

A sedação leve e o tempo de ventilação mecânica invasiva: revisão sistemática

Slight sedation and invasive mechanical ventilation time: a systematic review

Paula Horrana Almeida Alves¹ , Cintia Morais Vieira¹ , Jessica Peres Rezende Garcia Gomes² ,
Bárbara de Lima Lucas¹ , Ewerson Jacobini Lotte¹ 

RESUMO

Introdução: A sedação profunda vem sendo substituída por um nível de sedação mais leve, suficiente para manter o conforto ventilatório do paciente crítico na maior parte dos casos, em vista de reduzir agitação, acoplar paciente ao ventilador mecânico, proporcionar ao paciente condição colaborativa e possibilitar a estimulação cognitiva e motora. Para isso, o controle de dor e o uso de sedativos adequados que forneçam um limiar mais leve de sedação aos pacientes podem ser estratégias. Diante disso, este estudo busca analisar qual o impacto da sedação leve na duração da ventilação mecânica invasiva (VMI) e a sua consequente contribuição para a redução no tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). **Objetivo:** Reunir estudos recentes sobre os impactos da sedação leve na VMI em pacientes críticos, de modo a adicionar à literatura dados atuais sobre os protocolos e os benefícios dessa prática. **Métodos:** Revisão sistemática de literatura de trabalhos publicados entre 2018 e 2022, em inglês e português, nas bases de dados: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Wiley*, *LILACS/BIREME/BVS* e *SciELO*; considerando os descritores: “*sedative agent*”, “*respiration artificial*” e “*conscious sedation*”. **Resultados:** Foram incluídos 21 artigos nesta presente revisão, dentre eles estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos longitudinais e transversais. A sedação leve está associada à redução no tempo de VMI, utiliza menos fármacos e reduz custos nas UTIs. É recomendada sedação leve para a maioria dos pacientes, a fim de reduzir ansiedade e estresse, controlar sintomas de delírium hiperativo, facilitar procedimentos invasivos e a VMI. Em contrapartida, a sedação profunda está associada à síndrome da terapia intensiva (delírium, dor e agitação), pode aumentar a permanência dentro das UTIs e causar déficits psicológicos e neuromusculares, comprometendo a qualidade de vida no pós-alta. **Conclusão:** A escolha de sedoanalgesia adequada, associada a estratégias de escalonamento e usos alternativos quando necessário, colabora para melhores desfechos clínicos, podendo refletir em menor tempo de VMI e, conseqüentemente, redução do tempo de internação em UTI. Vale considerar a falta de evidências de alta qualidade na pesquisa sobre a sedação, em razão dos dados da literatura serem muito heterogêneos e devido à resistência à mudança na prática. Desse modo, este estudo propõe, como direção futura, uma abordagem padronizada que permita comparações significativas entre os estudos.

Palavras-chave: Analgesia, Sedação consciente, Sedação profunda, Terapia intensiva, Respiração artificial.

ABSTRACT

Introduction: Deep sedation has been replaced by a lighter level of sedation, sufficient to maintain the ventilatory comfort of critically ill patients in most cases, in order to reduce agitation, connect the patient to the mechanical ventilator, provide the patient with a collaborative condition and enable stimulation cognitive and motor. In view of this, pain control and the use of appropriate sedatives that provide a slighter sedation threshold to patients can be strategies. Therefore, this study sought to analyze the impact of light sedation on the duration of invasive mechanical ventilation (IMV) and its consequent contribution to reducing the length of stay in the intensive care unit (ICU). **Objective:** To bring together recent studies on the impacts of light sedation on IMV in critically ill patients, in order to add current data on the protocols and benefits of this practice to the literature. **Method:** A systematic literature review of works published between 2018 and 2022, in English and Portuguese, in the databases: United States National Library of Medicine (*PubMed*), *Embase*, *Cochrane Wiley*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde/Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde/Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS/BIREME/BVS)* and *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, considering the descriptors: “*sedative agent*”, “*artificial respiration*” and “*conscious sedation*”. **Results:** Twenty-one articles were included in this review, including retrospective and prospective cohort studies, randomized and non-randomized clinical trials, longitudinal and cross-sectional studies. Slight sedation is associated with reduced IMV time, uses fewer drugs and reduces costs in ICUs. It is recommended for most patients in order to reduce anxiety and stress, control symptoms of hyperactive delirium, facilitate invasive procedures and IMV. On the other hand, deep sedation is associated with the intensive care syndrome (delirium, pain and agitation), it can increase the length of stay in the ICUs and cause psychological and neuromuscular deficits, compromising the quality of life after discharge. **Conclusion:** The choice of appropriate sedoanalgesia, associated with escalation strategies and alternative uses when necessary, contributes to better clinical outcomes, which may reflect in shorter IMV time and, consequently, reduce the length of stay in the ICU. It is worth considering the lack of high-quality research evidence on sedation, due to very heterogeneous literature data and resistance to change in practice. Thus, this study proposes, as a future direction, a standardized approach that allows meaningful comparisons between studies.

