sobre um agente isolado.

AGENTES DISPONÍVEIS

Apenas por questões didáticas, os agentes mais frequentemente utilizados em sedação foram divididos em seis grupos: barbitúricos (notadamente o tiopental sódico), benzodiazepínicos (incluindo o midazolam, o diazepam e o lorazepam, não disponível no Brasil para infusão parenteral), derivados fenólicos (propofol), neurolépticos (limitados em sedação exclusivamente ao haloperidol), opióides (incluindo a morfina e o fentanil e seus derivados) e agentes inalatórios (particularmente o isoflurano).

Barbitúricos

São utilizados em terapia intensiva apenas quando há necessidade de proteção cerebral, como no pós-operatório imediato de traumas de crânio, e no tratamento de síndromes convulsivas. A meia-vida longa⁹, o baixo índice terapêutico e a existência de fármacos mais adequados para sedação e amnésia em terapia intensiva, como os benzodiazepínicos, transformaram-nos em medida de exceção. São particularmente contra-indicados em pacientes que apresentem instabilidade hemodinâmica, por seus efeitos depressores do miocárdio. Em nossa UTI, seu uso está restrito aos casos nos quais a preferência do neurocirurgião recai sobre o tiopental e não existam contra-indicações. Em tais situações, a dose inicial preconizada é de 3 a 5 mg.kg⁻¹, seguida por manutenção de 3 a 5 mg.kg⁻¹.h⁻¹^{10,11}.

Benzodiazepínicos

O grupo de fármacos mais confiável na busca de amnésia anterógrada, apresenta alto índice terapêutico e propriedades ansiolíticas, sedativas e anticonvulsivantes e certo grau de relaxamento muscular⁹ que o tornaram a classe de sedativos mais utilizada em terapia intensiva. Os efeitos sobre a respiração são pequenos, e aparecem com maior frequência em idosos e em portadores de doença respiratória crônica, sobretudo em retentores de CO₂. De forma similar, os efeitos sobre o sistema cardiovascular geralmente não apresentam importância clínica, seja por diminuição da resistência vascular periférica (midazolam) ou depressão miocárdica e redução do débito cardíaco (lorazepam e diazepam). Dentre os agentes mais utilizados, o diazepam é a melhor escolha para períodos mais longos sob sedação, pois em tais casos a produção de metabólitos ativos não representa problemas. A dose preconizada é de 0,1 a 0,2 mg.kg⁻¹, e a administração por via parenteral é dolorosa, especialmente devido ao emprego de propilenoglicol como solvente. O midazolam representa a principal opção para sedação durante períodos menores de tempo. O início de ação ocorre em menos de um minuto, e o pico plasmático em cerca de cinco minutos. A dose preconizada na literatura é de 0,025 a 0,35 mg.kg⁻¹ para administração em dose única, e de 0,03 a 0,15 mg.kg⁻¹ para infusão contínua. Nos casos em que a infusão contínua se prolonga, o despertar pode levar até 48 horas, particularmente quando associada à administração de outros sedativos. Além da diversidade de perfis farmacocinéticos disponíveis, outra vantagem da utilização de benzodiazepínicos é a existência de antagonista específico (flumazenil), ainda que este reverta o efeito sedativo mais facilmente que os efeitos depressores sobre a respiração. São também a opção de escolha no tratamento de abstinência alcoólica¹². Contudo, pacientes que façam uso de benzodiazepínicos por períodos prolongados podem apresentar síndrome de abstinência após a retirada, caracterizada por ansiedade e pânico, geralmente acompanhados por taquicardia, hipertensão arterial e hipertermia¹². A retirada gradual do benzodiazepínico pode prevenir tais sintomas.

Na Unidade de Apoio Cirúrgico, o midazolam é uma das opções para sedação durante procedimentos de curta duração. Também é empregado quando há recepção de pacientes hipotérmicos, em vigência da qual a retirada da ventilação mecânica não é realizada.

Derivados Fenólicos

O propofol é um derivado alquil-fenólico que possui propriedades sedativas, antieméticas, anticonvulsivantes e hipnóticas, porém não analgésicas, utilizado em anestésias como indutor¹⁰. Tem início de ação rápido (menos de um minuto após injeção por via venosa) e, devido à sua alta lipossolubilidade, é rapidamente distribuído aos tecidos ricamente vascularizados. Sua meia-vida também é curta. A preparação comercialmente disponível consiste do agente em emulsão de óleo de soja, glicerol e proteínas derivadas de ovo. Seu uso como sedativo em terapia intensiva vem aumentando após a introdução, no mercado, de bombas de infusão contínua específicas para o propofol. Contudo, o preço ainda elevado do agente faz com que seu uso fique reservado àquelas situações nas quais o despertar rápido seja necessário, como pacientes que necessitem avaliação neurológica frequente, ou aqueles para os quais programe-se sedação por curto período de tempo, como durante etapas finais do desmame de ventilação mecânica ou para realização de procedimentos. Quando em infusão contínua, é mais fácil aprofundar ou diminuir os níveis de sedação com o uso de propofol que com midazolam. Sua utilização em pacientes neurocirúrgicos é benéfica sob vários aspectos, incluindo as já citadas propriedades anticonvulsivantes (provavelmente mediadas por receptores GABA cerebrais) e sua capacidade em reduzir o fluxo sanguíneo cerebral e o consumo cerebral de oxigênio¹³. Cuidados devem ser tomados quando da utilização do propofol em idosos, pacientes hipotensos ou hemodinamicamente instáveis, ou naqueles com fração de ejeção diminuída (menor que 50%)¹⁴, devido, em maior parte, ao efeito vasodilatador sistêmico¹³. Outro aspecto que exige atenção à utilização é o risco de infecção: são obrigatórias técnicas de assepsia no preparo e infusão, deve-se evitar a manipulação excessiva da via pela qual o propofol é infundido, e substituição de todo o sistema de infusão após 12 horas. Todos estes cuidados são devidos ao fato de que o propofol não contém antimicrobianos ou conservantes, e de que o veículo permite crescimento de microorganismos, incluindo bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos¹³. Recentemente, uma das empresas que produz o propofol apresentou uma preparação do fármaco que inclui um agente antimicrobiano (EDTA propofol). Há que se lembrar que o veículo da preparação comercial será metabolizado e, após infusão contínua prolongada, elevará a produção de CO₂, e também que infusões por longo tempo de propofol estão associadas à elevação nos níveis séricos de lipídeos, particularmente triglicérides¹³⁻¹⁵. A infusão contínua está contra-indicada em crianças devido ao risco de acidose grave e morte¹⁶. Estudos comparativos entre propofol e midazolam têm demonstrado, em sua maioria, melhores resultados com o pro-

popofol, ainda que a amnésia devido ao midazolam seja mais intensa¹⁴. Em nossa UTI, o propofol é empregado para sedação por períodos menores que 24 horas, pois, em tais situações, o custo do fármaco é compensado pela alta precoce. A dose de ataque é de 0,25 a 2 mg.kg⁻¹, administrados lentamente em período não menor que trinta segundos. A dose contínua varia de 1 a 12 mg.kg⁻¹.h⁻¹, de acordo com o nível de sedação desejado¹⁰.

Neurolépticos

O haloperidol, seja através de administração intermitente ou contínua, tem sido utilizado como uma valiosa alternativa para sedação em terapia intensiva, devido à sua ação bloqueadora pós-sináptica em vias dopaminérgicas centrais, com conseqüente melhora nos estados de agitação. As vantagens de sua utilização com tal finalidade incluem início de ação rápido, ausência de depressão respiratória ou hemodinâmica e possibilidade de manutenção do paciente. Ainda que a administração intermitente seja a mais freqüente, infusão contínua pode promover certos benefícios, como dispensar a associação com outras medicações. Não possui efeitos amnésicos. Sua utilização em infusão contínua foi associada a retardo na condução átrio-ventricular com conseqüente prolongamento do intervalo Q-T e, em alguns casos, ao diagnóstico de *torsade de pointes*¹⁷, principalmente durante a utilização de amiodarona ou quinidina. Desta forma, uma precaução a ser tomada antes do início da infusão consiste em obter-se um eletrocardiograma (ECG) de referência e acompanhar alterações através de ECG diário.

