



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

DANIEL CAIRES CAMPOS
JENNIFER YUMIE SONOBE HABLE

IMPACTO DA INTERRUÇÃO DIÁRIA DE SEDAÇÃO NA
MORBIMORTALIDADE DE PACIENTES CRÍTICOS

BRASÍLIA

2021



DANIEL CAIRES CAMPOS
JENNIFER YUMIE SONOBE HABLE

**IMPACTO DA INTERRUÇÃO DIÁRIA DE SEDAÇÃO NA
MORBIMORTALIDADE DE PACIENTES CRÍTICOS**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica
apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e
Pesquisa.

Orientação: José Roberto de Deus Macedo, MSc

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

Agradecemos muito nosso professor e orientador Dr. Macedo pelo aprendizado, atenção e paciência por prontamente nos ajudar. Pela orientação e ensinamentos, fundamentais para realizar e prosseguir este estudo.

Somos gratos também ao departamento de pesquisa do UniCEUB, pelo apoio e por possibilitar todas as atividades do programa de iniciação científica.

RESUMO

Assunto de fundamental importância em Medicina Intensiva, a infusão venosa de sedoanalgesia permite manutenção confortável de pacientes críticos com indicação de ventilação mecânica (VM). Acúmulo de publicações das últimas 2 décadas apontam para malefícios com uso excessivo de sedativos, quando comparada à utilização de protocolos de sedação focados na racionalização do uso e diminuição da infusão desses fármacos. O objetivo desse estudo foi avaliar o impacto de protocolo de interrupção diária de sedoanalgesia em pacientes críticos, em VM, internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com sepse pulmonar. Foi realizado estudo observacional retrospectivo comparativo entre população submetida a sedação profunda contínua (n= 55) *versus* grupo que recebeu protocolo de interrupção diária de sedação (n= 39). Os grupos foram homogêneos com relação a sexo, idade e escore de gravidade. A análise estatística evidenciou resultados favoráveis ao grupo que recebeu o protocolo de interrupção diária de sedação (grupo PSed): diminuição do tempo de VM (11,56 ±8,03 vs 18,76 ±14,82 dias, $p=0,008$); redução do tempo de internação em UTI (12,27 ±8,09 vs 18,76 ±15,69 dias, $p=0,021$); e redução da taxa de traqueostomia (21 (38,18%) vs 19 (48,71%), $p=0,309$). A chance do paciente do grupo PSed de receber alta da UTI foi 8 vezes maior que no grupo controle (Hazard Ratio= 7,88 (IC 95% 2,39-25,91, $p=0,001$)). Apesar da queda da mortalidade em 12,96% favorável ao grupo PSed, não encontramos significância estatística nessa amostra ($p= 0,156$). Esse estudo reiterou o observado em acúmulo de outras publicações sobre estratégias de diminuição da infusão de sedoanalgesia em UTI, demonstrando benefício da aplicação de protocolos de sedação na morbidade de pacientes críticos em VM. Outros estudos precisam revisar esse tema.

Palavras-chave: sedação; terapia intensiva; despertar diário; desmame.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
3	MÉTODO	13
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	23
6	REFERÊNCIAS	24

1. INTRODUÇÃO

Sedoanalgesia constitui estratégia farmacológica de infusão venosa contínua de hipnóticos e analgésicos frequentemente administrada a pacientes críticos de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), com intuito de reduzir dor, ansiedade, estresse e agitação. Assim, evitam-se danos ao serem mecanicamente ventilados, além de permitir a adequada realização de procedimentos invasivos e, por fim, o tratamento de condições graves (RIKER, FRASER, 2009).

Os avanços em sedoanalgesia também permitiram o progresso dos recursos terapêuticos da ventilação mecânica invasiva (VM). A VM consiste de método de suporte para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada – substitui ou auxilia a respiração espontânea. Para tanto, utiliza-se aparelhos que, através da aplicação cíclica de pressão positiva em vias aéreas, insuflam as vias respiratórias previamente canuladas (tubo orotraqueal, nasotraqueal ou cânula de crico/traqueostomia). Basicamente, permite a correção de trocas gasosas, diminuição do trabalho muscular respiratório, do consumo de oxigênio e da fadiga. Seu surgimento e desenvolvimento remontam os "pulmões de aço" (de pressão negativa) durante o surto de poliomielite (1920), as primeiras próteses cicladas a pressão positiva (década de 40), até aos atuais equipamentos ventiladores microprocessados (1980). A história dessa peculiar "revolução tecnológica" confunde-se com a história da criação e aprimoramento do ambiente de UTI (JEZLER et al., 2007).

A dor causa taquicardia, aumento do uso de oxigênio no miocárdio, hipercoagulabilidade e aumento do catabolismo no organismo. Essa situação pode causar manifestações clínicas como intensa ansiedade e agitação no paciente. Para aumentar a adesão ao tratamento e reduzir essa ansiedade e dor, sedativos e analgésicos são utilizados em pacientes ligados a ventiladores mecânicos (VM) em unidades de terapia intensiva (UTI) (KAYIR et al., 2018).

Para o tratamento da dor em terapia intensiva, são utilizados principalmente opióides. Entretanto, a meia-vida dos analgésicos opióides comumente usados é longa e as

doses que fornecem analgesia necessária podem causar efeitos colaterais graves, como hipotensão, depressão respiratória, aumento de histamina, manifestações gastrointestinais. Além disso, as doses altas podem ter efeitos sedativos (KAYIR et al., 2018).

Desde os tempos antigos, o ópio e seus derivados são usados como sedativo e analgésico. No século XIX, com a separação dos alcalóides do ópio e as facilidades para o emprego dessas substâncias por via parenteral, houve aumento do interesse pelo uso de opióides na área médica. Na década de 60, foram lançados os derivados de fenilpiperidina, sendo o fentanil o primeiro desses novos opióides. Esses novos derivados da fenilpiperidina são agonistas de receptores μ e destinados, preferentemente, à prática anestesiológica e à analgesia e sedação de pacientes internados em UTI (DUARTE, 2005).

