

MEDICAMENTOS USADOS NA VENTILAÇÃO MECÂNICA

Rafaela Grobe

A ventilação mecânica substitui total ou parcialmente a ventilação espontânea, propiciando melhora das trocas gasosas e diminuindo o trabalho respiratório. Pode ser utilizada de forma não invasiva (através de uma interface externa, geralmente uma máscara facial) ou de forma invasiva (através de um tubo endotraqueal ou cânula de traqueostomia).⁽¹⁾

Para casos graves de COVID-19, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro indica a intubação orotraqueal e a ventilação mecânica invasiva, sendo apropriada a sequência rápida de intubação.⁽²⁾ Com o aumento do número de casos graves, alguns hospitais estão com dificuldades com os estoques de medicamentos sedativos, bloqueadores neuromusculares e analgésicos.

Especificamente em intubação endotraqueal de emergência, o tempo entre indução da anestesia e a intubação da traqueia deve ser o mais curto possível, a fim de proteger os pacientes de aumento da pressão intracraniana ou aspiração gástrica por vômito ou regurgitação, especialmente em obstetrícia, presença de estômago cheio, abdome agudo ou obesidade mórbida. Tal técnica anestésica é chamada de sequência rápida de intubação (sequência rápida de indução ou *crash intubation*). Envolve pré-oxigenação, indução endovenosa, administração de bloqueador neuromuscular de ação rápida e aplicação de pressão cricoide, evitando-se ventilação com pressão positiva até obtenção segura de via

respiratória.⁽³⁾

As atuais diretrizes brasileiras de ventilação mecânica sugerem utilizar agentes hipnóticos (propofol, etomidato, cetamina ou tiopental), opioides (fentanila, alfentanila ou remifentanila) e bloqueadores neuromusculares (rocurônio ou suxametônio) para a sequência rápida de intubação.⁽¹⁾

Deve-se, ainda, utilizar sedação e analgesia durante a ventilação mecânica para auxiliar no controle da ansiedade, agitação e dor. A sedação adequada auxilia a promoção da tolerância do paciente ao ventilador. Assim, o nível de sedação deve ser leve a moderado, para permitir mobilização precoce. Segundo as diretrizes, deve-se titular propofol e midazolam para níveis de sedação leve, moderada e profunda. A dexmedetomidina não deve ser utilizada para sedação profunda. Os opioides recomendados são fentanila, morfina e remifentanila.⁽¹⁾

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Bloqueadores neuromusculares periféricos são compostos quaternários que atuam em receptores colinérgicos nicotínicos da junção neuromuscular, determinando relaxamento muscular. Não têm propriedade analgésica ou amnésica. São classificados segundo seu mecanismo de ação em dois tipos: agente não competitivo ou despolarizante, grupo no qual suxametônio é

o único agente em uso clínico; e agentes competitivos ou não despolarizantes, grupo dos demais bloqueadores (como pancurônio, vecurônio, rocurônio, atracúrio e cisatracúrio).⁽³⁾

A escolha de um bloqueador neuromuscular específico é primeiramente baseada em quatro pilares: a capacidade de atingir o bloqueio neuromuscular, a duração desejada desse bloqueio neuromuscular, o potencial para eventos adversos e o custo relativo do fármaco. A capacidade de atingir bloqueio neuromuscular não é significativamente diferente entre os agentes, mas existem diferenças farmacológicas quanto ao início da ação e duração do efeito.⁽⁴⁾ Ainda, essa escolha deve ser individualizada baseada em fatores como o local de uso (sala cirúrgica ou unidades de cuidados intensivos - UTI), duração do procedimento, técnica anestésica e condições do paciente.⁽⁵⁾

O uso de bloqueadores neuromusculares em pacientes que necessitam de ventilação mecânica como parte de cuidados intensivos tem sido discutido em revisões da literatura e em diretrizes. Os bloqueadores neuromusculares são usados para proporcionar um relaxamento adicional e facilitar o suporte ventilatório em pacientes que não respondem à sedação isoladamente. É importante garantir que tais pacientes estejam adequadamente sedados e relativamente sem dor antes que esses medicamentos sejam usados. Os pacientes com maior probabilidade de benefício são aqueles com respiração espontânea, que é contraproducente à ventilação mecânica. Além disso, os bloqueadores neuromusculares podem melhorar o controle da pressão intracraniana em pacientes com hipertensão intracraniana, incluindo prevenção de aumentos na pressão intracraniana associados com a sucção traqueobrônquica de rotina.⁽⁶⁾