Opióides

Ainda que sejam usados em terapia intensiva primariamente como analgésicos, os derivados opióides, particularmente a morfina e o fentanil, podem potencializar o efeito sedativo de outros agentes, principalmente por sua ação sobre os receptores κ . Serão discutidos de forma mais detalhada adiante neste capítulo. Justamente por sua ação analgésica e sedativa, o fentanil representa a primeira opção em pós-operatório imediato em nossa UTI.

Agentes Inalatórios

Utilizados na prática anestésica, agentes halogenados, particularmente o isoflurano, têm sido utilizados para sedação em terapia intensiva em pacientes em ventilação mecânica. Muitos ventiladores utilizados em terapia intensiva permitem a adição de vaporizadores específicos para cada agente no circuito. Em outros casos, adaptações podem ser feitas. A principal vantagem dos halogenados como sedativos em terapia intensiva é a facilidade de uso. A concentração cerebral efetiva é atingida rapidamente, e o ajuste de dosagem baseado nas manifestações clínicas é bastante simples. Por seu efeito broncodilatador potente, representam opção no tratamento do estado de mal asmático. Seu uso em crises de estado epiléptico refratárias ao tratamento convencional tam-

bém é descrito, particularmente até a obtenção de efeitos terapêuticos máximos com os fármacos usuais, como a fenitoína¹⁸. Nestas situações, a redução indesejada da pressão arterial, seja por depressão miocárdica no uso do halotano seja por vasodilatação no uso do isoflurano, pode ser tratada com infusão de volume associada ou não à infusão de dopamina. Ainda, estudo de 1990¹⁹ comparando sedação contínua com uso de midazolam ou isoflurano relatou diminuição significativa da concentração plasmática de adrenalina no grupo que recebeu isoflurano.

Afora a redução pressórica, particularmente nos pacientes hipovolêmicos, nos quais sua utilização é contra-indicada, cuidados especiais devem ser tomados no sentido de evitar a poluição ambiental devido ao uso dos halogenados. Ventiladores projetados para uso com estes agentes geralmente incorporam sistemas antipoluição a serem conectados ao sistema de vácuo do hospital. Mesmo nesta situação, repetidas operações de aspiração traqueal, com sucessivas desconexões do sistema respiratório, podem provocar níveis indesejáveis de poluição ambiental. Particularmente para estes casos recomendam-se sistemas de aspiração traqueal que dispensem a desconexão do sistema.

O isoflurano é o agente halogenado mais utilizado com tal finalidade devido à ausência de efeitos hepáticos, renais ou adrenais, mesmo após utilização prolongada. A concentração preconizada gira em torno de 0,5% a 0,8%. Ainda que certos estudos questionem os níveis séricos de íons fluoreto após administração prolongada²⁰, há um consenso de que tais níveis não sejam elevados a ponto de provocar lesões, ao contrário do que pode ocorrer com o enflurano e o sevoflurano. Aparentemente, relatos de insuficiência renal após administração prolongada de isoflurano parecem estar relacionados com a diminuição do débito cardíaco, e não com a produção de metabólitos.

Uma vez iniciada a infusão do agente escolhido, cabe ao intensivista avaliar de forma objetiva o efeito de sua opção terapêutica e ajustar a dosagem, a fim de obter o nível de sedação proposto. Diferentes escalas são utilizadas para quantificar o grau de sedação. Um estudo de Schulte-Tamburen e col., em 1999²¹, correlacionou cinco sistemas de avaliação de sedação (Escala de Ramsay, Cohen, Cambridge, Bloomsbury e Newcastle ou Cook) com potenciais evocados auditivos. A melhor correlação foi obtida com a Escala de Ramsay, que classifica os pacientes em graus entre 1 (ansiedade e agitação/inquietude, ou ambos) e 6 (nenhuma resposta) (Tabela I).

Tabela I - Escala de Sedação de Ramsay

Paciente desperto	
Nível 1	Paciente ansioso, agitado ou inquieto
Nível 2	Paciente cooperativo, orientado ou tranqüilo
Nível 3	Paciente somente responde a comandos
Paciente adormecido	
Nível 4	Resposta rápida *
Nível 5	Resposta vagarosa
Nível 6	Nenhuma resposta

* Resposta a uma batida patelar leve ou estímulo sonoro alto

Bloqueadores Neuromusculares

Fazemos parte de uma UTI com equipe médica composta exclusivamente por anesthesiologistas e, desta forma, sentimos à vontade para deixar o uso de bloqueadores neuromusculares reservado para situações específicas, como o cálculo da PEEP ideal e de outras variáveis ventilatórias que exijam total imobilização do paciente. Em tais casos, é obrigatória a associação de um sedativo para impedir que o paciente esteja imobilizado e consciente. Fica então a pergunta: se o uso de bloqueadores neuromusculares pressupõe a associação de sedativos, qual o propósito em utilizá-los? Quando se defrontar com dificuldade ao sedar um paciente, reveja seu esquema terapêutico, faça os ajustes necessários, solicite sugestões de um especialista, mas resista à tentação de utilizar bloqueadores neuromusculares desnecessariamente.

Técnicas de sedação devem ser encaradas como ferramentas, e como tais, devem ser utilizadas de forma sábia na finalidade para a qual foram desenvolvidas. Contudo, o uso indiscriminado de tais recursos pode ser extremamente danoso, especialmente quando falamos em imobilizar um paciente através do uso de bloqueadores neuromusculares, às vezes sob o inverídico pretexto de que "paciente intubado, paciente sedado". A observação de um paciente intubado, em ventilação mecânica, acordado e consciente, sentado numa poltrona, não deveria causar o assombro que normalmente causa aos médicos que visitam nossa UTI.

A finalidade básica de uma unidade de terapia intensiva, e do hospital em si, é devolver o paciente ao seu convívio habitual o mais precocemente possível²⁵. Uma etapa importante da recuperação diz respeito à interação e a participação do paciente em seu processo de recuperação. Estando despertos e alertas, seu relacionamento com familiares, amigos e com o próprio ambiente da UTI pode trazê-los para um pouco mais perto de seu cotidiano, e devolver-lhes um pouco daquele sentimento que faz com que sintamo-nos humanos, um requisito básico para a sobrevivência.

ANALGESIA EM UTI

Indicações

A simples admissão hospitalar de um paciente é um fator que gera ansiedade (medo do desconhecido)²⁶ e algumas vezes depressão, estando estes dois sintomas diretamente relacionados à intensidade da dor relatada pelo paciente, estando ou não correlacionada à doença do paciente. Todo o quadro descrito torna-se muito mais intenso quando existe a necessidade da internação em UTI, sendo neste caso a ansiedade do paciente potencializada pela dos familiares. Os pacientes críticos internados em UTI sofrem muitas vezes de síndrome dolorosa caracterizada por dor, privação de sono, delírio, além de alterações cardiovasculares, respiratórias e hormonais²⁷.

Quando a UTI é responsável também pelo acompanhamento do paciente no período pós-operatório, torna-se mais evi-

dente a necessidade de terapia antálgica eficaz para que o paciente apresente evolução satisfatória. Em torno de 42% dos pacientes internados em UTI referem como as piores recordações a dor, o medo e a ansiedade. A importância da dor é muitas vezes minimizada e seu tratamento insuficiente na UTI²⁸.

Avaliação da Dor

A necessidade de avaliação e quantificação da dor referida pelo paciente é imprescindível, devendo ser realizada de forma sistemática, contínua, para que seja possível a instalação da terapêutica e avaliação da eficácia da mesma²⁶.

A maioria dos pacientes internados em UTI sofre de doenças crônicas agudizadas ou doenças tratadas cirurgicamente, apresentando portanto quadros de dor aguda. Tais quadros podem ser avaliados de forma efetiva e completa através das escalas análogo-visual, numérica-visual e descritiva-verbal²⁹. Na escala descritiva-verbal, a intensidade da dor é avaliada através de quatro descritores, que são: *sem dor*, *dor leve*, *dor moderada* até *dor intensa*³⁰. A escala análogo-visual, a mais utilizada por sua simplicidade e eficácia, varia de 0 (sem dor) até 10 (dor muito forte), sendo o paciente solicitado a quantificar sua dor por uma nota dentro desta escala²⁹. Nos pacientes pediátricos na faixa pré-escolar utilizamos a escala de avaliação facial, que varia de faces sorrindo até faces chorando²⁹.