Na medicina intensiva, as indicações de hipnóticos (ou sedativos) incluem restringir pacientes reativos, redução do consumo de oxigênio, prevenção de lembranças de memórias desagradáveis, além de redução da ansiedade, da agitação e melhorar sincronismo com o ventilador (BENSEÑOR; CICARELLI, 2003).

A partir da década de 60 também foram sintetizados diversos derivados benzodiazepínicos (BDZ), que surgiu como uma alternativa às drogas já conhecidas (barbitúricos e brometos). A popularidade dos BDZ, entre membros da classe médica e entre a população em geral, foi alcançada em função da inegável eficácia de tais drogas como ansiolíticos e hipnóticos, aliada à margem de segurança por elas oferecida, passando a ser a droga mais utilizada (BERNIK et al., 1990). Os BDZ agem como ansiolíticos, anticonvulsivantes, hipnóticos e como relaxantes musculares, não proporcionam alívio da dor. Sua ação central faz-se através da facilitação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) que faz parte do maior sistema inibitório do sistema nervoso central (BERNIK et al., 1990). No final dos anos 70s, foram agregados o Propofol como opção ao uso contínuo de hipnóticos e posteriormente, o dexmedetomedine (1999). O primeiro, age em receptores GABA ativados por ligante e o segundo, em receptores alfa2 pré-sinápticos – ambos induzindo depressão no SNC.

Sem demérito desses avanços, diversos estudos associaram a continuidade e acúmulo do uso desses fármacos com o aumento da morbimortalidade – aumento no tempo de ventilação mecânica, internação em UTI e internação hospitalar; incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica; alterações cognitivas e motoras; delirium; acúmulo de efeitos adversos relacionados a cada droga; e maior mortalidade a curto e longo prazos. Malefícios ainda mais relevantes num cenário de instabilidade hemodinâmica, disfunção de órgãos e absorção inconsistente – condições clínicas comuns em pacientes críticos (TANAKA et al., 2014).

Devido a isso, basicamente três métodos foram incorporados para racionalizar a administração de sedação em pacientes críticos que recebem tratamento de ventilação mecânica: a primeira e mais comum maneira é interromper a sedação durante o dia para reavaliar dose de infusão e descontinuidade (interrupção diária); outra é a redução progressiva da infusão de sedoanalgesia de acordo com o quadro clínico e os escores de sedação após o exame do paciente; por fim, o outro método é usar os escores de sedação de preferência da equipe médica como referencial, e aplicar sedativos de forma intermitente, conforme a percepção de necessidade (KAYIR et al., 2018).

A interrupção diária da sedação e os protocolos de sedação surgiram em resposta ao uso indiscriminado de sedação descontrolada e frequentemente profunda, realizada por mais de 24 ou 72 horas, resultando em períodos prolongados de "coma iatrogênico". Ainda, a aplicação desse protocolos de sedação, protegem o conceito de "hora de ouro" em trauma, sepse, outras emergências médicas e cirúrgicas agudas, uma vez que evitam danos relacionados à sedação em pacientes com ventilação mecânica. Logo, propõe-se início da revisão dos níveis e doses de sedativos já nas primeiras 48h de doença crítica (SHEHABI, 2018).

O uso de "sedação leve precoce" foi associado a uma mortalidade três vezes menor, 2 dias menos tempo de ventilação e 3 dias mais curtos na UTI quando comparada à sedação profunda. A ocorrência geral de *delirium* foi significativamente menor com uso de sedação

leve. Isso sugere um imperativo clínico para uma mudança de paradigma para prevenir e evitar sedação profunda, na fase inicial da doença crítica, ao invés do foco em intervenções reativas para reverter a falta de resposta (STEPHENS et al., 2018).

Há, entretanto, limitações associadas à maneira como a sedação é monitorada. De tal forma que não existe uma definição universalmente aceita do que constitui sedação leve, leve, moderada ou profunda. Além disso, escalas validadas como a Escala de Sedação por Agitação de Richmond (RASS) são usadas por clínicos e profissionais de saúde para monitorar a sedação em uma escala categórica e intermitentemente. Assim, o RASS, como outras escalas de sedação, não é uma medida contínua. Por fim, não existem medidas objetivas confiáveis para avaliar o nível de sedação continuamente (SHEHABI, 2018).

De qualquer forma, a utilização de escalas de sedação foi associada a melhores resultados e a avaliação frequente do nível de consciência com escala de sedação é altamente recomendada em diretrizes de prática clínica (NAMIGAR et al., 2017).

Nesse cenário, protocolos de sedação e interrupção diária da sedação são estudados há mais de 20 anos, e no geral demonstram benefícios em desfechos importantes e segurança quanto a eventos adversos, como extubação acidental, falha de extubação e desfechos psicológicos a longo prazo (NASSAR JUNIOR; PARK, 2016).

A seleção entre os diferentes fármacos também tem impacto na qualidade de sedação e nos desfechos dos doentes graves, em função de distinções farmacodinâmicas e farmacocinéticas de cada droga, em contextos clínicos diferentes. Nessa direção, as diretrizes atuais recomendam predileção pelos sedativos não benzodiazepínicos (propofol ou dexmedetomidina), em oposição aos benzodiazepínicos (midazolam) em pacientes críticos mecanicamente ventilados, devido desfechos aprimorados a curto prazo (DEVLIN et al., 2018).

Diante desse contexto, a adequação da sedação impõe-se como um componente indispensável no cuidado de pacientes graves com necessidade de ventilação mecânica, visto o tênue limite entre a estratégia terapêutica e a iatrogenia (SESSLER et al., 2008).

Como já exposto, dentre as estratégias validadas para mitigar os efeitos indesejados da sedação contínua, com vista a níveis mais leves de sedação, encontra-se o uso de protocolos de interrupção diária de infusão de sedativos e reavaliação diária da necessidade de sedativos (Balzer et al., 2015). A Interrupção Diária da Sedação (IDS), ou “despertar diário”, tem por objetivo a reavaliação diária da necessidade do sedativo e a diminuição do seu acúmulo farmacodinâmico. Isso permite a progressão do desmame da ventilação mecânica, extubação e do paciente da UTI, além da distinção mais acurada entre o excesso de sedação e a disfunção cerebral, melhor condução dos casos neurológicos, redução no número de exames e custos de internação (Schweickert et al., 2004).