Um bloqueador neuromuscular com início rápido de ação (como suxametônio, rocurônio) é desejável para procedimentos curtos com duração de menos de três minutos. Por causa de seu início rápido de ação (menos de um minuto após administração endovenosa) e duração curta de ação (aproximadamente quatro a seis minutos), suxametônio é tradicionalmente considerado o fármaco de escolha para intubação em sequência rápida, emergencial.^(4,5) Entretanto, o fármaco é associado com eventos adversos sérios (bradicardia, hipercalemia, hipertermia maligna)⁽³⁾ e não proporciona bloqueio neuromuscular adequado após a intubação, o que leva à ne-

cessidade de agentes adicionais.⁽⁴⁾

SUXAMETÔNIO:

Suxametônio é usado em intubação endotraqueal devido a seu rápido início de ação, obtenção de profundo relaxamento muscular e duração ultracurta de efeito. Sob esse ponto de vista, ainda é o agente de melhor perfil, apesar de apresentar vários efeitos adversos importantes. Tem duas vantagens ainda não superadas: início rápido e curta duração de relaxamento muscular profundo. Além disso, o desenvolvimento de condições boas ou excelentes de intubação, 60 segundos após sua administração, não depende de nível adequado de anestesia. Para os demais bloqueadores, mesmo os de ação rápida como rocurônio, há necessidade de adequada profundidade anestésica, para se obterem condições propícias de intubação em igual período de tempo.⁽³⁾

ROCURÔNIO:

Se o suxametônio não puder ser utilizado, o rocurônio (que possui o perfil farmacocinético mais semelhante) geralmente é recomendado como uma alternativa. Estudos clínicos demonstraram que rocurônio pode produzir condições de intubação semelhantes às de suxametônio quando administrado em doses suficientes (no mínimo 1 mg/kg); no entanto, o suxametônio permanece clinicamente superior ao rocurônio com relação à menor duração de ação.⁽⁵⁾ Rocurônio não apresenta os eventos adversos vistos com suxametônio.⁽⁴⁾

Após a administração endovenosa, rocurônio produz relaxamento muscular dentro de um a dois minutos, com uma duração de cerca de 30 a 50 minutos. As doses precisam ser cuidadosamente tituladas para cada paciente, de acordo com a resposta, e pode variar com o procedimento, outros fármacos administrados e com o estado do paciente. É recomendado o monitoramento do grau de bloqueio para reduzir o risco de sobredosagem.⁽⁶⁾

As doses usuais, em pacientes pré-medicados e adequadamente anestesiados, são de 0,6 a 1,2 mg/kg.⁽⁴⁾ A dose inicial é 0,6 mg/kg por injeção endovenosa, mas doses mais altas, de 1 mg/kg, são recomendadas para intubação durante a sequência rápida. Para pacientes obesos, acima de 30% do seu peso ideal, recomenda-se que as doses sejam calculadas de acordo com o peso ideal (massa magra). Doses semelhantes às utilizadas em adultos são recomendadas para crianças; porém, podem ser necessárias doses de manutenção mais frequentemente.⁽⁶⁾

O medicamento de referência para rocurônio no Brasil, Esmeron® (Schering-Plough), é indicado como adjuvante à anestesia geral para facilitar a intubação endotraqueal em procedimentos de rotina e de indução de sequência rápida de anestesia, sendo também indicado para facilitar a intubação e a ventilação mecânica em UTI. A dose padrão para intubação durante anestesia de rotina é de 0,6 mg/kg, enquanto recomenda-se uma dose de 1 mg/kg para facilitar as condições de intubação endotraqueal durante a indução de sequência rápida de anestesia. Com tais doses são estabelecidas condições adequadas de intubação dentro de 60 segundos em quase todos os pacientes. Se for utilizada uma dose de 0,6 mg/kg para indução de sequência rápida de anestesia, recomenda-se intubar o paciente 90 segundos após a administração do rocurônio.⁽⁷⁾

