

Sedação em Medicina Intensiva: Uso de Remifentanil na Prática Clínica*

Sedation in Intensive Care Unit: The Use of Remifentanil in Clinical Practice

Patrícia Helena da Rocha Leal¹, Hélio Penna Guimarães^{2,3}, Ricardo Ivo¹.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os pacientes em terapia intensiva freqüentemente necessitam receber sedação e analgesia para diversos procedimentos como parte fundamental do tratamento. A Medicina intensiva tem como desafio escolher o melhor fármaco analgésico para o paciente, produzindo poucos efeitos colaterais. O objetivo deste estudo foi descrever os principais fundamentos para o uso do remifentanil na prática clínica das UTI.

CONTEÚDO: O remifentanil é um opióide de curta duração, relativamente novo e ainda pouco utilizado em Medicina intensiva. Com o surgimento de novos fármacos anestésicos outros esquemas terapêuticos têm sido considerados. Vários estudos já demonstraram benefícios e segurança do remifentanil em relação ao seu uso em Medicina Intensiva, mas ainda se faz necessário maior número de estudos, particularmente em relação aos pacientes sépticos.

CONCLUSÕES: Por se tratar de um fármaco rela-

tivamente novo, ele ainda não faz parte da rotina de fármacos mais utilizados para sedação em Medicina Intensiva, apesar de evidências sólidas que suportam a segurança e a eficácia de seu uso em UTI.

Unitermos: analgesia, Medicina Intensiva, opióides, remifentanil, sedação.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Critically ill patients frequently need to use sedative and analgesic drugs, as part of their treatment or during several procedures. It is a challenge for all intensive care providers to determine the best drug to be used for each patient, with less collateral effects. The objective of this study is to describe the background to give the use of remifentanil in intensive care clinical practice.

CONTENTS: Remifentanil is a short acting opioid agonist little used in intensive care medicine. Several studies have been published, showing that remifentanil is a safe drug to be used for the sedation and analgesia for intensive care patients, still needing more information regardless to septic shock patients.

CONCLUSIONS: Because remifentanil is a relatively new drug, it is not yet part of the routine drugs used for intensive care providers, although solid evidences of its safety and efficiency for critically ill patients.

Key Words: analgesia, intensive care Medicine, opioid, remifentanil, sedation

1. Médica Assistente da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP-EPM.

2. Médico Assistente da UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.

3. Médico da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

*Recebido da Universidade Federal do Estado de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, (UNIFESP – EPM), São Paulo, SP.

Apresentado em 18 de janeiro de 2006

Aceito para publicação em 14 de março de 2006

Endereço para correspondência:

Dra. Patrícia Helena da Rocha Leal

Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva-UNIFESP-EPM

Rua Napoleão de Barros, 715/4º andar

Vila Clementino

04024-002 São Paulo, SP

E-mail: phrl@ubbi.com.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2006

INTRODUÇÃO

A analgesia e a sedação são indispensáveis aos pacientes criticamente enfermos no auxílio ao controle da ansiedade, promoção de amnésia, adaptação à ventilação mecânica e conforto durante procedimen-

tos invasivos comuns nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI)¹.

Neste contexto, o uso de opióides em Medicina Intensiva já é prática clínica bem estabelecida; atualmente diversos estudos têm sido realizados na tentativa de encontrar a melhor associação entre os fármacos sedativos e analgésicos para estes pacientes, com mínimos efeitos sobre o sistema cardiovascular, desenvolvimento de tolerância ou efeitos cumulativos. Com o surgimento de novos fármacos anestésicos outros esquemas terapêuticos têm sido considerados. O objetivo deste estudo foi descrever os principais fundamentos para o seu uso na prática clínica das UTI.

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

O remifentanil é um agonista opióide *mu* seletivo, com potência analgésica semelhante ao fentanil² e 20 a 30 vezes mais potente que o alfentanil, mas com estrutura molecular bastante particular (ligação éster) tornando-o susceptível à hidrólise por esterases plasmáticas e teciduais (Figura 1).