Dessa forma, este trabalho teve como **objetivo geral** analisar o impacto da morbimortalidade da aplicação de protocolos de interrupção diária de sedação (IDS) em pacientes críticos internados em UTI por sepse pulmonar. Além, de maneira mais **específica**, mensurar o impacto da aplicação do protocolo de IDS, através dos desfechos de tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI e mortalidade. Por fim, avaliar mudança no perfil do uso de drogas sedativas e a taxa de realização de traqueostomias.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O uso de substâncias indutoras de sono e para alívio da dor remontam a antiguidade. Na medicina moderna, houve precioso incremento da possibilidade de infusão contínua de sedoanalgesia em pacientes críticos a partir de 1960 com o surgimento dos benzodiazepínicos (diazepam e midazolam) e do fentanil (opióide sintético venoso), seguidos posteriormente pelo propofol (1978) e dexmedetomidine (1999). Não por acaso, a adequação da sedação é um componente importante no cuidado de pacientes graves com necessidade de ventilação mecânica (BERNIK et al, 1990).

Observamos um acúmulo de evidências nos últimos 20 anos mostrando benefícios da aplicação de modelos de protocolos de sedação, focados na redução da infusão dessas substâncias. Diversos pesquisadores testaram protocolos semelhantes com reverberante

impacto em morbidade – diminuição do tempo de ventilação mecânica e tempo de internação.

Mehta et al. (2008) utilizaram no protocolo de sedação midazolam e morfina reduzidos a cada 15 ou 30 minutos se na Escala de Sedação e Agitação (SAS) fosse 1 ou 2. Bólus eram administrados e as doses de sedativo e analgésico eram aumentadas em caso de agitação, sendo o SAS reavaliado de 1 a 2 horas. Os sedativos e analgésicos eram desligados às 9 horas e os pacientes eram avaliados quanto à capacidade de obedecer três de quatro comandos (abrir os olhos, seguir o investigador com os olhos, apertar a mão e mexer os dedos dos pés). Se o médico achasse que o paciente precisava ficar com sedativos, eles eram reiniciados em metade da dose. Neste caso, continuava-se o protocolo, tendo como alvo SAS 3 a 4. Caso se decidisse que o paciente não receberia mais sedativos, eles só eram reiniciados se o paciente estivesse com SAS 6 a 7.

Wit et al (2008) empregaram um protocolo que indicava o uso de morfina ou fentanil em bólus para analgesia e lorazepam ou midazolam como sedativos, porém se fossem frequentes iniciava-se a infusão contínua. Se o paciente indicasse RASS 1 ou 2 pontos abaixo do alvo (RASS -2 a -3), os sedativos e analgésicos reduzidos em 25 a 50% cada 4 horas. Se o RASS estivesse mais que 2 pontos abaixo do alvo, os fármacos eram descontinuados. Para interrupções diárias, os sedativos e os opioides eram desligados 48 horas após o início da ventilação mecânica. Os pacientes eram considerados despertos se pudessem seguir três de quatro comandos (abrir os olhos, seguir o investigador, por a língua para fora e apertar a mão), sendo o reinício dos sedativos a critério dos investigadores. Quando reiniciados eram administrado metade da dose se o paciente estivesse desperto, agitado ou tivesse alteração de sinais vitais.

Anifantaki et al (2009) tinham como convenção ajuste dos sedativos midazolam ou propofol e do opioide remifentanil para manter Ramsay 3 a 5, com ajuste a cada 2 minutos até se atingir esse objetivo. Para interrupção a infusão de sedativos era desligada após o recrutamento do paciente, mas mantinha-se a infusão de remifentanil em 0,05 a 0,25mg/hora. Se o paciente agitasse, apresentasse desconforto respiratório, instabilidade

hemodinâmica ou deterioração neurológica, os sedativos e analgésicos eram reiniciados em metade da dose anterior.

Strom, Martinussen e Toft (2010) utilizaram a morfina como analgésico, haloperidol em suspeita de delirium e em caso de agitação iniciava-se propofol por 6 horas, sendo desligada após esse período. Se houvesse necessidade de iniciar sedativos por três vezes, o paciente seria sedado. Para despertar diário o uso da morfina e propofol objetivava manter Ramsay 3 a 4, avaliado a cada 2 ou 3 horas. Diariamente, a sedação era interrompida e avaliava o despertar, de tal forma que o paciente deveria conseguir completar três de quatro tarefas. Em caso de despertar, o sedativo era reiniciado em metade da dose para manter um Ramsay de 3 a 4. Após 48 horas, o propofol era trocado por midazolam.

Yiliaz et al. (2010) aplicaram como protocolo o uso fentanil para controle de dor, com alvo na Escala Comportamental de Dor (BPS) ≤ 6 e midazolam para controle de agitação com alvo de Ramsay de 3 a 4. Sedativos adicionais como diazepam, propofol e dexmedetomidina também eram usados se o objetivo não fosse atingido. A interrupção da sedação ocorria a qualquer momento.

Como continuação de seu estudo, Mehta et al. (2013) mantiveram o protocolo utilizado com alteração na interrupção diária. Se o paciente pudesse seguir três de quatro comandos, a infusão era mantida desligada a critério do médico e do enfermeiro. Se houvesse necessidade de sedação, agitação ou desconforto, as doses seriam metade das anteriores.

Nassar Junior e Park (2014) utilizaram como guia fentanil como analgesia e manutenção sem sedação. Caso o paciente agitasse (SAS ≥ 5), buscavam-se causas de agitação e tratava-se delirium com haloperidol. Se permanecesse agitado, era iniciada sedação com midazolam ou propofol. A interrupção diária da sedação era feita até o paciente seguir comandos. Os sedativos e opioides eram reiniciados em metade da dose se agitação (SAS ≥ 5).