Técnicas

Na Unidade de Apoio Cirúrgico do Hospital das Clínicas da FMUSP, utilizamos as técnicas de analgesia balanceada (associação dos diversos tipos de analgésicos e formas de administração) e a analgesia controlada pelo paciente (ACP - com bombas de infusão específicas, tanto pela via venosa quanto peridural).

TERAPÊUTICA

Analgésicos Opióides

A analgesia conferida pelos opióides ocorre quando existe a interação destes com seus receptores endógenos. Os principais receptores opióides são classificados em: μ (mu), δ (delta), κ (kappa)^{31,32}.

Os opióides endógenos ou exógenos ligam-se aos receptores, tanto no sistema nervoso central como em outros tecidos³³. De acordo com sua ação no receptor, os opióides podem ser classificados em: agonista (morfina, meperidina, fentanil, alfentanil, sufentanil, entre outros); antagonista (naloxona); agonista parcial (buprenorfina); agonista/antagonista (nalbufina, nalorfina, entre outros).

Os principais opióides agonistas utilizados em UTI são: morfina, meperidina, fentanil; podendo ser utilizados por via venosa ou peridural. Se utilizados por via venosa, têm suas características principais evidenciadas na tabela II²⁷.

Tabela II - Características dos Opióides

Droga	Dose Equipotente (mg)	Pico de Ação (min)	Duração (horas)
Meperidina	100	10 - 15	3 - 4
Morfina	10	15 - 20	4 - 5
Fentanil	0,1	5	0,5 - 1,0

De acordo com os dados expostos na tabela II, evidenciamos que o fentanil, opióide mais utilizado em anestesia, tem seu uso restrito em UTI, por apresentar duração de ação muito curta, apesar do seu rápido início de ação²⁷. Ainda assim pode ser utilizado em infusão contínua, muitas vezes associado ao midazolam, utilizando-se em bomba de infusão 50 ml (2500 µg) de fentanil diluídos em outros 50 ml de solução fisiológica, com uma taxa de infusão inicial de 5 ml.h⁻¹ ou 1 a 3 µg.kg⁻¹.h⁻¹. Sua indicação principal consiste na analgesia de pacientes hemodinamicamente instáveis, sendo nesse caso mais seguro do que a morfina e a meperidina, por causar menor liberação de histamina e conseqüentemente menor vasodilatação e hipotensão arterial²⁷.

A morfina ainda é o opióide de uso intravenoso mais difundido, podendo ser utilizada em injeções intercaladas, em doses que podem variar de 1 a 5 mg a cada 1 ou 2 horas²⁷. A morfina é o opióide de escolha para utilização na técnica de analgesia controlada pelo paciente (ACP venosa). Nesta técnica, uma solução com o opióide diluído, por exemplo 100 mg de morfina diluídos em 90 ml de solução fisiológica (solução de 1 mg.ml⁻¹), é colocada em uma bomba de infusão própria para ACP, conectada a um acesso venoso do paciente. Esta bomba é programada para administrar uma dose inicial de 1 a 5 mg, infusão contínua de 1 a 2 ml.h⁻¹ e doses adicionais pré-determinadas de 1 a 2 mg desta solução para o paciente, quando ele aciona um controle especial ao seu alcance. Esta bomba é ainda programada para administrar a dose em intervalos mínimos de segurança, por exemplo a cada 10 minutos, mesmo quando o paciente aciona constantemente o controle.

Em nosso meio a meperidina é ainda muito utilizada nas UTI, principalmente em analgesia pós-operatória. Para um adulto de 70 kg, pode ser utilizada na dose de 50 a 100 mg por via venosa ou muscular como dose inicial, sendo repetida em doses variáveis de 18 a 30 mg por hora²⁷. Seu uso, apesar de muito difundido, ainda é controverso, pela intensa liberação de histamina causada pela meperidina (assim como a morfina), mas principalmente pelo fato da meperidina ser metabolizada em ácido meperidínico e normeperidina. A normeperidina, quando acumulada, é tóxica ao sistema nervoso central, podendo causar excitação com manifestação clínica de convulsões^{29,33}. As complicações descritas acima com a meperidina foram observadas com doses superiores a 1 grama por dia do fármaco²⁹.

Outra forma muito difundida de administração dos opióides é a via peridural. Normalmente os opióides mais utilizados por essa via são a morfina e o fentanil. Esta forma de administração para analgesia em UTI, geralmente é uma continuação da técnica anestésica; porém, catéteres no espaço peridural

podem ser colocados para realização de analgesia em pacientes internados nas UTI, ou mesmo para tratamento de pacientes com dores crônicas. O cateter peridural pode ser colocado desde a região torácica alta até a região lombar baixa, e mantido por 7 dias no período pós-operatório, até 1 mês quando tunelizado. O cateter peridural deve ser manipulado de forma asséptica para evitar o risco de infecção, que poderia se disseminar para o sistema nervoso central. Pelo cateter peridural, opióides podem ser administrados no período pós-operatório, adicionados ou não a anestésicos locais. No caso da morfina, a dose mais utilizada por via peridural é 2 mg, promovendo analgesia que varia de 12 a 36 horas. Esta dose pode ser repetida a cada 24 horas ou mais, de acordo com as necessidades do paciente. No caso do fentanil, utilizamos na nossa UTI, a ACP de fentanil com anestésico local (180 ml de solução fisiológica acrescido de fentanil 20 ml e bupivacaína sem vasoconstritor a 0,5% 50 ml). O paciente recebe uma dose inicial de 5 a 10 ml, com infusão contínua de 5 ml.h⁻¹ e possibilidade de doses adicionais de 5 ml.

Os três opióides citados, independentemente da via de administração, possuem como principais efeitos colaterais o risco de depressão respiratória, euforia, náuseas e vômitos, diminuição da motilidade intestinal, retenção urinária, prurido, sedação (quando em doses excessivas) e potencialização de outros fármacos (sedativos/hipnóticos)²⁷. Entre os opióides citados, a morfina está associada com a maior incidência desses efeitos colaterais³⁴. São proscritos outros opióides. Podem ser acrescentados na prescrição: prometazina (25 a 50 mg) por via muscular no máximo a cada 8 horas para tratamento de prurido; metoclopramida (10 mg) por via venosa a cada 8 horas para tratamento de náuseas ou vômitos. Sondagem vesical de alívio, caso haja retenção urinária; e naloxona (0,2 mg) por via muscular, além de máscara de oxigênio, se houver depressão respiratória, ou se outros fármacos citados acima forem ineficazes para o tratamento dos efeitos colaterais. As condutas acima descritas podem ser utilizadas para tratamento das complicações do uso de opióides por outras vias de administração diferentes da via peridural.

A buprenorfina é um agonista parcial, mais potente que a morfina, com início de ação rápido (1 minuto por via venosa e 15 minutos por via muscular) e duração de até 6 horas. Pode ser utilizada via venosa, muscular e sublingual (com apresentação específica). Pode induzir depressão respiratória resistente à naloxona²⁹.

A nalbufina é um agonista kappa e antagonista mu, com potência equivalente à morfina, com efeito teto para analgesia e depressão respiratória. Sua associação com opióides como a morfina e o fentanil está contra-indicada pela possibilidade de anular o efeito analgésico²⁹. Pode ser utilizada por via venosa e muscular, com bom efeito para pacientes pediátricos quando utilizada por via subcutânea antes do término da anestesia.

O tramadol age em receptores mu podendo ser utilizado por via venosa, subcutânea, muscular e oral. Deve ser evitado em pacientes com antecedentes convulsivos²⁹.

O principal antagonista puro dos opióides é a naloxona, que possui duração de ação mais curta que a da maioria dos

opioides que ele vai antagonizar³³. Sua administração deve ser lenta e em pequenas doses, pois instabilidade hemodinâmica, taquicardia, hipertensão arterial, edema pulmonar, disritmias cardíacas são observadas após o uso da naloxona, devendo-se principalmente ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático³³.