A dose habitual de rocurônio para intubação (0,5 a 0,6 mg/kg) é claramente inapropriada para indução de sequência rápida. Mesmo administrado em altas doses, rocurônio tem início de ação mais lento em músculos laríngeos, em comparação a suxametônio. Sinais de bloqueio neuromuscular incompleto em cordas vocais, diafragma e outros músculos são mais frequentes. Além disso, com o aumento das doses, o efeito se prolonga. Sugere-se que a administração de anestésicos endovenosos seja essencial para se obterem boas condições de intubação em 60 segundos, com dose de 0,6 mg/kg de rocurônio. Sendo assim, embora ainda contestado por alguns autores, rocurônio deve ser usado como agente alternativo para suxametônio, quando este último não puder ser usado e estiver prevista intubação mais prolongada.⁽³⁾

PANCURÔNIO:

Pancurônio já foi amplamente utilizado como

bloqueador neuromuscular em cuidados intensivos; no entanto, sua longa duração de ação pode ser um problema em algumas circunstâncias e sua atividade também pode produzir taquicardia.⁽⁶⁾ Não é apropriado para intubação de emergência, uma vez que seu início de ação é lento e sua duração da ação é longa, mas pode ser usado para outras indicações (como ventilação mecânica) nas quais o início rápido e a curta duração da ação não são importantes.⁽⁵⁾

VECURÔNIO:

Vecurônio, assim como atracúrio e cisatracúrio, possui início de ação aceitável e pode ser adequado para certos procedimentos, dependendo da urgência da situação.⁽⁵⁾

É usado para intubação endotraqueal e para ajudar a ventilação controlada;⁽⁶⁾ porém, um bloqueador neuromuscular com início de ação mais rápido (suxametônio, rocurônio) geralmente é preferido em situações de emergência, quando é necessária intubação rápida.⁽⁵⁾

A dose inicial para intubação em adultos é de 0,08 a 0,1 mg/kg em injeção endovenosa.^(4,6) Após a administração dessa dose inicial, a intubação endotraqueal para procedimentos cirúrgicos não emergenciais pode ser feita dentro de 2,5 a três minutos na maioria dos pacientes, com o bloqueio neuromuscular máximo ocorrendo dentro de três a cinco minutos.⁽⁵⁾ O relaxamento muscular dura por 20 a 30 minutos.⁽⁶⁾

De acordo com a bula do medicamento de referência para vecurônio no Brasil, Vecuron® (Cristália), é indicado para facilitar a intubação endotraqueal, em doses como indicadas na literatura. Devem ser administradas doses de manutenção de 0,02 mg/kg a 0,03 mg/kg quando houver recuperação de 25% da contratilidade muscular padrão.⁽⁷⁾

ATACÚRIO:

Atracúrio e cisatracúrio podem ser mais adequados em pacientes com insuficiência renal ou hepática ou em idosos, pois seu metabolismo não leva ao acúmulo de metabólitos ativos e não são necessários ajustes de dose.^(4,6)

A literatura alerta que atracúrio não deve ser usado quando for necessária a sequência rápida de intubação, sendo indicado o uso de suxametônio nessas situações. Isso porque as doses de indução do bloqueio

neuromuscular, adjuntas à anestesia geral, geralmente proporcionam condições adequadas para intubação dentro de dois a 2,5 minutos, tempo que chega a ser quatro vezes maior do que do suxametônio.⁽⁴⁾

O medicamento de referência para atracúrio no Brasil, Tracrium® (Aspen Pharma), é indicado para facilitar a ventilação mecânica em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. A faixa de dose para adultos é de 0,3 a 0,6 mg/kg (conforme o tempo de duração do bloqueio completo), promovendo relaxamento adequado pelo período de 15 a 35 minutos. Pode-se efetuar a intubação endotraqueal em 90 segundos após a injeção endovenosa de 0,5 a 0,6 mg/kg. O bloqueio completo pode ser prolongado com doses suplementares de 0,1 a 0,2 mg/kg conforme a necessidade. Eventuais doses suplementares sucessivas não resultam em aumento acumulativo do efeito. Após o final do bloqueio completo, a recuperação espontânea ocorre em cerca de 35 minutos.⁽⁷⁾

CISATRACÚRIO:

Não é recomendado para sequência rápida de intubação, pois seu início de ação é intermediário, embora possa ser usado para facilitar a ventilação mecânica em unidades de cuidados intensivos. Já foi utilizado como infusão contínua por até seis dias, não tendo sido avaliadas durações mais longas.⁽⁵⁾

A principal vantagem do cisatracúrio é sua estabilidade cardiovascular, eliminação independente de órgãos (degradação espontânea que depende de pH e temperatura) e falta de metabólitos com atividade de bloqueio neuromuscular. Entretanto, o uso e a segurança de cisatracúrio para a sequência rápida de indução de anestesia precisa de investigação, assim como são necessárias informações adicionais para avaliar as doses de intubação e de manutenção de cisatracúrio sob diferentes tipos de anestesia e em populações especiais de pacientes (como pacientes com doenças cardiovasculares, insuficiência renal crônica, uso prolongado em pacientes críticos).⁽⁴⁾

O medicamento de referência para cisatracúrio no Brasil, Nimbium® (Aspen Pharma), é aprovado para ser utilizado em associação à anestesia ou na sedação em unidade de tratamento intensivo para relaxamento da musculatura esquelética e para facilitar a intubação endotraqueal e ventilação mecânica. Para a intubação, a dose recomendada é 0,15 mg/kg, administrada rapi-

damente ao longo de cinco a dez segundos. Essa dose produz condições de boas a excelentes para a intubação orotraqueal em 120 segundos após a administração. O bloqueio neuromuscular pode ser prolongado com doses de manutenção, sendo que uma dose de 0,03 mg/kg proporciona aproximadamente 20 minutos adicionais de bloqueio neuromuscular clinicamente eficaz durante anestesia por opioides ou propofol; mas doses de manutenção consecutivas não resultam em prolongamento progressivo do efeito.⁽⁷⁾

As diretrizes brasileiras afirmam que se deve utilizar cisatracúrio nas primeiras 48 horas nos quadros de Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) com relação $PaO_2/FiO_2 < 120$ para manter a ventilação mecânica controlada. A dose sugerida é de 37,5 mg/h.⁽¹¹⁾

ANESTÉSICOS

Agentes anestésicos para uso em sequência rápida de intubação devem induzir inconsciência no período de 60 segundos, determinar apneia de curta duração (caso haja dificuldades inesperadas na intubação), inibir reflexos laríngeos, não induzir broncoespasmo, laringoespasmo, rigidez muscular ou instabilidade hemodinâmica e apresentar mínima variabilidade de resposta entre os indivíduos.⁽³⁾

A escolha do agente indutor anestésico para intubação endotraqueal é guiada pelo bloqueador neuromuscular a ser utilizado.⁽³⁾

Para suxametônio, não há descrição de agente preferencial. Quando rocurônio é administrado em pequenas quantidades (0,6 mg/kg), sugere-se que a administração de analgésico opioide (como 10 a 20 µg/kg de alfentanila) seja essencial para se obterem boas condições de intubação em 60 segundos. Já com altas doses de rocurônio, condições aceitáveis de intubação endotraqueal podem ser obtidas mesmo sem opioides. No entanto, a adição desses agentes contribui para atenuar efeitos hemodinâmicos indesejáveis.⁽³⁾

ALFENTANILA:

Pode ser empregada como analgésico e depressor respiratório no manejo de pacientes mecanicamente ventilados sob cuidados intensivos.⁽⁶⁾ As vantagens aparentes da alfentanila incluem seu início rápido de ação,

bem como seus efeitos moderados na hemodinâmica; sua eliminação rápida também é uma vantagem, que geralmente permite uma recuperação rápida.⁽⁴⁾

Como doses intermitentes, a dose de indução é de 20 a 50 µg/kg, administrados via endovenosa por três minutos. As doses de manutenção são de 5 a 15 µg/kg a cada cinco a 20 minutos, sendo a dose total de até 75 µg/kg.⁽⁴⁾

Em infusão endovenosa contínua, a dose de indução é de 50 a 75 µg/kg administrada durante três minutos. As doses de manutenção são de 0,5 a 3 µg/kg, sendo que a maioria dos pacientes necessita de uma média de 1 a 1,5 µg/kg/min. As necessidades são variáveis e devem ser tituladas até o efeito desejado. A dose total é dependente da duração do procedimento. A infusão contínua deve ser usada com óxido nitroso/oxigênio.⁽⁴⁾