Na metanálise realizada por Nassar Junior e Park (2016) indicou que a aprovação do protocolo de sedação foi semelhante entre médicos e enfermeiros que participaram, mas os enfermeiros aprovaram muito menos que os médicos a interrupção diária da sedação. Entretanto, os enfermeiros consideraram que o protocolo de sedação era mais fácil de ser usado e permitia maior conforto para os pacientes.

Apesar desse acúmulo de evidências, a questão não está totalmente esclarecida devido, entre diversos fatores, a heterogeneidade das populações estudadas, diferentes estratégias de sedoanalgesias, resultados dispersos com relação a impacto na mortalidade, entre outras variáveis.

Contudo, atualmente, considerado o acúmulo de evidências favoráveis e as diretrizes vigentes, quanto às exigências de ética em pesquisa seria inimaginável submeter grupo controle de humanos à sedação profunda por infusão contínua “displicente” de sedoanalgesia, em suposto modelo de ensaio clínico para avaliar protocolos de sedação focados em mitigação de doses e nível de sedação. Isso reforça modelo de revisão histórica de cenário “antes e depois” à inserção de protocolo (intervenção).

3 MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo observacional do tipo caso-controle, realizado na UTI Adulto de 20 leitos do Hospital São Mateus, bairro Cruzeiro, Brasília/DF.

Realizada revisão histórica de prontuários médicos da UTI Adulto e de relatórios da Farmácia do hospital sobre dispensação de sedo analgésicos, correspondentes ao período de março a outubro de 2018 (8 meses).

Identificada aplicação formal de Protocolo de Interrupção Diária de Sedação (IDS) naquela Instituição a partir de Julho/2018. Em função desse “corte”, foram selecionados pacientes internados 4 meses antes (Março-Junho/2018) - “PSed-Não”, e pacientes

internados 4 meses depois (Julho-Out/2018) - "PSed-Sim". O Protocolo de IDS do serviço consiste em:

- Suspensão do hipnótico (midazolam, propofol ou dexmedetomedine) e diminuição da infusão do analgésico venoso (fentanil), por ordem médica, diariamente pela manhã (entre 08 e 09h), após banho no leito dos pacientes e realização de procedimentos invasivos.

- Prescrição de contenção no leito quando necessário, para prevenir retirada de dispositivos invasivos, principalmente o tubo orotraqueal.

- Reavaliação e vigilância multiprofissional (médico, enfermagem e fisioterapeuta) com o objetivo de reinício do hipnótico em dose menor ou manter sem infusão de hipnótico.

- Avaliação de início e progressão de desmame da VM.

- Contraindicação para aplicação do protocolo (revista caso a caso e diariamente): <24h de internação, hipóxia (SpO2 <93%), instabilidade hemodinâmica, índice de oxigenação <150 e uso de bloqueadores neuromusculares.

Critérios de inclusão: todos pacientes em ventilação mecânica por mais de 24h, em uso de sedoanalgesia venosa contínua (hipnose com midazolam, propofol ou dexmedetomedine; e analgesia com fentanil), internados em UTI Adulto por sepse pulmonar, com idade ≥ 18 anos de ambos os sexos.

Critérios de exclusão: pacientes em neuroproteção; com síndrome de hipertensão intracraniana; sob sedação profunda por status de mal epilético; ou pacientes em VM por disfunção neurológica crônica grave, com comprometimento grave do sensorio, sem uso de sedação.

Coletadas das seguintes variáveis: idade, gênero, comorbidades, escore SAPS 3, tempo de internação, tempo de ventilação mecânica, número de traqueostomias, quantidade e tipo do fármaco sedoanalgésico dispensado mensalmente pela Farmácia para a UTI (incluindo antipsicóticos atípicos), taxa de ocupação da UTI, incidência de extubação acidental, incidência de queda do leito e desfecho (alta da UTI ou óbito).

As duas populações – antes e depois do referido protocolo de sedação (PSed-Sim e PSed-Não) - foram comparadas quanto aos seguintes desfechos: tempo de internação, tempo de ventilação mecânica, incidência de extubação acidental, incidência de queda do leito, consumo e perfil do uso de sedativos, e desfecho alta ou óbito.

Os dados foram planilhados no programa Excel, posteriormente exportado para o software SPSS 20 para devida análise estatística, pela aplicação de testes paramétricos e não paramétricos. As variáveis foram comparadas pelos teste qui-quadrado (categóricas) e teste t de students independente (numéricas). A análise de impacto do protocolo de IDS nos desfechos foi realizada pelos testes de Kaplan-Meyer e Mantel-Cox.

Esse projeto foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do UNICEUB – CAAE 46477321.4.0000.0023, Parecer N° 4.826.554.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 55 pacientes no grupo PSed e 39 no grupo controle. O perfil dos pacientes dos dois grupos está descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínico demográficas.

Características média (± DP)	Protocolo de Sedação (PSed)		Valor de <i>p</i>
	Sim (n=55)	Não (n=39)	
Idade (anos)	67,23 (± 18,73)	69,53 (± 14,86)	0,525
Gênero			
masculino - n° (%)	38 (69,09%)	20 (51,28%)	0,080
Saps3 score	73,70 (± 16,10)	75,30 (± 14,03)	0,619
Tempo de VM (dias)	11,56 (± 8,03)	18,76 (± 14,82)	0,008*
T de Internação (dias)	12,27 (± 8,09)	18,76 (± 15,69)	0,021*
Traqueostomia – n° (%)	21 (38,18%)	19 (48,71%)	0,309
Desfecho óbito – n° (%)	38 (69,09%)	32 (82,05%)	0,156
Comorbidades – n° (%)			
Dist. neurológicos	4 (7,27%)	3 (7,69%)	0,939
DM II	19 (34,54%)	16 (41,02%)	0,522
HAS	23 (41,81%)	22 (56,41%)	0,163
DPOC	11 (20%)	9 (23,07%)	0,719
Cirrose	0 (0)	1 (2,56%)	0,415
Câncer	1 (1,81%)	0 (0)	1,000

* *p* <0,05. DP = desvio padrão; T de internação = tempo de internação em UTI; Tempo de VM = tempo de ventilação mecânica. DM II = diabetes mellitus tipo 2; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica. Utilizados teste T para variáveis numéricas e χ^2 para categóricas.