Analgesicos Não Opioides

Os grupos mais comuns de analgésicos não opioides utilizados em nosso meio são os antiinflamatórios não hormonais (diclofenaco sódico, tenoxicam, cetoprofeno) e os derivados da pirazolona (dipirona).

Entre os antiinflamatórios não hormonais (AINH), temos o diclofenaco sódico, limitado a administração por via muscular. Deve ser obedecida a dosagem máxima de 150 mg por dia, administrados em duas doses de 75 mg. Por sua ação inibitória na biossíntese das prostaglandinas, apresenta acentuadas propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Porém, sua utilização, assim como dos outros AINH, torna-se restrita em UTI pelo risco de desencadear irritação e até sangramento da mucosa do trato gastrointestinal, possíveis de ocorrer em pacientes submetidos ao grande estresse da internação nas UTI, e pelo desconforto e risco na administração por via muscular. Apresenta ainda limitação de uso em pacientes com quadros de insuficiência renal.

Outros AINH, como o tenoxicam e o cetoprofeno, têm a grande vantagem da possibilidade de administração venosa, possuindo portanto latência de ação menor e conferindo maior comodidade ao paciente. O tenoxicam pode ser administrado em dose de 20 mg por dia até 40 mg por dia (20 mg a cada 12 horas). O cetoprofeno pode ser administrado também em dose de 100 mg por dia até 200 mg por dia (100 mg a cada 12 horas), porém deve ter o conteúdo da ampola diluído em 20 ml de solução fisiológica e administrado lentamente (aproximadamente 20 a 30 minutos) por causar flebite e dor à injeção. Estes dois fármacos apresentam o mesmo mecanismo de ação do diclofenaco sódico e, portanto, as mesmas contra-indicações e limitações ao uso.

Recentemente, surgiram outros AINH, como o parecoxib, que agem por inibição seletiva da ciclooxigenase 2 (COX2). Não inibem a síntese gástrica de prostaglandinas ou a agregação plaquetária e não necessitam ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal moderada²⁹.

Entre os derivados da pirazolona encontramos a dipirona (metamizol). A dipirona caracteriza-se por ser um fármaco de baixo custo, utilizada há muitos anos devido principalmente à sua propriedade antipirética. Apresenta eficácia muito boa como analgésico, quando utilizada em doses venosas de 1 a 2 g (a cada 8 horas) em pacientes adultos. Apresenta também ampla margem de segurança, sendo seus efeitos adversos geralmente devidos a raras reações pseudoalérgicas ou alérgicas³². A dipirona, em contraste com os AINH, é bem tolerada pela mucosa do trato gastrointestinal³². Os principais efeitos colaterais são hipotensão arterial e choque (diretamente relacionados às reações anafiláticas)³², além da agranulocitose e anemia aplástica, cuja incidência após

dose única do fármaco é de cerca de 1 em 1 milhão por ano³². Os riscos de intoxicação por sobredosagem são pequenos, havendo relatos de adultos que sobreviveram a doses de quase 50 g sem nenhuma consequência séria, aguda ou crônica³².

Apesar de ser uma droga não recomendada para sedação ou analgesia de rotina em Unidades de Terapia Intensiva, a cetamina pode ser utilizada, com eficácia, em procedimentos dolorosos e de curta duração, como troca de curativos em pacientes queimados^{27,29}. Apresenta rápido início de ação, curta duração de ação (8-12 minutos), com efeitos mínimos na respiração (porém, esta deve ser sempre monitorizada), não necessitando de associação com outros agentes analgésicos (pois age em receptores centrais opioides), nem com outros agentes hipnóticos. Apresenta como principais efeitos colaterais a estimulação adrenérgica intensa, provocando aumento de frequência cardíaca, pressão arterial (estímulos que podem ser deletérios em determinados pacientes) e alta incidência de sonhos desagradáveis. Para procedimentos de curta duração, a dose de 1 a 2 mg.kg⁻¹ de cetamina por via venosa confere 8 a 12 minutos de analgesia.

CONCLUSÕES

Algumas conclusões foram elaboradas pelo Comitê do Colégio Americano de Medicina Intensiva e Sociedade de Medicina Intensiva^{22-24,35,36} e são descritas a seguir:

1. Midazolam e propofol são os agentes de escolha apenas para o tratamento de curta duração (menos de 24 horas) da ansiedade no adulto em terapia intensiva, e o alto custo é compensado pela rapidez no despertar;
2. Lorazepam é o agente de escolha para o tratamento prolongado de ansiedade do adulto em terapia intensiva. No Brasil, o lorazepam não está disponível para administração parenteral, de forma que tal opção seria factível para nós apenas naqueles pacientes com ingestão oral liberada. Uma opção razoável é o diazepam, devendo-se apenas lembrar que, por ser mais lipofílico que o lorazepam, apresenta uma propensão maior para acúmulo em tecidos periféricos após administração contínua ou repetida;
3. O haloperidol é o agente de escolha para o tratamento de delírio no adulto em terapia intensiva;
4. As drogas contra-indicadas para uso em adultos em terapia intensiva são: a) o etomidato, um agente indutor anestésico com pequeno efeito depressor sobre o sistema cardiovascular. Usado frequentemente em terapia intensiva para sedação durante procedimentos de curta duração, não é recomendado para utilização contínua devido a seus efeitos supressores da cortical adrenal; b) a cetamina pode provocar elevação da pressão arterial, da frequência cardíaca e da pressão intracraniana; c) os agentes barbitúricos como o tiopental sódico e o pentobarbital, usados em terapia intensiva primariamente no controle da hipertensão intracraniana, não são recomendados como sedativos pela ausência de efeitos amnésicos e devido a suas propriedades miocárdio-

- depressoras e vasodilatadoras, com resultante hipotensão arterial e taquicardia; d) do droperidol e a clorpromazina, devido à inexistência de estudos suficientes para torná-los recomendáveis em terapia intensiva;
5. A morfina é o analgésico de escolha para pacientes criticamente enfermos, apesar da liberação de histamina e possibilidade de causar hipotensão arterial;
 6. O fentanil é o analgésico de escolha em pacientes criticamente enfermos com instabilidade hemodinâmica, para pacientes com sintomas de liberação de histamina após o uso de morfina ou com alergia à morfina;
 7. Alguns analgésicos não foram recomendados para uso em pacientes criticamente enfermos: meperidina (pelo metabólito ativo (normeperidina) com possibilidade de causar convulsões), agonistas-antagonistas (como a nalbufina e buprenorfina pelo risco de reverter a ação de outros opióides) e os AINH (pelos riscos de sangramentos gastrintestinais e insuficiência renal);
 8. O pancurônio é o bloqueador neuromuscular preferido para pacientes criticamente enfermos;
 9. O vecurônio é o bloqueador neuromuscular de escolha em pacientes com doença cardíaca ou instabilidade hemodinâmica, nos quais episódios de taquicardia podem ser deletérios.

Sedation and Analgesia in Intensive Care

Fábio Ely Martins Benseñor. M.D., Domingos Dias Cicarelli, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Several reasons may lead patients admitted to ICUs to develop different levels of anxiety, especially when talking about specialized postoperative care units. In addition to the problem motivating surgery, loss of physical control, inability to communicate, inadequate analgesia and disorientation may worsen patients' discomfort. Self-extubation, improper venous and arterial catheters removal, non-cooperation in therapeutic activities, and contusions, lacerations or fractures caused by psychomotor agitation may complicate the clinical picture and prolong patients' hospitalization. Agitation, in the sense of excessive and nonsensical motor activity, may have different etiologies, each one needing different therapeutic measures. The control of factors which may change patients' psychomotor status, such as pain or discomfort, may decrease hospital stay, avoid unnecessary lab tests and spare the opinion of other experts, representing major hospital cost savings¹. Studies have shown that antibiotics are the most common drugs administered in surgical ICUs, and anti-hypertensives are the most common in clinical ICUs. If we consider sedatives and analgesics as a single class, this would be the most commonly used group both in surgical and clinical ICUs².

A major intensivist role immediately after admission is to control the unfavorable succession of events which starts with anxiety, progresses with the release of catecholamines and hormonal mediators of catabolic processes which lead to higher oxygen consumption and peaks with increased postoperative morbidity and mortality³. Chart I describes major sedation indications in intensive care, and Chart II describes potential causes leading to such indications⁴.