A bula do medicamento de referência para alfentanila no Brasil, Rapifen® (Janssen-Cilag), informa que pode ser empregado como agente primário na indução da anestesia em que sejam necessárias a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica. Nas doses propostas, não tem atividade sedativa; portanto, é recomendável a suplementação com um agente hipnótico ou sedativo.⁽⁷⁾

REMIFENTANILA:

Remifentanila também pode ser utilizada. Seu início de ação é dentro de um minuto e a duração da ação é cinco a 10 minutos.⁽⁶⁾

Quando utilizada para analgesia durante indução da anestesia, uma infusão endovenosa de remifentanila é administrada em doses de 0,5 a 1 µg/kg/min. Uma dose adicional inicial em *bolus* endovenoso de 1 µg/kg pode ser administrada durante 30 a 60 segundos, particularmente se o paciente for intubado em menos de oito minutos após o início da infusão.⁽⁶⁾

O medicamento de referência para remifentanila no Brasil, Ultiva® (Aspen Pharma), é indicado para promover analgesia e sedação em pacientes ventilados mecanicamente em unidades de terapia intensiva. Para indução da anestesia em pacientes ventilados, o bolus de infusão deve ser de 1 µg/kg, administrado em no mínimo 30 segundos. Com dose inicial de propofol 100 µg/kg/min, o bolus de infusão de remifentanila deve ser de 0,5 a 1 µg/kg para manutenção da anestesia em pacientes ventilados.⁽⁷⁾

DEXMEDETOMIDINA:

É um agonista α2-adrenérgico seletivo com propriedades ansiolíticas, analgésicas e sedativas,⁽⁶⁾ indicado para sedação em unidades de cuidados intensivos em pacientes que já estão intubados e ventilados mecanicamente. Pode ser usado, em curto prazo, para sedação de pacientes que necessitem de intubação e ventilação mecânica.⁽⁴⁾

Em pacientes com pobre patência das vias respiratórias, obesidade e/ou movimentação limitada, a dexmedetomidina produz sedação eficaz, sem comprometimento das vias respiratórias ou depressão respiratória. Há, ainda, evidências de efeitos poupador de anestésico e protetores orgânicos contra isquemia e lesões hipóxicas. Como desvantagens, apresenta latência de efeito e recuperação mais lentas, além de serem comuns bradicardia e hipotensão.⁽³⁾

Em estudos duplo-cegos publicados em 2009 e 2012, a dexmedetomidina foi comparável a midazolam para sedação em pacientes críticos mecanicamente ventilados em unidades de cuidados intensivos. Além disso, a prevalência de *delirium* durante o tratamento foi significativamente menor no grupo dexmedetomidina comparada com o grupo midazolam. Os pacientes que receberam dexmedetomidina estavam significativamente mais cooperativos, mais capazes de expressar sua dor e mais despertáveis do que aqueles que receberam midazolam. Por outro lado, hipotensão e bradicardia ocorreram mais frequentemente com dexmedetomidina.⁽⁴⁾

No mesmo estudo duplo-cego publicado em 2012, envolvendo 500 pacientes, a dexmedetomidina não foi inferior a propofol para manter um nível de sedação determinado sem a necessidade de medicação de resgate em pacientes em cuidados intensivos. Os pacientes que receberam dexmedetomidina estavam significativamente mais cooperativos, mais capazes de expressar sua dor e mais despertáveis do que aqueles que receberam propofol.⁽⁴⁾

O medicamento de referência para dexmedetomidina no Brasil, Precedex® (Wyeth), é indicado para sedação em pacientes com ou sem ventilação mecânica durante o tratamento intensivo. É recomendável iniciar o fármaco com uma dose de 1 µg/kg por dez minutos, seguida por uma infusão de manutenção que pode variar de 0,2 a 0,7 µg/kg/hora.⁽⁷⁾ A literatura traz as mesmas doses, mas afirma que a infusão de manutenção deve ser

mantida por até 24 horas quando usada em unidades de cuidados intensivos.^(4,6)