A taxa de ocupação média da UTI manteve-se semelhante: 85,2% ±4,2 vs 87,3% ±5,1 (Psed vs controle, teste T, *p*=0,989). Apesar da queda do tempo de internação, a ocupação se manteve devido maior número de pacientes internados na sequência da aplicação do protocolo de sedação.

Houve queda na taxa de realização de traqueostomia no grupo PSed: 21 (38,18%) vs 19 (48,71%) (Psed vs controle, teste χ^2 , *p*=0,309).

Pela Tabela 1, observa-se no grupo PSed diminuição do tempo de VM - 11,56 ±8,03 vs 18,76 ±14,82 dias, *p*=0,008, Teste T; e menor tempo de internação em UTI - 12,27 ±8,09 vs 18,76 ±15,69 dias, *p*=0,021, teste T; representados também nos Gráficos 1 e 2:

Gráfico 1. Tempo de VM vs Protocolo de Sedação

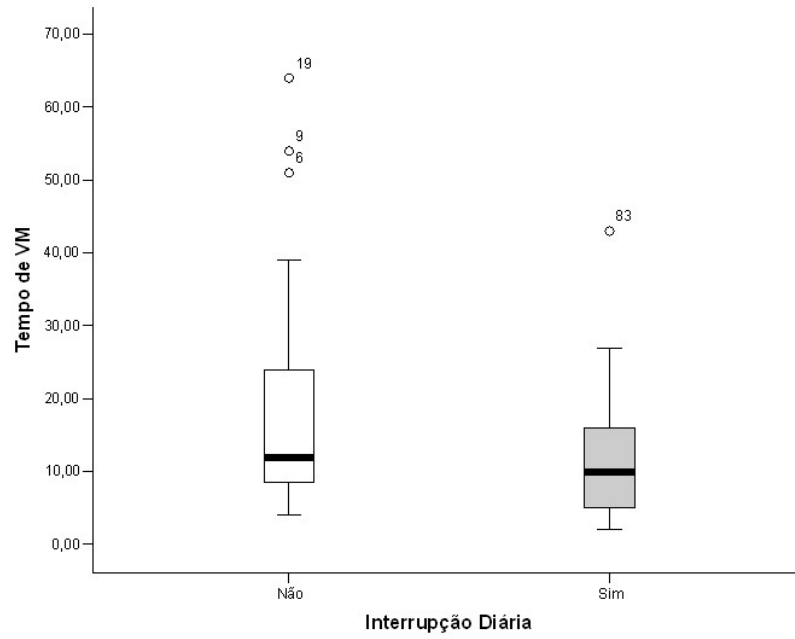
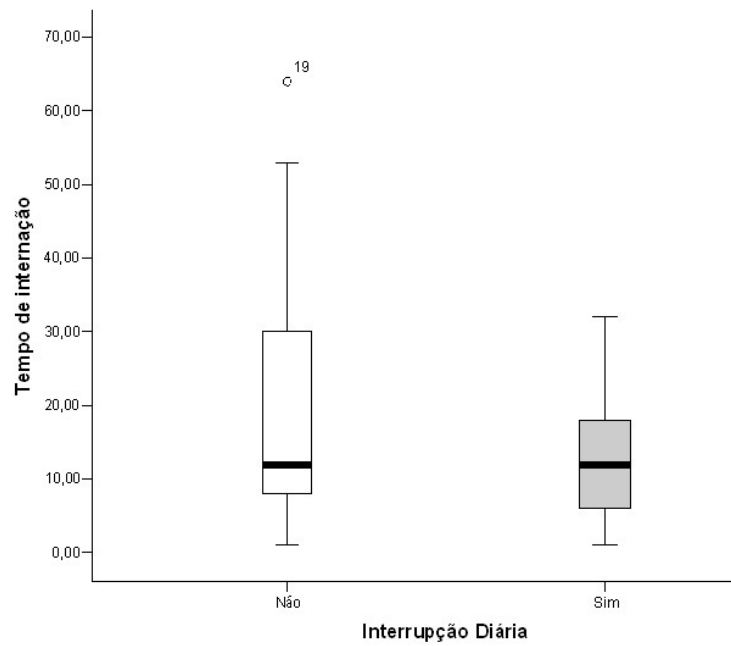
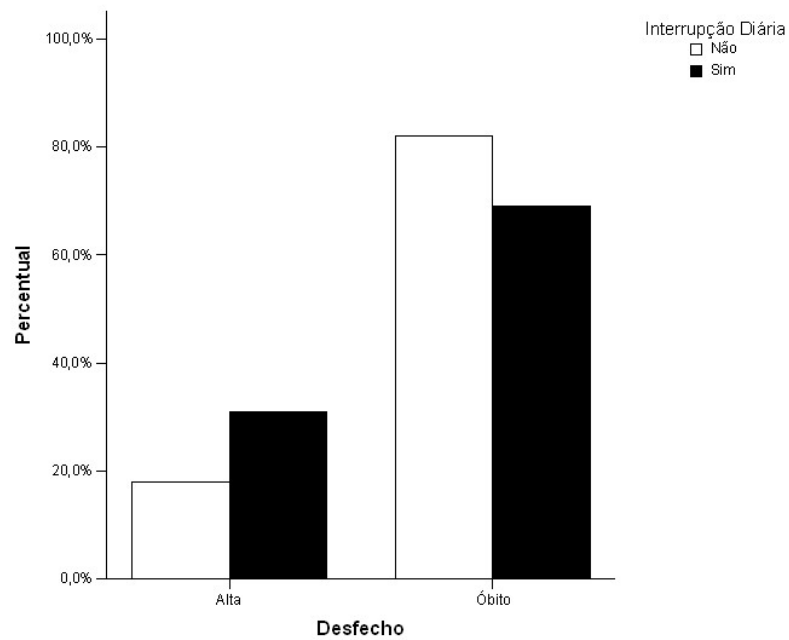