Keywords: Analgesia, Conscious sedation, Deep sedation, Intensive care; Artificial respiration.

¹Universidade Federal de Jataí, Curso de Medicina – Jataí (GO), Brasil.

²Hospital Estadual de Jataí Dr. Serafim de Carvalho – Jataí (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Paula Horrana Almeida Alves. BR 364, km 195, nº 3.800 – 75801-615 – Jataí (GO), Brasil.

E-mail: paulahorrana1997@gmail.com.

Trabalho recebido: 11/03/2022. Trabalho aprovado: 30/06/2023. Trabalho publicado: 11/10/2023.

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor-Chefe)

INTRODUÇÃO

A sedação profunda foi muito utilizada para permitir a ventilação mecânica invasiva (VMI) de pacientes graves⁽¹⁾. Entretanto, na última década, alguns estudos foram publicados indicando benefícios de uma sedação leve. A sedação leve proporciona ao paciente condição confortável, colaborativa e segura para permitir uma ventilação sincrônica; possibilita a estimulação cognitiva e motora e melhora a interação do paciente com a equipe de profissionais de saúde e familiares, ao passo que a sedação profunda precoce vem sendo associada a um maior tempo para extubação e aumento da mortalidade^(2,3). O fornecimento de uma sedação leve é defendido pelas diretrizes de Dor, Agitação e Delirium (DAD)⁽⁴⁾ e pelas publicações mais recentes da Delirium, Analgesia e Sedação (DAS)^(2,5-7). Diante disso, estratégias que envolvam o controle de dor e fornecimento de sedação leve podem contribuir para a redução do tempo de permanência em UTI e promover o desmame precoce da VMI^(6,8-11), melhorando a qualidade de vida dos pacientes no pós-alta, bem como reduzir danos.

No entanto, a prática de sedar os pacientes profundamente continua muito difundida mesmo quando não necessária. Diante dessa realidade, o objetivo deste trabalho é reunir estudos recentes sobre os impactos da sedação leve na VMI, de modo a adicionar à literatura dados sobre os protocolos e os benefícios para pacientes em cuidados intensivos.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura a partir de um levantamento bibliográfico de estudos sobre os benefícios da sedação leve em comparação com a sedação profunda, principalmente no que tange à duração da ventilação mecânica invasiva. O presente estudo considerou a lista de verificação de itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P). Os bancos de dados considerados foram: *PubMed*; *EMBASE*; *Biblioteca Cochrane*; *LILACS* e *SciELO*, compreendendo o período de 2018 a 2022. Desse modo, foi feita uma busca sistemática de artigos publicados com os filtros de livre acesso ao texto completo, pesquisas em seres humanos e os melhores artigos de correspondência. Para a busca, foram utilizados descritores cadastrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir da *Medical Subject Headings* (MeSH) da *United States National Library of Medicine*, sendo eles: “*sedative agent*”, “*respiration artificial*” e “*conscious sedation*”, utilizando o operador lógico “AND”, com a restrição linguística para o idioma português e inglês. Os artigos obtidos sofreram a aplicação de critérios de inclusão e exclusão.

Em um primeiro momento, o processo de análise dos artigos consistiu na leitura dos títulos e resumos, de forma a selecionar aqueles que atendiam aos critérios de elegibilidade mencionados acima (descritores correspondentes, período de 2018 a 2022, idiomas português ou inglês, pacientes adultos, em cuidados intensivos). Ainda nesse primeiro momento, foram excluídos os artigos que apresentavam informações repetidas, duplicadas ou que o tema abordado não estava relacionado à proposta da pesquisa. Em um segundo momento, foi realizado o fichamento dos artigos elegíveis na primeira etapa. Os dados disponíveis no texto foram extraídos, sendo excluídos aqueles que, apesar de aparecerem no resultado da pesquisa, não abordam adequadamente o assunto com as variáveis de interesse deste estudo, bem como aqueles estudos que abordam aspectos mais específicos de medicações que não relativos ao tempo de VMI ou de internação em UTI. Outros critérios de exclusão foram artigos não originais, revisões sistemáticas, relatos de casos, meta-análises, trabalhos não publicados, artigos editoriais ou estudos que não descrevem a relação entre a sedação leve e a duração da VMI ou que não descrevem o protocolo medicamentoso para alcançar a sedação leve. Foram incluídos estudos que observaram pacientes críticos adultos, sem distinção de sexo, etnia e condição tratada, sob VMI e submetidos à sedoanalgesia. Foram incluídos estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos longitudinais e transversais, uma vez que foram priorizados artigos a fim de analisar desfechos entre sedação leve e profunda e/ou uso de respectiva sedação e seu impacto na duração da VMI tanto sob a ótica das intervenções realizadas como do prognóstico dos pacientes submetidos à VMI. As relações encontradas estão melhores especificadas na Tabela 1. Também foram registrados, para agregar ao estudo, sedativos e analgésicos utilizados nas UTIs, seus efeitos terapêuticos e os efeitos colaterais relacionados. O grupo de autores analisou os artigos selecionados, bem como o documento final, e sugeriu revisões, que foram discutidas até se chegar ao consenso final. O processo completo do levantamento bibliográfico deste estudo, bem como sua distribuição aplicada, está descrito no fluxograma PRISMA (Figura 1).