As diretrizes brasileiras de ventilação mecânica afirmam que a dexmedetomidina possui efeito sedativo e auxilia na redução da necessidade de analgésicos/opioides. Não apresenta depressão respiratória significativa, embora não seja um fármaco apropriado para sedação profunda. No paciente de terapia intensiva, opta-se por não utilizar a dose de ataque preconizada e iniciar com o fármaco em infusão contínua. Após o início da infusão, o início da ação é em 15 minutos e o efeito máximo em uma hora.⁽¹⁾

AGENTES DE INDUÇÃO

Agentes sedativos são administrados em pacientes críticos para reduzir a agitação e ansiedade e aumentar a tolerância a procedimentos invasivos (como ventilação mecânica). A provisão de analgesia adequada e outras medidas para assegurar o conforto do paciente são recomendadas antes da administração de sedativos.⁽⁵⁾

Sedativos comuns usados em UTI incluem benzodiazepínicos (midazolam, lorazepam), propofol e dexmedetomidina que parecem ser igualmente efetivos para sedação adequada em adultos críticos ventilados mecanicamente. Entretanto, benefícios modestos com relação a outros desfechos clínicos (duração reduzida da ventilação mecânica, tempo mais curto para extubação, risco reduzido de *delirium*) foram observados com sedativos não-benzodiazepínicos (dexmedetomidina e propofol) comparados com benzodiazepínicos. Assim, por causa das aparentes vantagens e do perfil risco/benefício favorável, os sedativos não-benzodiazepínicos são geralmente preferidos aos benzodiazepínicos em adultos críticos ventilados mecanicamente. Esta recomendação deve ser considerada no contexto de situações clínicas específicas, uma vez que os benzodiazepínicos podem ainda ser preferidos em certas situações (pacientes com ansiedade, convulsões, ou abstinência de álcool ou benzodiazepínicos).⁽⁵⁾

Quando selecionar um agente sedativo apropriado, os objetivos de sedação para cada indivíduo devem ser considerados, além de fatores específicos relacionados ao fármaco (farmacologia, farmacocinética, eventos adversos, disponibilidade, custo) e relacionados

ao paciente (comorbidades).⁽⁵⁾

Boas condições de intubação em 60 segundos são obtidas mais rapidamente com rocurônio após indução com propofol ou cetamina do que após uso de tiopental ou etomidato.⁽³⁾

CETAMINA:

Embora não tenha ação ultracurta e não seja o agente de primeira escolha em indução de sequência de intubação rápida para adultos, mostrou-se alternativa eficaz, em revisão sistemática publicada em 2011, que incluiu dois estudos.⁽³⁾ No Brasil, só se tem disponível a dextrocetamina. A bula do medicamento de referência, Ketamin® (Cristália), não traz informações sobre uso em intubação endotraqueal.⁽⁷⁾

PROPOFOL:

Revisão sistemática publicada em 2007, que incluiu 12 ensaios clínicos randomizados envolvendo 1.471 pacientes, avaliou a eficácia comparativa de rocurônio e suxametônio em dois modelos para intubação de sequência rápida. Os autores concluíram que esses dois fármacos podem ser igualmente eficazes, mas tal achado mostrou-se dependente da dose e agente de indução empregados. Com o uso de propofol como agente indutor, rocurônio (em doses convencionais [0,6 a 0,7 mg/kg] ou altas [0,9 a 1,2 mg/kg]) e suxametônio proporcionaram condições igualmente boas ou excelentes de intubação. Quando se empregou tiopental, tais condições mostraram-se piores após a administração de doses convencionais de rocurônio.⁽³⁾

Propofol é um fármaco muito usado em sedação fora do ambiente cirúrgico. Apresenta rápido início de ação, com efeito clínico praticamente imediato (um tempo de circulação braço-cérebro). Produz hipnose geralmente em 40 segundos e seu pico de efeito ocorre em 92 segundos. Sua meia-vida é ultracurta, com tempo extremamente pequeno para recuperação (geralmente entre cinco e 15 minutos). As desvantagens incluem depressão respiratória e hemodinâmica, estreita janela terapêutica, falta de efeito analgésico direto e de agente antagonista.⁽³⁾