Seu principal metabólito (remifentanil ácido) é 800 a 2000 vezes menos potente que o composto original, possuindo quase nenhuma atividade sedativa ou analgésica e é excretado pelos rins^{3,4}.

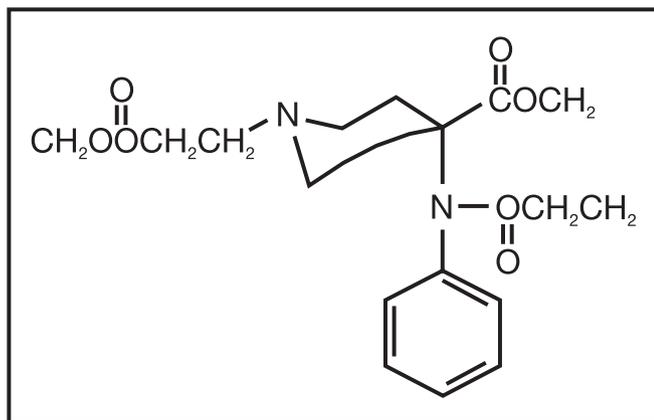


Figura 1 - Estrutura Química do Remifentanil: Hidrólise através de Esterases Não-Específicas.

O remifentanil tem tempo de equilíbrio sangue-cérebro entre 1 e 1,5 minuto, e meia-vida contexto sensitiva (tempo necessário para concentração no local de ação diminuir 50%) é também bastante curta, cerca de 3 a 5 minutos (Figura 2), e não depende do tempo ou da velocidade de infusão⁵.

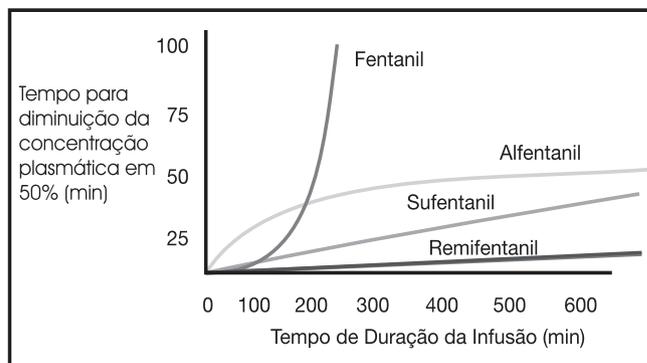


Figura 2 – Meia-Vida Contexto Sensitiva dos Diversos Opióides (adaptado de Kessler, 2000)⁶

O remifentanil atravessa a barreira placentária rapidamente e é metabolizado pelo feto. A preparação atual contém glicina e por isto não deve ser administrada por via peridural.

Esta via de metabolismo confere ao remifentanil características interessantes²:

- Curto tempo de ação;
- Titulação rápida e precisa devido ao rápido início e término de ação;
- Sem efeitos cumulativos;
- Recuperação rápida após suspensão da infusão.

USO DO REMIFENTANIL EM MEDICINA INTENSIVA

As características peculiares do remifentanil tornam seu uso bastante interessante em unidades de terapia intensiva, principalmente nos pacientes com insuficiências renal e hepática. Para insuficiência renal não há necessidade de ajuste da dose⁶ e não houve diferença clínica ou diferença estatística significativa quando se comparou a sua farmacodinâmica e a farmacocinética e seu principal metabólito em pacientes com função renal normal e com baixa depuração de creatinina^{9,10}. Os pacientes com insuficiência hepática podem apresentar maior sensibilidade aos opióides e necessitarem de doses menores, mas a sua taxa de metabolização não é alterada⁸.

EFEITOS SOBRE SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Em relação aos pacientes com lesões neurológicas agudas, alguns estudos demonstraram que o remifentanil é bastante seguro para sedação, permitindo despertar precoce e previsível, possibilitando

freqüente avaliação neurológica, procedimento comum para estas condições; neste grupo de pacientes, este fármaco foi bem tolerado e apresentou os efeitos hemodinâmicos similares quando comparado ao grupo de pacientes que recebeu sedação apenas com hipnóticos¹¹.