RESULTADOS

Foram incluídos 21 artigos nesta presente revisão, dentre eles estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos longitudinais e transversais. A Tabela 1 apresenta a relação entre a sedação leve e a profunda encontrada na literatura. Esta relação geralmente considera a Escala de Agitação e Sedação de Richmond — *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS)⁽¹¹⁾.

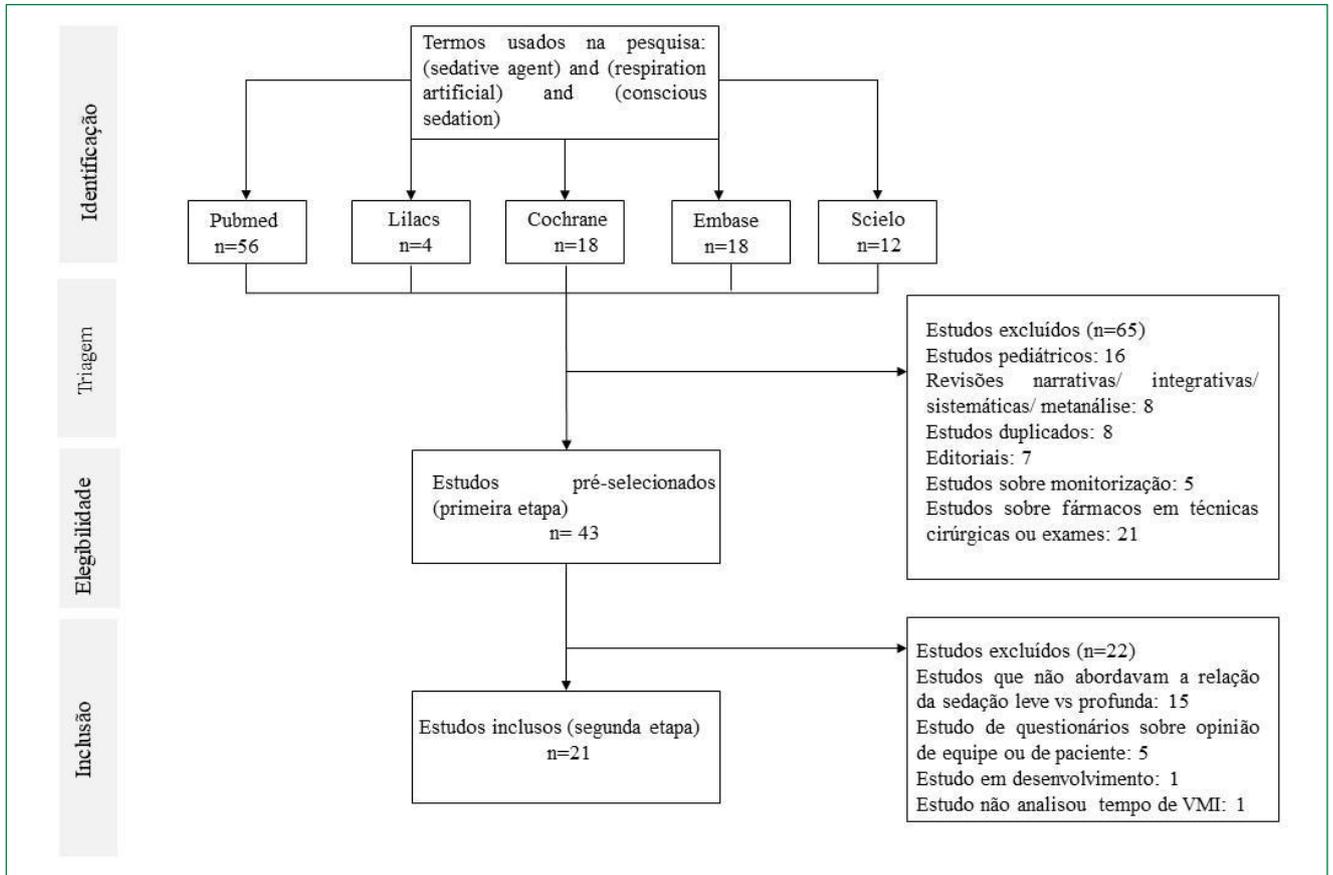


Figura 1 - Prima: fluxograma do processo de levantamento da revisão de literatura.