Chart I - Indications for Intensive Medicine Patients Sedation

Decrease anxiety
Decrease oxygen consumption
Prevention of disagreeable remembrances or memories
Improve synchronization with the ventilator
Restrict reactive patients
Treatment of alcohol withdrawal syndrome
During paralysis with neuromuscular blockers
During final mechanical ventilation weaning stage

Chart II - Possible Causes of Agitation in Intensive Care Units

Metabolic changes
Hypoxemia
Hypercarbia
Hypoglycemia
Hyponatremia
Renal dysfunction
Liver dysfunction
Infection, sepsis
Pain
Anxiety
Drug intoxication
Drug withdrawal syndrome
Ischemia and central nervous system expansive processes

CLINICAL PRACTICE

After deciding to sedate a patient, it is up to the intensivist to decide how to put into practice his/her decision. The first step is to choose the administration route. Whenever possible, oral drugs are a good option because they allow the therapy to be maintained in the original unit after ICU discharge. Their use, however, is the exception since most intensive care unit patients, especially in the postoperative period, remain in fast during most part of their stay. So, parenteral drugs are the most popular, especially intravenous drugs, because the absorption of several muscular or subcutaneous drugs is erratic, being benzodiazepines a good example. The intravenous route is also the only one allowing for continuous administration.

Then, one has to determine the periodicity of the drug, whether in continuous or intermittent doses. Up to now, no decision should be made about the substance to be administered. Situations needing sedation for limited periods, such as to help some maneuvers (physical therapy, venous or arterial catheter introduction, bronchoscopy to collect material from intubated patients) may be solved with a single dose. Cases needing sedation for prolonged period, such as patients not synchronizing with the ventilator or those being withdrawn from mechanically controlled ventilation, may benefit from continuous infusion. An advantage of continuous as compared to intermittent infusion is the attainment of stable plasma concentrations, preventing the "peaks and valleys" profile of the erratic administration. Another advantage is the time spent in preparation. According to Parker et al.⁵, the time needed for a nurse to prepare, administer, document and monitor the acute effects of an intermittent intravenous drug is 14 minutes. Multiply this time by the number of times the sedative has to be repeated in 24 hours, consider all this time as not dedicated to other patients and it will be easy to see how advantageous may be continuous infusion as compared to intermittent administration. On the other hand, Kollef et al.⁶, in 1998, have shown a statistically significant association between the use of continuous intravenous sedation and longer mechanically controlled ventilation, longer ICU stay and longer hospital stay. However, in this study patients were not randomly allocated to groups, which may have allowed that difficult to control patients would be included among those receiving continuous sedation^{7,8}. Last but not least, the decision must be made about the agent to be used. Very often, the association of different agents may be beneficial, especially when sedative and analgesic effects are added, so the choice will not always be a single agent.

AVAILABLE AGENTS

For didactic purposes only, most common agents used in sedation were divided in six groups: barbiturates (especially sodium thiopental), benzodiazepines (including midazolam, diazepam and lorazepam, not available in Brazil for parenteral infusion), phenol derivatives (propofol), neuroleptics (limited exclusively to haloperidol for sedation), opioids (including morphine and fentanyl and its derivatives) and inhalational agents (especially isoflurane).

Barbiturates

Barbiturates are solely used in intensive care when brain has to be protected, such as in the immediate postoperative period of brain trauma and in the treatment of convulsive syndromes. Its long half-life⁹, low therapeutic index and the availability of more adequate drugs for sedation and amnesia in intensive care, such as benzodiazepines, have transformed them in exception measures. They are particularly counterindicated for patients with hemodynamic instability, for their myocardial depressing effects. In our ICU, they are

restricted to cases in which neurosurgeon's preference is thiopental and there are no counterindications. In such situations, initial dose is 3 to 5 mg.kg⁻¹, followed by maintenance of 3 to 5 mg.kg⁻¹.h⁻¹^{10,11}.

Benzodiazepines

Benzodiazepines are the most reliable group of drugs for anterograde amnesia, with a high therapeutic index, anxiolytic, sedative and anticonvulsant properties, and a certain level of muscle relaxation⁹, which made them the most commonly used sedatives in intensive care. Effects on breathing are minor and are more frequent in elderly and chronic respiratory disease patients, especially those retaining CO₂. Similarly, cardiovascular effects have, in general, no clinical significance, be them peripheral vascular resistance decrease (midazolam) or myocardial depression and cardiac output decrease (lorazepam and diazepam).

Among most popular drugs, diazepam is the best choice for longer sedation periods, because in such cases the production of active metabolites is not a problem. Preconized dose is 0.1 to 0.2 mg.kg⁻¹, and parenteral administration is painful, especially due to the use of propylene glycol as solvent. Midazolam is the primary option for shorter sedation periods. Onset takes less than one minute and plasma peak is reached in approximately 5 minutes. Preconized dose in the literature is 0.025 to 0.35 mg.kg⁻¹ for bolus administration, and 0.03 to 0.15 mg.kg⁻¹ for continuous infusion. When continuous infusion is prolonged, emergence may take up to 48 hours, especially when associated to other sedatives. In addition to the diversity of available pharmacokinetic profiles, another benzodiazepines advantage is the existence of a specific antagonist (flumazenil), although it reverts sedative effects easily than the depressive effects on breathing. They are also the choice to treat alcohol withdrawal syndrome¹². However, patients under benzodiazepines for prolonged periods may present withdrawal syndrome characterized by anxiety and panic, in general followed by tachycardia, arterial hypertension and hyperthermia¹². Gradual benzodiazepine withdrawal may prevent such symptoms. Midazolam is a sedation option in the Surgical Support Unit after short procedures. It is also used in hypothermic patients when mechanical ventilation is not applied.

Phenol Derivatives

Propofol is an alkyl-phenol derivative with sedative, anti-emetic, anti-convulsive and hypnotic, however no analgesic properties, used as anesthetic inducer¹⁰. It has a fast onset (less than one minute after intravenous injection) and due to its high liposolubility, it is rapidly spread to highly vascularized tissues. It has a short half-life. Commercially available preparation consists of the agent in soy oil emulsion, glycerol and egg-derived proteins. Its use for intensive care sedation has increased after the introduction of specific propofol continuous infusion pumps. However, its still high cost limits its use to situations in which fast emergence is

necessary, such as patients needing frequent neurological evaluations or those for whom short period sedation is scheduled, such as during final stages of mechanical ventilation weaning or to perform procedures. In continuous infusion, it is easier to deepen or decrease sedation levels with propofol as compared to midazolam. It is beneficial for neurosurgical patients for several reasons including the already mentioned anticonvulsive property (probably mediated by brain GABA receptors) and its ability to decrease brain flow and brain oxygen consumption¹³. Care must be taken when using propofol in elderly, hypertensive or hemodynamically unstable patients, or those with decreased ejection fraction (less than 50%)¹⁴, primarily due to its systemic vasodilating effect¹³. Another aspect deserving attention is the risk for infection: disinfection techniques for preparation and infusion are mandatory, excessive manipulation of the administration route should be avoided and the whole infusion system should be replaced after 12 hours. This care is due to the fact that propofol has no antimicrobial agents or preservatives, and that the vehicle allows for the growth of microorganisms, including fungi Gram-positive and Gram-negative bacteria¹³. A propofol manufacturer has recently presented a preparation including an antimicrobial agent (EDTA propofol). It has to be reminded that commercial preparation vehicle will be metabolized and after prolonged continuous infusion will increase CO₂ production, and also that long propofol infusions are associated to serum lipid levels increase, especially triglycerides¹³⁻¹⁵. Continuous infusion is counterindicated in children due to the risk for severe acidosis and death¹⁶.

Studies comparing propofol and midazolam have shown better results with propofol, although midazolam-induced amnesia is more intense¹⁴. In our ICU, propofol is used for sedation during periods less than 24 hours because in such situations drug costs are compensated by early discharge. Priming dose is 0.25 to 2 mg.kg⁻¹, slowly administered for a period not shorter than 30 seconds. Continuous doses vary from 1 to 2 mg.kg⁻¹.h⁻¹, according to the desired sedation level¹⁰.