Gráfico 2. Tempo de Internação em UTI vs Protocolo de sedação



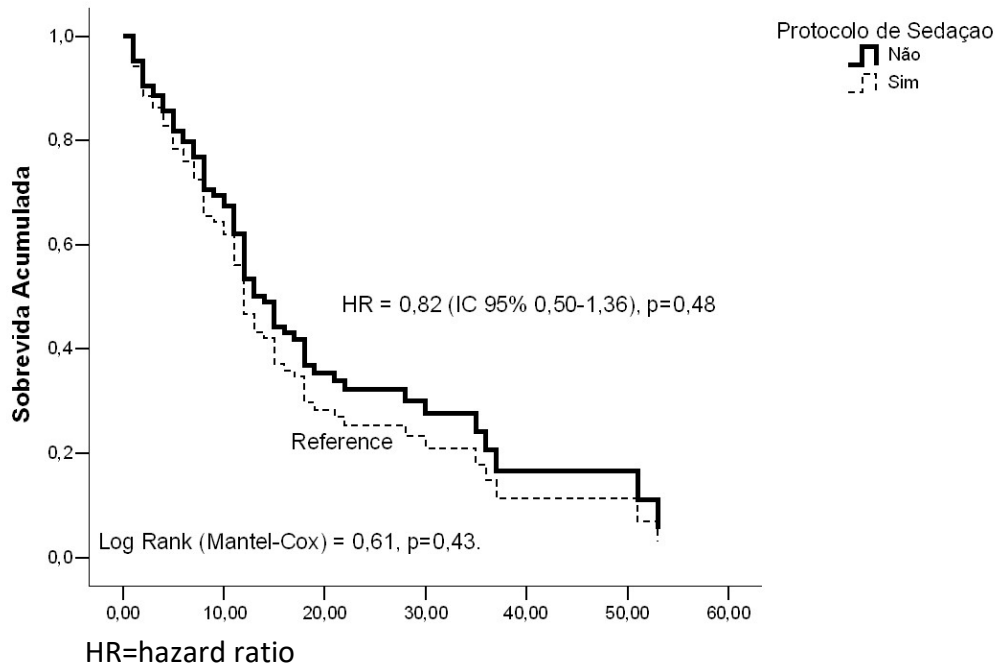
Com relação ao desfecho óbito, identifica-se na Tabela 1 e Gráfico 3 queda da taxa de mortalidade em 12,96% (69,09% vs 82,05% - Pseud vs controle, $p=0,156$, teste χ^2). Portanto, discreto risco relativo - $RR=1,19$ para desfecho óbito desfavorável para o grupo controle (anterior ao protocolo de sedação). Porém, sem significância estatística nessa amostra.

Gráfico 3. Desfecho (óbito/alta) vs Protocolo de sedação



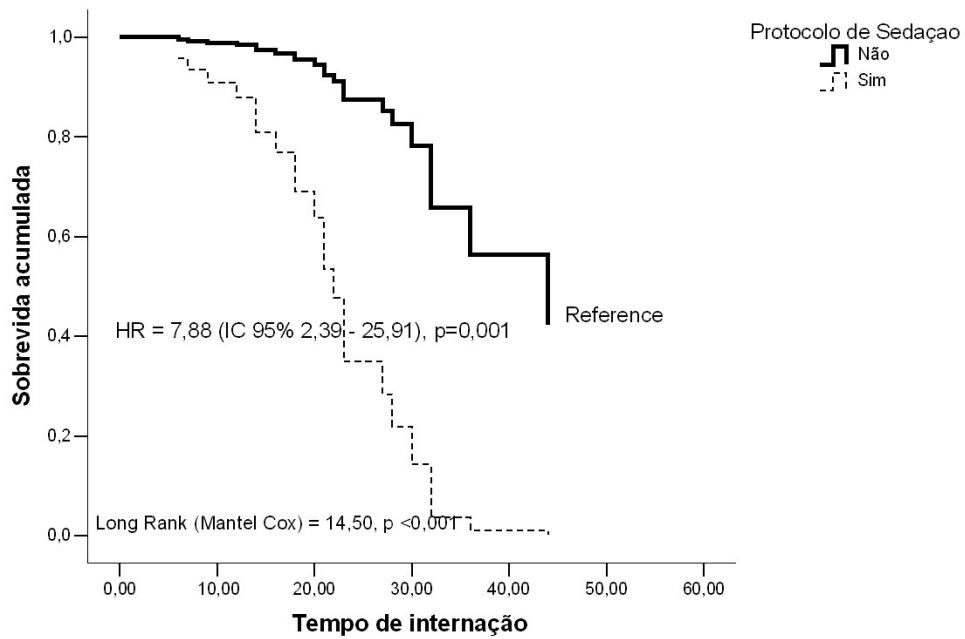
Para melhor análise do impacto em mortalidade, prosperada construção das curvas de Kaplan Meier e aplicação do teste de Mantel Cox, conforme segue nos Gráficos 4 e 5. Como se observa abaixo, também na aplicação dessa ferramenta estatística, não se detectou significância estatística quanto ao impacto na mortalidade.

Gráfico 4. Curva de Kaplan Meier com desfecho “Óbito”.



Entretanto, quando aplicamos o mesmo método estatístico, usando como desfecho a “Alta da UTI”, o resultado é muito significativo, favorável para o grupo PSed: HR=7,88 (IC 95% 2,39-25,91, p=0,001). Ou seja, pacientes submetidos a protocolo de sedação, nessa amostra, tiveram 8 vezes mais chances de receber alta da UTI, que pacientes submetidos a sedoanalgesia sem aplicação de protocolo apropriado.

Gráfico 5. Curva de Kaplan Meier com desfecho “Alta da UTI”.