Um paciente que recebe pontuação 0 é aquele que está calmo, acordado, que responde normalmente a estímulos. Enquanto isso, pontuações positivas (+1 a +4) são relativas a pacientes inquietos e combativos, e as negativas (-1 a -5) são reservadas para pacientes com sedação mais profunda. Geralmente as medicações são tituladas em suas respectivas doses até que os níveis de pontuações dessas escalas sejam atingidos. Na Tabela 2, constam os principais sedativos e doses utilizadas para a realização da sedação.

A sedação profunda está associada à síndrome da terapia intensiva (delirium, dor e agitação)^(12,13), o que pode aumentar o tempo de internação dentro das UTIs e causar déficits psicológicos e neuromusculares, comprometendo a qualidade de vida no pós-alta, enquanto a sedação leve está associada à redução no tempo de VM^(6,8-11,14) e proporciona redução na dose de fármacos, podendo ser considerada custo-efetiva na UTI^(15,16). Os sedativos mais usados nas UTIs são propofol, dexmedetomidina (DEX) e, dentre os analgésicos, são os opioides^(6,17-20). O uso de benzodiazepínicos na UTI tem sido associado a aumento de delirium, transtorno de estresse pós-traumático, disfunção cognitiva e aumento no tempo de VMI e de internação em UTI e mortalidade^(6,21-23).

Ademais, além dos novos estudos, o contexto da pandemia da COVID-19 trouxe para o cenário da terapia intensiva a necessidade de combinar fármacos, bem como de propor novos protocolos terapêuticos, tanto por evidências de benefícios como pela escassez de medicamentos enfrentada nesse período. Dentre essas alternativas, podem ser mencionados o uso da dexmedetomidina, do remifentanil, da cetamina, do paracetamol e dos anestésicos voláteis.

DISCUSSÃO

A sedação leve é recomendada para a maioria dos pacientes por reduzir ansiedade e estresse, controlar sintomas de delirium hiperativo e facilitar procedimentos invasivos, bem como a própria ventilação mecânica invasiva (VMI)^(2,6,7). Já a sedação profunda (RASS -4 a -5) possui indicações mais específicas e direcionadas aos pacientes que desenvolveram a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave (PaO₂/FiO₂<100) e/ou com necessidade de curarização e/ou posição prona, sendo mantida sedação pelo menos até a suspensão do Bloqueador Neuromuscular (BNM), e, quando instituída de forma precoce, vem sendo associada a um maior tempo

Tabela 1 – Artigos incluídos na presente revisão sistemáticas e seus principais desfechos.

Título	Autoria	Ano	Delineamento	Amostra	Fármacos/ ferramentas utilizados	Tempo de ventilação mecânica/ intervenção analisado	Principais desfechos
Dexmedetomidine or propofol for sedation in mechanically ventilated adults with sepsis.	Hughes et al. ⁽²⁹⁾	2021	Estudo multicêntrico, duplo-cego.	n=432	Dexmedetomidina (0,27 µg/kg/h) e Propofol (10,21 µg/kg/min)	28 dias	Sem diferenças entre dexmedetomidina e propofol (mediana ajustada, 23,7 vs. 24,0 dias; razão de chance, 0,98; IC95% 0,63-1,51).
Low doses of ketamine reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated ICU patients: a randomised double-blind control trial.	Perbet et al. ⁽³³⁾	2018	Estudo duplo-cego de controle.	n=162	Cetamina (2 mg/kg/h) e placebo	90 dias	Baixas doses de cetamina não diminuiram o consumo de opiáceos, mas reduziram a incidência de delirium. Não houve diferenças significativas entre os grupos em: taxas de mortalidade, número de dias sem ventilador e tempo de internação na UTI.
Spontaneous breathing trials and conservative sedation practices reduce mechanical ventilation duration in subjects with ARDS.	Kallet et al. ⁽⁴³⁾	2018	Análise retrospectiva do banco de dados pré e pós-implantação de protocolo.	n=1.053	Teste de respiração espontânea (TRE) e interrupção diária de sedação (IDS); Seguindo a recomendação Barr et al. ⁽²⁷⁾ : propofol ou dexmedetomidina	Reduções na duração mediana da VMI (14 [6-29] vs 9 [4-17] d, respectivamente, p<0,001) e permanência média na UTI (18 [8-33] vs 13 [7-22] d, respectivamente p<0,001)	A introdução de TRE e IDS foi associada a uma redução média de cinco dias na duração da VMI e na permanência na UTI (p<0,001), sem diferença na permanência pós-UTI (p=0,39).
Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients.	Shehabi et al. ⁽²⁸⁾	2019	Estudo randomizado e controlado.	n=3.904	Dexmedetomidina (iniciada com uma dose de 1 µg/kg/h e ajustada, sendo dose máxima 1,5 µg/kg/h vs propofol, midazolam ou outros sedativos)	Taxa de morte em 90 dias	As diferenças entre os grupos, incluindo mortalidade em 180 dias, não foram significativas. Embora o nível alvo de sedação leve tenha sido observado com mais frequência no grupo dexmedetomidina, a sedação profunda foi relatada com frequência nos dois grupos.
Comparison of isoflurane and propofol sedation in critically ill COVID-19 patients-a retrospective chart review.	Kermad et al. ⁽³⁷⁾	2021	Estudo retrospectivo de prontuários.	n=20	Isoflurano (170 mL por paciente/dia) vs propofol (dose máxima de 4 mg/h -1 por kg)	36 dias	Isoflurano forneceu sedação profunda com menos polifarmácia, menos uso de bloqueadores neuromusculares e doses mais baixas de opioides.