Neuroleptic Agents

Intermittent or continuous haloperidol has been used as a valuable alternative for intensive care sedation, due to its post-synaptic blocking action on central dopaminergic pathways, with consequent improvement in agitation. The advantages of its use for such aim include fast onset, absence of respiratory or hemodynamic depression and possibility of patients' maintenance. Although intermittent administration being the most frequent, continuous infusion may promote some benefits, such as no need for other drugs association. It has no amnesic effects. Its continuous infusion has been associated to atrium-ventricular conduction delay with consequent Q-T interval increase and, in some cases, to the diagnosis of *torsade de pointes*¹⁷, especially during the administration of amiodarone or quinidine. This way, before starting the infusion, care must be taken to obtain a reference ECG and follow daily ECG changes.

Opioids

Although primarily used in intensive care as analgesics, opioids, especially morphine and fentanyl, may potentiate sedative effects of other agents, especially by acting on κ-receptors. Exactly for its analgesic and sedative action, fentanyl is our first immediate postoperative option.

Inhalational Agents

Used in anesthesia, halogenate agents, especially isoflurane, have been used for intensive care sedation in patients under mechanical ventilation. Many intensive care ventilators allow the addition of specific vaporizers for each agent in the circuit. In other cases, adaptations may be used. Major halogenate advantages as intensive care sedatives is the easiness of use. Effective brain concentrations are rapidly reached and dose adjustments based on clinical manifestations are very simple. For their potent bronchodilating effect, they are an option to treat asthma. Their use in epileptic crises refractory to conventional treatment has also been described, particularly until maximum therapeutic effects are reached with usual drugs, such as phenytoin¹⁸. In such situations, undesirable pressure decrease, both by halothane-induced myocardial depression and by isoflurane-induced vasodilation, may be treated with volume infusion, associated or not to dopamine infusion. Still, a study published in 1990¹⁹ comparing continuous sedation and midazolam or isoflurane, has reported significant epinephrine plasma concentration decrease in the isoflurane group.

Apart from pressure decrease, especially in hypovolemic patients for whom it is counterindicated, special care should be taken to avoid environmental pollution with halogenates. Ventilators developed to be used with such agents in general incorporate anti-pollution systems to be connected to the hospital's vacuum system. Even in such situation, repeated tracheal aspirations, with successive respiratory system disconnections, may cause undesirable environmental pollution levels. Tracheal aspiration systems not needing system disconnection are especially recommended for such cases. Isoflurane is the most widely used agent for such aim due to the absence of liver, renal or adrenal effects even after prolonged use. Preconized concentration is approximately 0.5% to 0.8%. Certain studies question fluoride ion serum levels after prolonged administration²⁰, but there is a consensus that such levels are not so high as to cause injuries, as opposed to what may happen with enflurane and sevoflurane. Renal failure reports after isoflurane prolonged administration seem to be related to cardiac output decrease, and not to the production of metabolites.

Once the infusion is started, it is up to the intensivist to objectively evaluate the effect of the therapeutic option and adjust the dose to obtain proposed sedation levels. Different scales are used to quantify sedation level. A study by Schulte-Tamburen et al., in 1999²¹, has correlated five sedation evaluation systems (Ramsay, Cohen, Cambridge, Bloomsbury and Newcastle or Cook Scales) to auditory

evoked potentials. The best correlation was obtained with the Ramsay's Scale, which classifies patients in grades between 1 (anxiety and agitation / unrest or both) and 6 (no response) (Table I).

Table I - Ramsay's Sedation Scale

Awaken patient	
Grade 1	Anxious, agitated or unrest
Grade 2	Cooperative, oriented or relaxed
Grade 3	Responding only to commands
Patient asleep	
Grade 4	Fast response *
Grade 5	Slow response
Grade 6	No response

* Response to mild patellar hit or high sound stimulation

Neuromuscular Blockers

We are part of an ICU with medical team made up exclusively of anesthesiologists, so we feel comfortable in limiting neuromuscular blockers to specific situations, such as ideal PEEP and other ventilatory variable calculations, which require total patient immobilization. In such cases, the association of a sedative is mandatory to prevent patient to be immobilized and conscious. So, a question remains: if neuromuscular blockers assume the association of sedatives, why use them? When there is difficulty in sedating a patient, review your therapeutic scheme, make the necessary adjustments, ask for expert suggestions, but resist the temptation to unnecessarily use neuromuscular blockers. Sedation techniques should be seen as tools and, as such, should be wisely used to the aim they were first developed. However, the indiscriminate use of such resources may be extremely noxious, especially when talking about immobilizing a patient with neuromuscular blockers, sometimes under the false excuse of "intubated patient, sedated patient". The image of an intubated patient under mechanical ventilation, awaken and conscious, sitting on an armchair, should not cause the dismay it normally causes to physicians visiting our ICU. The basic goal of an intensive care unit, and of the hospital itself, is to return patients to their normal lives as soon as possible²⁵. An important recovery stage is patients' interaction and participation in their recovery process. Being awaken and alert, their relationship with relatives, friends and the ICU environment itself, may bring them a little closer to their daily lives and give them back a little of that feeling that makes us feel humans, a basic requirement for survival.

ICU ANALGESIA

Indications

Hospital admission by itself is a fact generating anxiety (fear of the unknown)²⁶ and sometimes depression, being both

symptoms directly related to pain intensity referred by patients, being or not correlated to the disease. Any described situation becomes more intense when there is the need for ICU admission, and in this case, patients anxiety is worsened by relatives anxiety. Critical patients admitted to the ICU often suffer from a painful syndrome characterized by pain, sleep deprivation, delirium, in addition to other cardiovascular, respiratory and hormonal changes²⁷.

When patients are referred to the ICU for postoperative follow-up, the need for an effective analgesic therapy becomes more evident for their satisfactory evolution. Approximately 42% of patients admitted to the ICU refer pain, fear and anxiety as their worst remembrances. Pain importance is very often minimized and inadequately treated in the ICU²⁸.

Pain Evaluation

It is mandatory to evaluate and quantify pain referred by patients and this should be done in a systematic and continuous manner to allow therapy installation and the evaluation of its efficacy²⁶.

Most ICU patients suffer from acute episodes of chronic pain or from surgical diseases, thus presenting acute pain. This situation should be effectively and thoroughly evaluated through analog-visual, numeric-visual and descriptive-verbal scales²⁹. The descriptive-verbal scale evaluates pain intensity through descriptive pictures, which are, *no pain, mild pain, moderate pain and severe pain*³⁰. The analog-visual scale, the most popular for its simplicity and effectiveness, varies from 0 (no pain) to 10 (very severe pain), being patients asked to quantify their pain by a grade within this scale²⁹. For pediatric patients in the pre-school range, the facial evaluation scale is used and varies from smiling faces to crying faces²⁹.

Techniques

In the Surgical Support Unit, Hospital das Clinicas, FMUSP, we use balanced analgesia techniques (association of different types of analgesics and administration routes) and patient-controlled analgesia (PCA - with specific intravenous or epidural infusion pumps).

THERAPY

Opioids

Opioid-induced analgesia is observed when there is interaction with their endogenous receptors. Major opioid receptors are classified in^{31,32}: μ (mu), δ (delta) and κ (kappa). Endogenous or exogenous opioids bind to receptors both in the central nervous system and in other tissues³³. According to their action on the receptor, opioids may be classified as: agonists (morphine, meperidine, fentanyl, alfentanil, sufentanil, among others); antagonists (naloxone); partial agonists (buprenorphine); agonist/antagonist (nalbuphine, nalorphine, among others).

Major agonist opioids used in ICU are: morphine, meperidine and fentanyl, which may be used intravenously or epidurally. If intravenously administered, their major characteristics are shown in table II ²⁷.