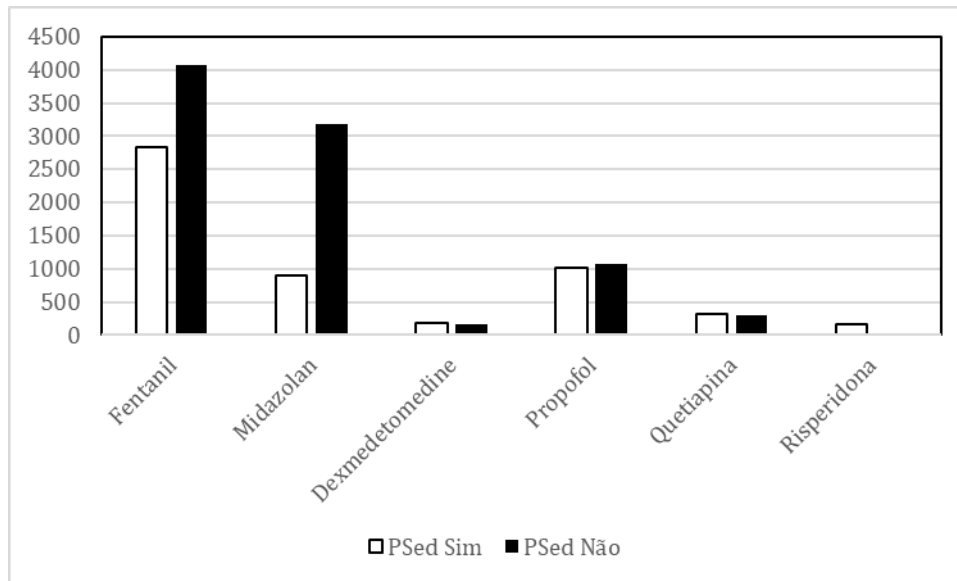
HZ=hazard ratio

Sobre o perfil de consumo de sedativos, observou-se no grupo PSed diminuição do consumo de sedativos, com queda muito importante na dispensação de BZD (72%) e fentanil (30%), e discreto aumento dos hipnóticos de metabolismo mais rápido (propofol e dexmedetomedine) e antipsicóticos (quetiapina e risperidona), como se encontra detalhado na Tabela 2 e Gráfico 6:

Tabela 2 – Impacto de protocolo de sedação no consumo de sedoanalgesia

Drogas		Fentanil 50 mcg.ml (10 ml)	Midazolam 5 mg/ml (10 ml)	Dexmedetomedine 100 mcg/ml (2 ml)	Propofol 1% (50 ml)	Quetiapina 100 mg	Risperidona 2mg
PSed	Sim	2839	893	183	1016	325	160
	Não	4065	3180	172	1071	296	16
Consumo	+			6,40%		9,80%	900%
	-	30,16%	71,92%		5,14%		

Gráfico 6. Impacto de protocolo de sedação no consumo de sedoanalgesia.



A taxa de ocupação manteve-se uniforme na UTI, de sorte que a diminuição do consumo não foi em função da diminuição do tempo de internação dos pacientes PSed. Justamente a redução do tempo de internação em UTI foi o que permitiu aumento do número de internações no período e manutenção da taxa de ocupação.

Os resultados sugerem que o uso de protocolos de sedação - que impliquem na utilização de menor quantidade de sedativos e escolha de drogas de menor efeito cumulativo - impactam muito favoravelmente na morbidade (tempo de VM, tempo de internação e chances de alta do paciente). Entretanto, embora tenhamos observado discreta diminuição da mortalidade com a aplicação de protocolo de sedação, não houve significância estatística.

Essas observações corroboram com as publicadas por outros pesquisadores.

Kollef MH (1998) analisou população de 93 pacientes em infusão contínua de sedação e 149 pacientes submetidos a protocolos de sedação. A duração da ventilação mecânica foi significamente maior nos pacientes recebendo infusão contínua de sedação (185 ± 190 h vs 55.6 ± 75.6 h; $p < 0.001$). De forma similar, o tempo de internação em UTI também foi maior ($13,5 \pm 33,7$ dias vs $4,8 \pm 4.1$ dias; $p < 0,001$).

Kress JP (2000), estudando 150 pacientes submetidos a infusão contínua de sedação ou despertar diário (75 em cada grupo), descreve queda no tempo de VM (4,9 vs 7,3 dias – protocolo de despertar diário vs controle, $p = 0,004$), e no tempo de permanência em UTI (6,4 vs 9,9 dias – protocolo vs controle, $p = 0,02$).

Girard TD (2008) em publicação sobre aplicação de protocolo de sedação votado para o despertar diário, selecionou 336 pacientes em VM (2 grupos de 168), e documentou semelhantes resultados: diminuição do tempo de VM (14,7 vs 11,6 dias – sedação padrão vs protocolo, $p=0,02$); e do tempo de internação em UTI (12,9 vs 9,1 dias – sedação padrão vs protocolo, $p=0,01$).

Kayir S (2018), em estudo retrospectivo de 100 pacientes, também encontrou superioridade na implementação interrupção diária de sedação comparada a infusão contínua quanto ao tempo de VM ($8,1 \pm 4,9$ vs $4,02 \pm 3,71$ dias, interrupção diária (ID) vs controle, $p<0,001$), e de internação em UTI ($12,82 \pm 6,08$ vs $7,74 \pm 4,5$ dias, ID vs controle, $p<0,001$). Porém, também não logrou demonstrar significância de impacto no desfecho óbito, apesar da queda da mortalidade favorável ao grupo de interrupção diária de sedação (Taxa de óbito: 6% vs 14%, ID vs controle, $p=0,317$).

Alguns autores lograram demonstrar impacto favorável de protocolos de sedação no desfecho óbito.

Tanaka LMS (2014) efetuou análise secundária de banco de dados de uma coorte multicêntrica prospectiva, envolvendo uso de sedativos em pacientes críticos em VM. Avaliou o impacto de sedação profunda em 322 pacientes (113 em sedação profunda). Identificou maior tempo de VM (7 (4 - 10) vs 5 (3 - 9) dias, $p= 0.041$); mais realizações de traqueostomias (38.9% vs 22%, $p= 0.001$); e a sedação profunda apareceu como variável independente preditora de mortalidade intrahospitalar (Odds Ratio (OR) 2,36 (CI95%, 1,31-4,25)).