Continua...

Tabela 1 - Continuação.

Título	Autoria	Ano	Delineamento	Amostra	Fármacos/ ferramentas utilizados	Tempo de ventilação mecânica/ intervenção analisado	Principais desfechos
Sedation effects by dexmedetomidine versus propofol in decreasing duration of mechanical ventilation after open heart surgery.	Elgebaly e Sabry ⁽³¹⁾	2018	Estudo prospectivo e comparativo	n=50	Dexmedetomidina (0,8 µg/kg/h) vs propofol (1,5 mg/kg/h)	118 h vs 97 h	A dexmedetomidina é segura e eficaz tanto em estabilidade hemodinâmica como em tempo de extubação igualmente rápido em comparação ao propofol.
Association between sedation and adverse events in intensive care patients	Barbosa et al.	2020	Estudo retrospectivo e quantitativo.	n=204	Midazolam, propofol e fentanil	24h de internação em UTI e 48 h em uso de sedoanalgesia	A sedação contínua está associada a maiores taxas de VMI e mortalidade. Porém, a interrupção diária da sedação não se associou a taxa de complicações maior que as práticas de não interrupção.
Movements and trends in intensive care pain treatment and sedation: what matters to the patient?	Wøien ⁽²⁰⁾	2020	Estudo prospectivo longitudinal.	n=205	Fentanil, paracetamol, propofol, dexmedetomidina	2009-2015	Sedoanalgesia, introdução de novos sedativos (dexmedetomidina), contribuiu para a obtenção de sedação leve. Em 2009, havia um grande grupo de pacientes com delirium, em comparação a 2015, explicado pela sedação profunda.
Organizational factors associated with target sedation on the first 48h of mechanical ventilation: an analysis of checklist-ICU database.	Nassar et al. ⁽¹⁴⁾	2019	Análise secundária de um estudo multicêntrico (coorte prospectiva seguida de um ensaio clínico randomizado por cluster).	n=5.719	Não especificado	Agosto de 2013 a março de 2014 (sete meses)	Sedação leve a moderada no dia 2 foi associada à redução da mortalidade hospitalar quando ajustada para SAPS 3 e SOFA (OR=0,63; IC95% 0,55-0,72).
Effect of sedatives on in-hospital and long-term mortality of critically ill patients requiring extended mechanical ventilation for ≥ 48 hours	Lee et al. ⁽²³⁾	2021	Estudo de coorte retrospectiva.	n=158.712	Grupo não benzodiazepínico (propofol, benzodiazepínico menor que a dose pré-determinada) e grupo benzodiazepínico (dose total de midazolam ≥60 mg, lorazepam ≥40 mg ou diazepam ≥100 mg)	>48 h	O grupo benzodiazepínico teve mortalidade intra-hospitalar e em um ano significativamente maior do que o grupo não benzodiazepínico (37,0 vs. 34,3, 55,0 vs. 54,4%, respectivamente). A média geral de permanência na UTI e no hospital foi de 12 dias e 26 dias, respectivamente.

Continua...

Tabela 1 - Continuação.