Table II - Opioids Profile

Drugs	Equipotent Dose (mg)	Action Peak (min)	Duration (hours)
Meperidine	100	10-15	3-4
Morphine	10	15-20	4-5
Fentanyl	0.1	5	0.5-1.0

According to table II, fentanyl, the most popular opioid in anesthesia, has its use restricted in the ICU for its very short action, although fast onset ²⁷. Even so, it may be used in continuous infusion, very often associated to midazolam in infusion pump, with 50 ml (2500 µg) fentanyl diluted in 50 ml saline solution, with initial infusion rates of 5 ml.h⁻¹ or 1 to 3 µg.kg⁻¹.h⁻¹. Its major indication is for analgesia of hemodynamically unstable patients, being in those cases safer than morphine and meperidine for inducing less histamine release and, as a consequence, less vasodilation and arterial hypotension ²⁷. Morphine is still the most popular intravenous opioid, and may be used in interspaced injections in doses varying from 1 to 5 mg every 1 or 2 hours ²⁷. Morphine is the opioid of choice for patient-controlled analgesia (intravenous PCA). In this technique, a solution with diluted opioid, for example 100 mg morphine diluted in 90 ml saline solution (1 mg.ml⁻¹) is placed in a PCA infusion pump connected to a venous access. This pump is programmed to administer an initial 1 to 5 mg continuous infusion dose for 1 to 2 ml.h⁻¹ and additional predetermined doses of 1 to 2 mg, when patients operate a control at their reach. This pump is further programmed to administer doses at minimum safety intervals, for example, at 10-minute intervals, even when patients constantly operate the control. Meperidine is still widely used in Brazilian ICUs, especially for postoperative analgesia. Intravenous or muscular 50 to 100 mg may be used as the initial dose for a 70 kg adult patient, being repeated in doses varying from 18 to 30 mg/hour ²⁷. Although widely used, it is still controversial for the severe histamine release induced by meperidine (as well as by morphine), but especially because meperidine is metabolized into meperidinic acid and normeperidine. Normeperidine, when accumulated, is toxic to the central nervous system and may cause excitation with clinical manifestations of seizures ^{29,33}. Above-described complications were observed with doses above 1 g/day ²⁹.

Another very popular way to administer opioids is the epidural route. In general, most common epidural opioids are morphine and fentanyl. This administration route for ICU analgesia is, in general, a continuation of the anesthetic technique; however, epidural catheters may be inserted for analgesia of patients admitted to the ICU or even to treat chronic pain. The epidural catheter may be inserted from the high thoracic region to the low lumbar region and maintained for 7 postoperative days or for up to one month when tunnelized. Epidural

catheters should be aseptically manipulated to prevent infections which could spread to the central nervous system. Post-operative opioids may be administered by the epidural catheter, associated or not to local anesthetics. Most common epidural morphine dose is 2 mg, promoting analgesia from 12 to 36 hours. This dose may be repeated at 24-hour intervals or more, according to patients' needs. Fentanyl is used in our ICU for PCA associated to local anesthetics (180 ml saline solution associated to 20 ml fentanyl and 50 ml of 0.5% plain bupivacaine). Patients receive an initial 5 to 10 ml dose in 5 ml.h⁻¹ continuous infusion and may receive additional 5 ml doses.

The three above-mentioned opioids, regardless of their administration route, have as major side-effects the risk for respiratory depression, euphoria, nausea and vomiting, bowel movement decrease, urinary retention, rash, sedation (when in excessive doses) and potentiation of other drugs (sedatives/hypnotics) ²⁷. Among those opioids, morphine is associated to a higher incidence of such side-effects ³⁴. Other opioids are banned. One may add to the prescription: muscular promethazine (25 to 50 mg) at the utmost every 8 hours to treat rash; intravenous metochlopramide (10 mg) every 8 hours to treat nausea and vomiting. Relief vesical catheter, if there is urinary retention; and muscular naloxone (0.2 mg), in addition to oxygen mask if there is respiratory depression, or if the other mentioned drugs are ineffective to treat side-effects. Above-mentioned approaches may be used to treat complications induced by opioids administered by routes different from the epidural route.

Buprenorphine is a partial agonist, stronger than morphine, with fast onset (1 minute intravenously and 15 minutes muscularly) and duration of up to 6 hours. It may be used orally, muscularly or sublingually (with specific presentation). It may induce naloxone-resistant respiratory depression ²⁹.

Nalbuphine is a kappa agonist and mu antagonist, as strong as morphine, with a ceiling effect for analgesia and respiratory depression. Its association to opioids such as morphine and fentanyl is counterindicated for the possibility of canceling the analgesic effect ²⁹. It may be intravenously or muscularly administered, with positive effects for pediatric patients when subcutaneously administered before anesthetic recovery.

Tramadol acts in mu receptors and may be intravenously, subcutaneously, muscularly and orally administered. It should be avoided in patients with history of seizures ²⁹.

Naloxone is the major pure opioid antagonist with shorter duration as compared to most opioids it will antagonize ³³. It should be slowly administered and in low doses because hemodynamic instability, tachycardia, arterial hypertension, pulmonary edema and arrhythmias are observed after naloxone, caused especially by sympathetic nervous system activity increase ³³.

Non-Opioid Analgesics

Most common groups of non-opioid analgesics used in our hospital are non-steroid anti-inflammatory drugs (sodium

diclofenac, tenoxicam, ketoprofen) and those derived from pirazolone (dipirone).

Among non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), there is sodium diclofenac, limited to muscular administration and at a maximum dose of 150 mg/day, administered in two doses of 75 mg. For its inhibitory action on prostaglandin biosynthesis, it has marked anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic properties, but its use in ICUs, as well as of other NSAIDs, is limited by the risk of triggering GI tract mucosa irritation and even bleeding, which may occur in patients submitted to major ICU admission stress, and by the discomfort and risk of muscular administration. It is also contraindicated in patients with renal failure.

Other NSAIDs, such as tenoxicam and ketoprofen, have the major advantage of being intravenously administered, thus with shorter onset and action and being more comfortable to patients. Tenoxicam may be administered in 20 mg/day up to 40 mg/day (20 mg every 12 hours). Ketoprofen may be also administered in 100 mg/day up to 200 mg/day (100 mg every 12 hours), however the vial content should be diluted in 20 ml saline solution and slowly administered (approximately 20 to 30 minutes) for causing phlebitis and pain at injection. These two drugs have action mechanisms similar to sodium diclofenac, thus the same contraindications and limitations. Other NSAIDs were recently introduced, such as parecoxib, which act by selectively inhibiting cyclooxygenase 2 (COX2). They do not inhibit prostaglandin gastric synthesis or platelet aggregation and do not need dose adjustment for patients with moderate renal failure²⁹.

Dipirone (metamizol) is a pirazolone-derived drug. It is characterized for its low cost and for being used for several years especially due to its anti-pyretic action. It is very effective when used in intravenous doses of 1 to 2 g (every 8 hours) in adult patients. It has also a wide safety margin and its adverse effects are in general due to seldom pseudoallergic or allergic reactions³². Dipirone, differently from NSAIDs, is well tolerated by GI tract mucosa³². Major side-effects are arterial hypotension and shock (directly related to anaphylactic reactions)³², in addition to agranulocytosis and aplastic anemia, the incidence of which after a single dose is approximately 1:1000000/year³². Overdose intoxication risks are low with reports of adults surviving doses higher than 50 g with no severe acute or chronic consequences³².

Although not being recommended for routine sedation or analgesia in Intensive Care Units, ketamine may be effectively used in painful and short procedures, such as dressing replacement or burned patients^{27,29}. It has a fast onset, short duration (8-12 minutes) and minor effects on breathing (however breathing should be constantly monitored), not needing the association of other analgesic agents (because it acts on opioid central receptors), or other hypnotic agents. Its major side-effects are severe adrenergic stimulation causing heart rate and blood pressure increase (stimulations which might be noxious for certain patients) and high incidence of nightmares. For short procedures, 1 to 2 mg.kg⁻¹ intravenous ketamine induce 8 to 12 minutes of analgesia.