EFEITOS SOBRE SISTEMA CARDIOVASCULAR

Uma das relevantes preocupações do intensivista durante a escolha do melhor esquema de analgesia e sedação devem ser os potenciais efeitos dos fármacos em questão sobre o sistema cardiovascular. Avaliando este importante princípio, Lehmann e col., em estudo prospectivo, demonstraram que o remifentanil em associação ao propofol, se mostrou seguro sob o ponto de vista cardiovascular, em pacientes submetidos a implante de cardioversores-desfibriladores¹² (Figura 3).

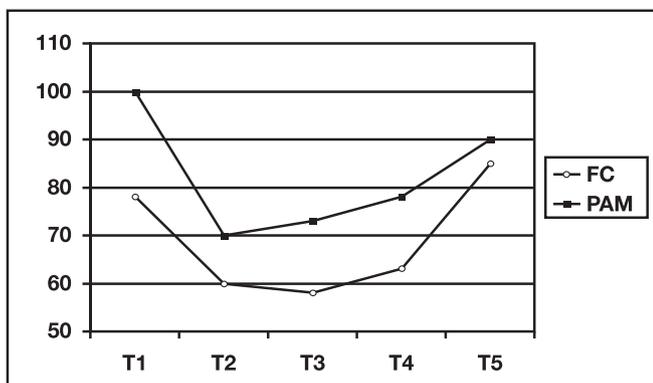


Figura 3 - Alterações na Pressão Arterial e na Frequência Cardíaca (adaptado de Lehmann e col. 1999).

Muellejans e col., em estudo comparando o remifentanil e o fentanil para sedação baseada em analgesia de pacientes em UTI, demonstraram que não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos, quando avaliadas as variáveis pressão arterial e a frequência cardíaca¹³ (Tabela 1). No entanto, Karabinis e col., em estudo comparando o remifentanil à sedação baseada em hipnóticos observaram maior incidência de bradicardia no grupo do remifentanil, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa¹¹.

Estudos utilizando remifentanil, especificamente em pacientes com sepse grave ou choque séptico, diagnósticos freqüente em Medicina intensiva, ainda não foram realizados.

Tabela 1 – Parâmetros Hemodinâmicos Avaliando o Remifentanil Comparado ao Fentanil (adaptado de Muellejans e col. 2004).

| Parâmetros | Remifentanil (n = 115) | Fentanil (n = 81) |
|--|------------------------|-------------------|
| Pressão arterial média | | |
| PAM da população (mmHg) | 80,9 (38-128) | 79,6 (54/104) |
| % tempo em que a PAM ficou entre 10% da linha de base* | 43,1 (0-100) | 48,7 (4 – 91) |
| Número de pacientes PAM <= 50 mmHg | 19 (17%) | 8 (10%) |
| Número de pacientes PAM >= 100 mmHg | 81(70%) | 52%(64%) |
| Frequência cardíaca | | |
| FC média da população (bpm/min) | 88,3(63-117) | 88,6(59-129) |
| % tempo em que a FC ficou entre 10% da linha de base* | 54,4(0-100) | 55,6(5-100) |
| Número de pacientes <= 50 bpm/min | 2(2%) | 3(4%) |
| Número de pacientes >= 100 bpm/min | 35(30%) | 28(35%) |

*A estatística significativa entre os grupos em que a FC e a PAM ficaram entre 10% da linha de base não foi avaliada. Não houve diferença estatística significativa para os demais parâmetros

EFEITOS SOBRE SISTEMA RESPIRATÓRIO

O remifentanil pode deprimir o sistema respiratório como todos os opióides, com a vantagem da rápida recuperação. Esta depressão pode ser ainda mais acentuada se houver associação com o propofol¹⁷.