Estudos comparativos demonstraram que o propofol possa ter um efeito menos variável sobre a recuperação da consciência e sobre o tempo da recuperação da função após a interrupção do tratamento do que

midazolam. Por outro lado, propofol pode ser associado com efeitos amnésicos menos frequentes e hipotensão mais frequente que midazolam. Durante a sedação em curto prazo (menos de 24 horas), prazo intermediário (um a três dias) ou em longo prazo (mais de três dias), o tempo para respiração espontânea (capacidade de não precisar da ventilação mecânica), recuperação (despertar ou resposta a comando de voz) ou extubação é muitas vezes menor em pacientes (especialmente aqueles despertados de sedação profunda) recebendo propofol do que naqueles recebendo midazolam. Porém, certos desfechos clínicos (como alta da UTI) podem ser semelhantes quando os fármacos são utilizados para sedação em prazo curto ou intermediário. Por causa da curta duração de seus efeitos sedativos, alguns especialistas declaram que o propofol possa ser particularmente útil em pacientes que necessitam de despertares frequentes (como para avaliações neurológicas) ou que passam por protocolos de interrupções diárias da sedação. Os resultados de muitos estudos sugerem que quando utilizado para sedação em longo prazo, o propofol é associado com despertares mais rápidos e confiáveis do que midazolam. O uso prolongado de propofol pode ser associado com aumento na concentração sérica de lipídios (hipertrigliceridemia) secundário à formulação de emulsão injetável.⁽⁵⁾

Para início e manutenção da sedação em UTI em adultos intubados e ventilados mecanicamente, a sedação com propofol deve ser iniciada lentamente com infusão contínua enquanto titulada a dose ao efeito clínico desejado. A maioria dos pacientes necessitam de uma infusão de 5 µg/kg/min por no mínimo cinco minutos, para minimizar o risco de hipotensão ou sobredosagem aguda. Aumentos subsequentes de 5 a 10 µg/kg/min durante cinco a 10 minutos podem ser necessários até que seja atingido o nível desejado de sedação. Para a manutenção da sedação, as doses de infusão endovenosa contínua devem ser de 5 a 50 µg/kg/min; velocidades mais altas podem ser necessárias em alguns pacientes.^(4,5) A administração em *bolus* de 10 ou 20 mg de propofol pode ser utilizada para rapidamente aumentar a profundidade da sedação em pacientes nos quais não é provável que se desenvolva hipotensão. Deve ser considerado que pacientes com função miocárdica debilitada, depleção de volume intravascular ou tônus vascular baixo (sepse) podem ser mais suscetíveis à hipotensão.⁽⁵⁾

Em 2020, a *Food and Drug Administration* publicou uma autorização de uso emergencial permitindo o uso de um produto não aprovado (emulsão injetável de propofol 2% ou 20 mg/mL) para manter a sedação via infusão contínua em pacientes acima de 16 anos que necessitem de ventilação mecânica em UTI durante a COVID-19.⁽⁵⁾ Para esse uso, a dose de emulsão 2% é de 0,3 a 4 mg/kg/hora, com tempo máximo de sete dias.⁽⁴⁾

A bula do medicamento de referência para propofol no Brasil, Diprivan® (Aspen Pharma), afirma que pode ser usado para a sedação de pacientes adultos ventilados que estejam recebendo cuidados de terapia intensiva. Em pacientes com ou sem pré-medicação, recomenda-se que seja titulado de acordo com a resposta do paciente. Administrar aproximadamente 40 mg a cada 10 segundos em adulto razoavelmente saudável por injeção em *bolus* ou por infusão, até que os sinais clínicos demonstrem o início da anestesia. A maioria dos pacientes adultos com menos de 55 anos possivelmente requer de 1,5 a 2,5 mg/kg. A dose total necessária pode ser reduzida pela diminuição da velocidade de administração (20-50 mg/min). Acima desta idade, as necessidades são geralmente menores. Em pacientes graves, deve-se usar velocidade de administração menor (aproximadamente 20 mg a cada 10 segundos).⁽⁷⁾