Título	Autoria	Ano	Delineamento	Amostra	Fármacos/ ferramentas utilizados	Tempo de ventilação mecânica/ intervenção analisado	Principais desfechos
Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: a multinational prospective longitudinal cohort study.	Shehabi et al. (25)	2018	Estudo de coortes longitudinais internacionais multicêntricos prospectivos.	n=703	Não especificado	180 dias	Para cada aumento de um ponto na intensidade da sedação, o risco previsto de morte em 180 dias aumentou em quase 30%, e o risco de delirium subsequente em 25%, enquanto o tempo de extubação foi atrasado em 24 horas.
Introducing a new sedation policy in a large district general hospital: before and after cohort analysis.	Frawley et al. (44)	2019	Estudo de coorte observacional.	n=714	Midazolam (50 mg), Morfina (60 mg), Propofol (100mg), Alfentanil (5 mg), Clonidina (750 mcg), Dexmedetomidina (200 mcg), Haloperidol (5 mg), Quetiapina (comprimidos de 25 mg)	01/07/2014 até 01/07/2016 (dois anos)	Após a introdução do novo protocolo de sedação, houve diminuição significativa no tempo médio de ventilação mecânica, com redução de 1,45 dias observada (IC95% 0,5-2,74; p=0,034).
Nonsedation or light sedation in critically ill, mechanically ventilated patients.	Olsen et al. ⁽⁷⁾	2020	Estudo multicêntrico, randomizado e controlado.	n=700	Grupo sedado versus não sedado. A dose média de morfina foi de 0,0073 mg/kg no grupo sem sedação, em comparação com 0,0060 mg/kg/h no grupo de sedação	90 dias	A mortalidade em 90 dias foi de 42,4% no grupo sem sedação e 37,0% no grupo sedado (diferença, 5,4 pontos percentuais; (IC95% -2,2-12,2; p=0,65). O número de dias livres de UTI e de dias sem ventilador não diferiu significativamente entre os grupos do estudo.
Sedation practices and clinical outcomes in mechanically ventilated patients in a prospective multicenter cohort.	Aragón et al. (4)	2019	Estudo observacional longitudinal.	n=1.338	Os sedativos mais utilizados foram os opioides e os benzodiazepínicos. Dexmedetomidina e propofol foram raramente usados	90 dias	A sedação profunda foi associada a maior mortalidade (OR=5,42, 4,23-6,95; p<0,001) e a uma diminuição significativa no ventilador (-7,27; p<0,001), UTI (-4,38; p<0,001) e dias livres hospitalares (-7,00; p<0,001).

Continua...

Tabela 1 - Continuação.

Título	Autoria	Ano	Delineamento	Amostra	Fármacos/ ferramentas utilizados	Tempo de ventilação mecânica/ intervenção analisado	Principais desfechos
Sedation and analgesia in mechanically ventilated patients: a comparison between dexmedetomidine and midazolam plus fentanyl.	Yadav et al. (19)	2021	Estudo comparativo, randomizado, prospectivo, duplo-cego.	n=60	Grupo I: dexmedetomidina - 1 µg/kg de carga iv durante 10 a 20 minutos, seguido de 0,2 a 0,7 µg/kg/hora. Grupo II: Midazolam mais fentanil - dose de ataque de 1 mg midazolam iv e seguido de 2 a 3 mg/hora e fentanil 25 a 50 µg iv a cada 30 minutos a 1 hora, seguido de 25 a 50 µg/hora)	24h	A comparação intergrupo de BPS (<i>Behavioral Pain Scale</i>) de dois grupos A (dexmedetomidina) e B (Midazolam mais fentanil - até <i>Ramsay Sedation Scale</i> 3), onde o valor médio de BPS do grupo A foi de 7,87±1,20 que diminui gradualmente e vai para o valor mínimo de BPS 3,53±0,51 em 24 horas, enquanto no grupo B, o valor médio de BPS foi de 7,6±1,25 em 0 min que também diminui e vai para um valor mínimo de BPS 3,57±0,50 em 24 h.
Comparing conscious sedation with regional anesthesia versus general anesthesia in minimally invasive mitral valve surgery with right-sided minithoracotomy: a retrospective study.	Kanda et al. (10)	2022	Estudo observacional retrospectivo.	n=101	Não foi especificado	VMI foi de 3,0±5,4 horas no grupo anestesia geral	A permanência na UTI (p=0,010), o tempo pós-operatório até a primeira ingestão de líquidos (p<0,0001) e a duração da ventilação mecânica (p=0,004) foram menores no grupo sedação consciente do que no grupo anestesia geral.
Feasibility and impact of the implementation of a clinical scale-based sedation-analgesia protocol in severe burn patients undergoing mechanical ventilation. A before-after bi-center study.	Cinotti et al. (30)	2020	Ensaio clínico não randomizado.	n=188	Opioides e hipnóticos	VMI 14 dias na fase de controle e 7 dias na fase de intervenção (p=0,7).	A análise de série temporal não mostrou diferença para a duração da ventilação mecânica na fase de intervenção (p=0,6).