Em relação ao tempo de ventilação mecânica e o período de desmame, estudos utilizando remifentanil (associado ou não ao midazolam) e comparando-o com esquemas tradicionais de sedação (opióide e hipnótico) demonstraram que o uso do remifentanil diminui o tempo de ventilação mecânica e de desmame ventilatório, mostrando tendência a menor tempo de internação na UTI^{4,14}.

Para pacientes cirúrgicos submetidos a grandes cirurgias abdominais e cardíacas sob anestesia baseada em remifentanil, houve menor tempo de ventilação mecânica, menor taxa de admissão na UTI e menor tempo de internação^{15,16}.

DESVANTAGENS DO REMIFENTANIL

O remifentanil é fármaco de custo mais elevado que os opióides usualmente utilizados em Medicina intensiva, a despeito de alguns estudos terem demonstrado que pacientes tratados com o remifentanil têm menor necessidade de associação a outros fármacos sedativos e, mesmo quando esta associação se faz necessária, as doses utilizadas do segundo agente sedativo são menores¹⁸.

Também a curta duração de ação deste fármaco cria a necessidade de analgesia complementar com outros de maior duração assim que a infusão é suspensa. Portanto, ainda há situações em Medicina Intensiva em que a utilização de agentes de maior duração ainda é mais vantajosa.

CONCLUSÃO

A experiência do intensivista e os demais profissionais de Medicina Intensiva é fator importante para o adequado manuseio dos fármacos e de seus efeitos sobre os pacientes criticamente enfermos. Por se tratar de um fármaco relativamente novo, o remifentanil ainda não faz parte da rotina de fármacos mais utilizados para sedação em Medicina Intensiva, apesar de evidências sólidas que suportam a segurança e eficácia de seu uso em UTI.

REFERÊNCIAS

01. Leal PHR - Sedação e Analgesia em Terapia Intensiva. *Âmbito Hospitalar*, 2005;175:7-10.
02. Burkle H, Dunbar S, Van Aken H - Remifentanil: a novel, short acting, mu-opioid. *Anesth Analg*, 1996; 83:646-651.
03. Glass PS, Gan TJ, Howell S - A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*, 1999;89:(Suppl4):S7-S14.
04. Cohen J, Royston D - Remifentanil. *Curr Opin Crit Care*, 2001;7:227-231.
05. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR et al - Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology*, 1995;83:968-975.
06. Kessler P - Remifentanil versus morphine for the provision of optimal sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*, 2000;27:(S2):S239.
07. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997;87:533-541.
08. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*, 1996;84:812-820.
09. Pitsiu M, Wilmer A, Bodenham A et al - Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite, remifentanil acid, in ICU patients with renal impairment. *Br J Anaesth*, 2004;92:493-503.
10. Breen D, Wilmer A, Bodenham A et al - Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanil in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. *Crit Care*, 2004;8:R21-R30.
11. Karabis A, Mandragos K, Stergiopoulos S et al - Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial. *Crit Care*, 2004;8:R268-R280.
12. Lehmann A, Boldt J, Zeitler C et al - Total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for implantation of cardioverter-defibrillators in patients with severely reduced left ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999;13:15-19.
13. Muellejans B, Lopez A, Cross MH et al - Remifentanil versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial. *Crit Care*, 2004;8:R1-R11.
14. Breen D, Karabinis A, Malbrain M et al - Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial. *Crit Care*, 2005;9:R200-R210.
15. Park GR, Evans TN, Hutchins J et al - Reducing the demand for admission to intensive care after major abdominal surgery by a change in anaesthetic practice and the use of remifentanil. *Eur J Anaesthesiol*, 2000;17:111-119.
16. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromhecke S et al - Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2004;101:9-20.
17. Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg RR et al - Response surface modeling of remifentanil-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology*, 2003;98:312-322.
18. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH et al - Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology*, 2004;101:640-646.
19. Nora FS, Fortis EAF - Remifentanil: por que precisamos de outro opióide? *Rev Bras Anestesiol*, 2001;51:146-159.