De acordo com as diretrizes brasileiras, o propofol apresenta depressão respiratória dependente da dose e hipotensão secundária à vasodilatação sistêmica, principalmente após administração em *bolus*. A infusão prolongada pode tornar o despertar imprevisível e ocasionar a síndrome de infusão do propofol, que possui alta mortalidade e é caracterizada por piora da acidose metabólica, hipertrigliceridemia, hipotensão com necessidade maior de vasopressor e arritmias. Essa síndrome tem incidência igual ou superior a 1%. A dose inicial recomendada é de 5 µg/kg/min por cinco minutos, seguida de infusão contínua de 5 a 50 µg/kg/min.⁽¹⁾

ETOMIDATO:

É um hipnótico de ação ultrarrápida usado para a indução rápida de anestesia. Possui duração de ação menor que os barbitúricos de ação curta, recuperação rápida e ampla margem de segurança. Quando é necessária analgesia, deve ser combinado com fentanila. Para indução na sequência rápida de intubação, a dose endovenosa deve ser definida de acordo com a estabilidade

do paciente: naqueles estáveis, 0,3 mg/kg; nos instáveis, 0,15 mg/kg.⁽⁴⁾

A bula do medicamento de referência para etomidato no Brasil, Hypnomidate® (Janssen-Cilag), não traz referência ao seu uso como indutor em sequência rápida de intubação, informando que é indicado para a indução de anestesia geral, em intervenções de curta duração (menos de 10 minutos), procedimentos diagnósticos e intervenções realizadas em ambulatório, quando se deseja recuperação rápida com boas condições de orientação, deambulação e equilíbrio. A dose hipnótica eficaz se situa entre 0,2 e 0,3 mg/kg para adultos, sendo a dose total não superior a três ampolas (ou 30 mL). Como não possui atividade analgésica, é recomendada a administração de 1 a 2 mL de fentanila, via endovenosa, um a dois minutos antes da injeção de etomidato. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente e os efeitos clínicos.⁽⁷⁾

ORIENTAÇÕES DO MS PARA O MANEJO DE PACIENTES COM COVID-19⁽²⁾

Para realizar a sequência rápida de intubação, o MS orienta considerar a seguinte sequência:

- 1) fentanila 50-100 µg endovenoso;
- 2) etomidato 0,03 mg/kg ou propofol 2 mg/kg, três minutos após a infusão da fentanila;
- 3) lidocaína 2% sem vasoconstritor 40 mg;
- 4) bloqueio neuromuscular com suxametônio 1 mg/kg (ou rocurônio 1,2 mg/kg, caso haja contra-indicação ao suxametônio, como hipercalemia, hipertensão intracraniana, glaucoma, histórico pessoal ou familiar de hipertermia maligna).
- 5) Para manutenção da ventilação mecânica, a associação de propofol (máximo de 3 µg/kg/hora) com fentanila (25-50 µg/hora, com dose máxima de 100 µg/hora em casos específicos) é a primeira escolha para sedação e analgesia. Na presença de propofol em dose acima de 3 mg/kg/hora, recomenda-se a associação de midazolam (dose de 0,02 a 0,2 mg/kg/hora).
- 6) Para controle da agitação, opta-se por propofol 10 a

40 mg em *bolus* ou midazolam 3 a 5 mg em *bolus*.

7) Para o controle da dor, deve-se administrar fentanila 50 µg em *bolus* ou associação com analgésico comum, para poupar opioide.

8) Recomenda-se a utilização de cisatracúrio 0,15 mg/kg em *bolus* seguido de infusão (em bomba de infusão contínua) de 1-4 µg/kg/minuto quando houver dissincronia paciente-ventilador grave e persistente.

REFERÊNCIAS:

1. ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **Diretrizes brasileiras de ventilação mecânica - 2013**. Disponível em: <https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2018/junho/15/Diretrizes_Brasileiras_de_Ventilacao_Mecanica_2013_AMIB_SBPT_Arquivo_Eletronico_Oficial.pdf>. Acesso em 03 jul. 2020.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para manejo de pacientes com COVID-19**. Jun. 2020. Disponível em: <<https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/Covid19-Orientac--o--esManejoPacientes.pdf>>. Acesso em 03 jul. 2020.
3. FERREIRA, M.B.C. Anestesia geral. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.191-215.
4. IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 03 jul. 2020.
5. McEVOY, G.K. (Ed). **AHFS Drug Information**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2019.
6. SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Eletronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 03 jul. 2020.
7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas. Medicamentos**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em 03 jul. 2020.