CONCLUSIONS

Some conclusions were developed by the Committee of the American College of Intensive Medicine and the Society of Intensive Medicine^{22-24,35,36}, and are described below:

1. Midazolam and propofol are the agents of choice solely for short term treatment (less than 24 hours) of anxiety in intensive care adult patients, and the high cost is balanced by fast emergence;
2. Lorazepam is the agent of choice for long term treatment of anxiety in intensive care adult patients. In Brazil, lorazepam is not available for parenteral administration, so such option would be only feasible for patients with free oral ingestion. A reasonable option is diazepam, only reminding that for being more lipophilic than lorazepam, it is more likely to accumulate in peripheral tissues after continuous or repeated administration;
3. Haloperidol is the agent of choice to treat intensive care patients delirium;
4. Drugs contraindicated for intensive care adult patients are: a) etomidate, an anesthetic inducer with low depressing effect on the cardiovascular system. Frequently used in intensive care for short procedures sedation, it is not recommended for continuous administration due to its adrenal cortical suppressor effects; b) ketamine may increase blood pressure, heart rate and intracranial pressure; c) barbiturates, such as sodium thiopental and pentobarbital, used in intensive care primarily to control intracranial hypertension, are not recommended as sedatives for the lack of amnesic effects due to their myocardium-depressing and vasodilating properties, with resulting hypotension and tachycardia; d) droperidol and chlorpromazine due to the lack of sufficient studies to make them recommendable for intensive care;
5. Morphine is the analgesic of choice for critically ill patients, in spite of histamine release and the possibility of inducing arterial hypotension;
6. Fentanyl is the analgesic of choice for critically ill patients with hemodynamic instability, for patients with histamine release symptoms after the use of morphine or allergic to morphine;
7. Some analgesics were not recommended for critically ill patients: meperidine, for its active metabolite (normeperidine) which may cause seizures, agonists-antagonists, such as nalbuphine and buprenorphine for the risk of reverting the action of other drugs, and NSAIDs, for the risks of GI bleeding and renal failure;
8. Pancuronium is the neuromuscular blocker of choice for critically ill patients;
9. Vecuronium is the neuromuscular blocker of choice for patients with heart disease or hemodynamic instability, where tachycardia episodes may be noxious.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Crippen D, Ermakov S - Continuous infusions of haloperidol in critically ill patients. *Crit Care Med*, 1995;23:214.
02. Cheng E - The cost of sedating and paralyzing the critically ill patient. *Crit Care Clin*, 1995;11:1005.
03. Tesar G, Stern T - Evaluation and treatment of agitation in the intensive care unit. *J Intens Care Med*, 1986;1:137.
04. Riker RR, Fraser GL, Cox PM - Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med*, 1994;22:433.
05. Parker SE, Davey PG - Pharmacoeconomics on intravenous drug administration. *Pharmacoeconomics*, 1992;1:103.
06. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS et al - The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*, 1998;114:541.
07. Hersch M - Continuous IV sedation and mechanical ventilation. *Chest*, 1999;115:1220.
08. Sfeir TA - Continuous IV sedation and mechanical ventilation. *Chest*, 1999;115:604.
09. Rall TW - Hipnóticos e Sedativos; Etanol, em: Gilman AG, Rall TW, Nies AS et al - *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1991;345-382.
10. Omoigui S - *The Anesthesia Drugs Handbook*. 1st Ed, St. Louis, Mosby, 1995;198-199.
11. Negrão Filho T - Tratamento da Hipertensão Intracraniana, em: Felix VN - *Atualização em Medicina Intensiva*, São Paulo, SOPATI, 2002;4:15-18.
12. Stoltzfus DP, Durbin CG - The Use of Sedative, Analgesic and Neuromuscular Blocking Agents in the Intensive Care Unit, em: Murray MJ, Coursin DB, Pearl RG et al - *Critical Care Medicine - Perioperative Management*. Philadelphia, Lippincott Raven, 1997;109.
13. Marinella MA - Propofol for sedation in the intensive care unit: essentials for the clinician. *Respir Med*, 1997;91:505.
14. Fulton B, Sorkin EM - Propofol: an overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs*, 1995;50:636.
15. Valente JF, Anderson GL, Branson RD et al - Disadvantages of prolonged propofol sedation in the critical care unit. *Crit Care Med*, 1994;22:710.
16. Cray SH, Robinson BH, Cox PN - Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med*, 1998;26:2087-2092.
17. Metzger E, Friedman R - Prolongation of the corrected QT and Torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol*, 1993;13:128.
18. Spencer EM, Willats SM - Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit: efficacy and safety. *Intensive Care Med*, 1992;18:415.
19. Kong KL, Willats SM, Prys-Roberts C et al - Plasma catecholamine concentration during sedation in ventilated patients requiring intensive therapy. *Intensive Care Med*, 1990;16: 171.
20. Giannini A, Salvo I - Isoflurane sedation for critically ill patients. *Intensive Care Med*, 1993;19:429.
21. Schlute-Tamburen AM, Scheier J, Briegel J et al - Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials. *Intensive Care Med*, 1999;25:377.
23. Shapiro BA - Practice parameters for critical care medicine: what are they and why do we need them? *Crit Care Med*, 1995;23: 1458.
24. Collins P, Greely JL - Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. *Crit Care Med*, 1996;24:367.
25. Petty TL - Suspended life or extending death? *Chest*, 1998; 114:360.
26. Manica JT - *Anestesiologia: Princípios e Técnicas*, 2ª Ed, Porto Alegre, Artes Médicas, 1994;480-481.
27. Stanley TH, Allen SJ, Bryan-Brown CW - Sleep, Pain and Sedation, em: Shoemaker WC, Thompson W, Ayres SM et al - *Critical Care*, 2nd Ed, Philadelphia, Saunders, 1989;1155-1169.
28. Rodrigues Jr GR, Amaral JLG - Impacto psicológico da internação na UTI. *Rev Bras Anesthesiol*, 1996;46:121.
29. Amaral JLG, Issy AM, Conceição NA et al - *Recomendações da Associação de Medicina Intensiva Brasileira sobre Analgesia, Sedação e Bloqueio Neuromuscular em Terapia Intensiva*. Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, 1999.
30. Teixeira MJ, Côrrea CF, Pimenta CAM - *Dor: Conceitos Gerais*, 1ª Ed, São Paulo, Limay, 1994;42-55.
31. Brown DL, Flynn JF, Owens BD - Pain Control, em: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR - *Critical Care*, 2nd Ed, Philadelphia, Lippincott, 1992;219-229.
32. Gozzani JL - Opióides e antagonistas. *Rev Bras Anesthesiol*, 1994;44:65-73.
33. Forth W, Beyer A, Peter K - *Alívio da Dor*, 1ª Ed, São Paulo, Hoechst, 1995;62-66.
34. Macedo MAA, Holanda RB, Romero MN et al - Estudo comparativo dos efeitos colaterais dos opióides por via epidural. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47:17.
35. Shapiro BA, Warren J, Egol AB - Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: an executive summary. *Crit Care Med* 1995;23:1601-1605.
36. Society of Critical Care Medicine. Practice Parameters for Intravenous Analgesia and Sedation for Adult Patients in the Intensive Care Unit: An Executive Summary, em: Society of Critical Care Medicine. *Fundamental Critical Care Support Course Text*, 2nd Ed, Anaheim, 1998,241-251.

RESUMEN

Benseñor FEM, Cicarelli DD - Sedación y Analgesia en Terapia Intensiva

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *La ansiedad y el dolor pueden causar grande falta de comodidad y riesgo aumentado de complicaciones en el pos-operatorio de pacientes quirúrgicos, prolongando también su tiempo de internación. El objetivo de este estudio fue revisar los conceptos de sedación y analgesia en terapia intensiva, actualizando los conocimientos y permitiendo la revisión de las informaciones disponibles en la literatura, como también los consensos ya publicados.*

CONTENIDO: *Presentamos separadamente la sedación y analgesia, revisando cada grupo de fármacos disponibles en la práctica clínica, sus características principales bien como sus efectos colaterales más importantes. Adicionamos algunos protocolos utilizados en nuestra UTI para analgesia y sedación, como también las Conclusiones del último consenso del Colegio Americano de Medicina Intensiva y de la Sociedad Americana de Terapia Intensiva.*

CONCLUSIONES: *A pesar del grande arsenal terapéutico disponible en la práctica clínica, se nota un gran desconocimiento de las principales características de los fármacos utilizados para sedación y analgesia en la terapia intensiva. Los consensos realizados intentan difundir las calidades y efectos colaterales de los fármacos más utilizados, normalizando su uso, haciendo con que la analgesia y sedación realizadas en las UTI, sean procedimientos que beneficien y recuperen más rápidamente los pacientes.*