Continua...

Tabela 1 - Continuação.

Título	Autoria	Ano	Delineamento	Amostra	Fármacos/ ferramentas utilizados	Tempo de ventilação mecânica/ intervenção analisado	Principais desfechos
Inhalation sedation in subjects with ARDS undergoing continuous lateral rotational therapy.	Meiser et al. ⁽³⁸⁾	2018	Análise retrospectiva.	n=38	Grupo intravenoso (propofol/midazolam) vs grupo isoflurano (3 a 10 mL/h)	24 h	Observada diminuição significativa do consumo de opioides, sedação mais profunda, respiração mais espontânea, diminuição do ΔP (pico de pressão inspiratória - PEEP) e condições hemodinamicamente estáveis após 24h isoflurano versus propofol/midazolam. Os indivíduos necessitaram de menos opioides e foram capazes de respirar espontaneamente enquanto profundamente sedados em comparação com a sedação com propofol/midazolam.
Can we use magnesium for sedation in the intensive care unit for critically ill patients: is it as effective as other sedatives?	Altun et al. ⁽³⁹⁾	2019	Estudo prospectivo e randomizado.	n=50	O Grupo I (0,03-0,3 mg/kg+infusão de midazolam de 0,03-0,2 mg/kg/hora); O Grupo II (bolus de 2 g em 30 minutos, 16 mg/24 horas de infusão de magnésio + 0,03-0,2 mg/kg/hora de infusão de midazolam)	48h	A duração da ventilação mecânica no Grupo I foi maior do que no Grupo II (31±12 horas, 19±11 horas, respectivamente; p<0,01). O tempo para iniciar os testes de respiração espontânea com peça em T foi maior no Grupo I do que no Grupo II (27±11 horas, 16±11 horas, respectivamente; p<0,01).
Association of sedation, coma, and in-hospital mortality in mechanically ventilated patients with coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study.	Wongtangman et al. ⁽⁴²⁾	2021	Estudo de coorte pareado por propensão.	n=114	Não especificado; grupo de pacientes COVID-19 vs SDRA sem COVID-19	Três meses	A dose do agente hipnótico foi associada com coma (coeficiente ajustado, 0,61; IC95% 0,45-0,78; p<0,001) e coma mediado (p=0,001). O coma foi associado à mortalidade hospitalar (<i>odds ratio</i> ajustado, 5,84; IC95% 3,58-9,58; p<0,001) e mediou 59% da mortalidade hospitalar (p<0,001).

Continua...

Tabela 1 - Continuação.

Título	Autoria	Ano	Delineamento	Amostra	Fármacos/ ferramentas utilizados	Tempo de ventilação mecânica/ intervenção analisado	Principais desfechos
Effect of non-sedation on cognitive function in survivors of critical illness.	Nedergaard et al. ⁽⁴¹⁾	2020	Subestudo de centro único do estudo multicêntrico e randomizado.	n=89	Propofol e midazolam; haloperidol se delirium	Três meses	Mais pacientes com delirium no grupo sedado (96 vs 69% dos pacientes; p=0,002).

IC: intervalo de confiança; ICU: Intensive Care Unit; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; TRE: Teste de respiração espontânea; IDS: interrupção diária de sedação; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; OR: odds ratio; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BPS: Behavioral Pain Scale; PEEP: pico de pressão inspiratória; SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Tabela 2 - Agentes sedativos e analgésicos mais utilizados nas Unidades de Terapia Intensiva, suas doses, principais efeitos adversos e recomendações^(11,17,21,34).