Balzer F (2015) analisou 513 pacientes, agrupando em sedação leve ou profunda nas primeiras 48h de admissão. Concluiu que a população de sedação leve teve menor tempo de VM e de permanência em UTI. Sedação leve precoce (<48h de internação) apontou para aumento da sobrevida intra-hospitalar (hazard ratio (HR) = 1.661, IC 95% 1.074-2.567, $p = 0.022$).

Minhas MA (2015) realizou metanálise que somou revisão retrospectiva de 1243 pacientes, submetidos a protocolo de sedação vs estratégias usuais no seguimento dos pacientes críticos. Também concluiu por diminuição no tempo de VM e de internação, além da redução na mortalidade (RR = 0.85 (IC 95% 0,74-0,97), $p= 0,02$).

Vários outros autores (Mehta (2008), Wit (2008), Anifantaki (2009), Strom, Martinussen e Toft (2010), Yiliaz et al. (2010), Junior N e Park M (2014)), compararam diferentes modelos de protocolo de sedação voltados para diminuição da dose ofertada de sedativos (interrupção diária de infusão, infusão intermitente e redução diária da dose), ou mesmo combinação entre eles (Mehta S, 2012), porém nenhum estudo demonstrou superioridade entre os modelos de infusão de sedação propostos.

De qualquer forma, protocolos de sedação voltados para sedação leve invariavelmente demonstraram benefícios na morbidade e, em poucos estudos, na mortalidade.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados descritos pelo presente estudo reforçam os benefícios do uso de protocolo de interrupção diária de sedação na morbidade dos pacientes críticos em VM por sepse pulmonar. Nessa população, observou-se menor tempo de ventilação mecânica, de permanência em UTI e maior chance de alta da UTI, comparado ao grupo de pacientes submetidos anteriormente ao uso de sedação profunda venosa contínua.

Com relação ao desfecho óbito, a diferença encontrada foi clinicamente relevante, porém sem significância estatística. Ao que parece, diferentes resultados relativos ao impacto de protocolos de sedação na mortalidade dos pacientes, parecem ter maior ou menor evidência a depender do perfil clínico e da gravidade da população de pacientes estudados em distintas publicações.

Haja vista a relevância desse capítulo em Medicina Intensiva, o uso de sedoanalgesia em pacientes críticos em ventilação mecânica merece ser revisitado e melhor elucidado por outros pesquisadores.

6. REFERÊNCIAS

1. AMIB - Associação de Medicina Intensiva; SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica**. Brasil, 2013.
2. ANIFANTAKI S, et al. **Daily interruption of sedative infusions in an adult medical- surgical intensive care unit: randomized controlled trial**. Journal Adv Nurs. 2009; 65(5):1054-60.
3. BALZER F, et al. **Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival**. Crit Care. 2015;19:197
4. BENSEÑOR FEM.; CICARELLI DD. **Sedação e Analgesia em Terapia Intensiva**. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. São Paulo, 2003
5. BERNIK MA, Soares MBM, Soares CN. **Benzodiazepínicos padrões de uso, tolerância e dependência**. Arq. Neuro-Psiquiatr 1990; 48(1):131–137.
6. DEVLIN JW, et al. **Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU**. Crit Care Med. 2018;46(9):e825-e873
7. DUARTE DF. **Uma breve história do ópio e dos opióides**. Rev Bras Anesthesiol 2005;55(1):135-46
8. GIRARD TD, et al. **Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial**. Lancet. 2008;371(9607):126-34.
9. JEZLER S, et al. **III consenso brasileiro de ventilação mecânica**. J Bras Pneumol. 2007;33(Supl 2):S 111-S 118
10. KAYIR S, et al. **The Effect of Daily Sedation-Weaning Application on Morbidity and Mortality in Intensive Care Unit Patients**. Cureus. 2018;10(1): e2062

11. KRESS JP, et al. **Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation.** N Engl J Med. 2000;342:1471–1477
12. LIMA JT, et al. **Lista de verificação para gerenciamento do despertar diário de pacientes críticos.** Rev Bras Ter Intensiva. 2019;31(3):318-325
13. MEHTA S, et al. **A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial.** Crit Care Med. 2008; 36(7):2092-9.
14. MEHTA S, et al. **Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial.** JAMA. 2012;308(19):1985-92. Erratum in: JAMA. 2013;309(3):237
15. NAMIGAR T; SERAPA LS; ESRA KS. **Correlação entre a escala de sedação de Ramsay, escala de sedação-agitação de Richmond e escala de sedação-agitação de Riker durante sedação com midazolam-remifentanil.** Rev Bras Anesthesiol. 2017;67(4):347-54. .
16. NASSAR JUNIOR AP; PARK M. **Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized trial.** Ann Intensive Care. 2014;4:14.
17. NASSAR JUNIOR AP; PARK M. **Protocolos de sedação versus interrupção diária de sedação: uma revisão sistemática e metanálise.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2016; 28(4):444-45
18. RIKER RR; FRASER G. **Altering Intensive Care Sedation Paradigms to Improve Patient Outcomes.** Crit Care Clin. 2009; DOI: 10.1016/j.ccc.2009.05.004
19. SCHWEICKERT W, et al. **Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients.** Crit Care Med. 2004;32(6):1272-6.
20. SESSLER C, et al. **Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit.** Crit Care. 2008;12(Suppl 3):S2
21. STEPHENS RJ, et al. **Practice Patterns and Outcomes Associated With Early Sedation Depth in Mechanically Ventilated Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Crit Care Med 2018; 46:471–479
22. STROM T; MARTINUSSEN T; TOFT P. **A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial.** Lancet. 2010; 375(9713):475-80.

23. TANAKA LM, et al. **Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study.** Crit Care. 2014;18(4):R156.
24. TANIOS MA, et al. **Perceived barriers to the use of sedation protocols and daily sedation interruption: A multidisciplinary survey.** J Crit Care 2009;24:66–73
25. WIT M, et al. **Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients.** Crit Care. 2008;12(3):R70.
26. SHEHABI Y. **The Golden Hours of ICU Sedation: The Clock Is Ticking.** Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. 2018;16,3. 490-491.
27. YILIAZ C, et al. **The effect of nursing-implemented sedation on the duration of mechanical ventilation in the ICU.** Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2010;16(6):521-6.