Fármaco e classe	Dose inicial	Início de ação	Dose de manutenção	Efeitos adversos	Recomendações
Midazolam (sedativo/hipnótico)	0,01-0,05 mg/kg	2-5 min	0,02-0,1 mg/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> • Depressão respiratória; • Hipotensão. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoramento rigoroso; • Usar dose mínima eficaz; • Não exceder 0,2 mg/kg/h.
Propofol (sedativo/hipnótico)	0,3-0,6 mg/kg/h	<1-2 min	0,3-3 mg/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> • Depressão respiratória; • Hipotensão; • Hipertrigliceridemia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Usar dose mínima eficaz; • Risco de Síndrome da Infusão de propofol; • Monitorar intervalo QT.
Dexmedetomidina (analgésico/sedativo)	1 mcg/kg em 10 min	5-10 min	0,2-0,7 mcg/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia; • Hipotensão. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar intervalo QT; • Doses até 0,2-0,7 mcg/kg/h.
Morfina (analgésico)	2-10 mg	5-10 min	2-4 mg a cada 1-2h ou 2-30 mg/h (infusão) ou 0,07-0,5 mg/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas; • Vômitos; • Bradicardia; • Hipotensão. 	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de toxicidade em pacientes com insuficiência renal e hepática.
Diazepam (sedativo/hipnótico)	5-10 mg	30 min	0,03-0,1 mg/kg a cada 0,5-6 h	<ul style="list-style-type: none"> • Depressão respiratória. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar acúmulo; • Risco de supersedação.
Fentanil (analgésico/anestésico)	1-2 mcg/kg	<1-2 min	0,7-10 mcg/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> • Depressão respiratória. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedação profunda (altas doses); • Rigidez muscular (altas doses).
Remifentanil (analgésico/anestésico)	Até 1,5 mcg/kg	1-3 min	0,5-15 mcg/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão; • Depressão respiratória; • Hiperalgesia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Custo mais alto; • Menor acúmulo (hepatopatas);
Cetamina (analgésico/sedativo/anestésico)	0,1-0,5 mg/kg	1-2 min (IV) 3-8 min (IM)	0,125-0,5 mg/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> • Depressão respiratória; • Hipotensão. 	<ul style="list-style-type: none"> • Poupa uso de opioides ou de benzodiazepínicos; • Dose baixa para analgesia.
Paracetamol (analgésico)	30-60 mg/kg	4-5 min (IV)	Dose máx. de 4 g/24 h	Reações dermatológicas.	Dano hepático (altas doses).

QT: Intervalo QT do ECG; ECG: Eletrocardiograma; IV: Intravenoso; IM: Intramuscular.

para extubação e aumento da mortalidade^(2,3,20). No estudo de Aragón et al.⁽⁴⁾, por exemplo, a sedação profunda foi associada a uma maior mortalidade (odds ratio interquartil (OR)=5,42, 4,23-6,95; p<0,001).

A sedação leve é fortemente defendida desde as diretrizes de DAD⁽⁵⁾ e pelas publicações mais recentes de DAS⁽⁵⁻⁷⁾, embora ainda assim continue sendo pouco difundida. A sedação profunda,

principalmente na fase inicial da VMI, está associada ao tempo prolongado para extubar e à maior frequência de óbitos⁽²⁾; podendo, também, contribuir para o comprometimento cognitivo conhecido por síndrome da terapia intensiva, que inclui delirium, dor e agitação. Além disso, a sedação excessiva está associada ao aumento da permanência a longo prazo dentro das UTIs, e a déficits psicológicos e neuromusculares, comprometendo a

qualidade de vida no pós-alta^(12,13). Outra evidência é um ensaio multicêntrico feito em UTIs nacionais em que Tanaka et al.⁽²⁴⁾ demonstraram que, ao sedar profundamente os pacientes nas primeiras 48 horas da VMI, o risco de mortalidade duplicou. Fator semelhante aparece no estudo de Hendrickx et al.⁽⁸⁾ e no de Shehabi et al.⁽²⁵⁾, os quais indicaram que para cada aumento de um ponto na intensidade da sedação, houve aumento de quase 30% no risco previsto de morte em 180 dias, aumento em 25% risco de delirium, enquanto que o tempo de extubação foi postergado em 24 horas. Além disso, Barbosa et al.⁽⁹⁾ demonstraram que níveis leves de sedação (RASS de -2 a +1) se correlacionaram positivamente com a alta da UTI, (sensibilidade de 100% e especificidade de 67%)⁽²⁶⁾, ao passo que a sedação profunda (-3 a -5) esteve relacionada à maior mortalidade (especificidade de 97% e sensibilidade de 75%)⁽²⁶⁾. Barr et al.⁽²⁷⁾ e Devlin et al.⁽⁶⁾ contribuem também ao apontarem que níveis de RASS em torno de -1 a 0 estão associados a efeitos mais favoráveis para os pacientes. Mais recentemente, Kanda et al.⁽¹⁰⁾ demonstraram que o tempo de permanência na UTI em um grupo submetido à cirurgia cardíaca sob sedação consciente (SC), ou seja, equivalente à sedação leve, proporcionou menor tempo do que o grupo sob anestesia geral (AG) ($p=0,004$). Além disso, nenhum paciente desse estudo necessitou de VMI após a cirurgia no grupo SC, enquanto a duração da VMI foi de $3,0\pm 5,4$ horas no grupo AG e a taxa de morbidade pós-operatória também foi menor no grupo SC. Nassar Jr et al.⁽¹⁴⁾ corroboram com o panorama ao fornecer dados de que a sedação leve a moderada foi associada à redução da mortalidade hospitalar quando ajustada para SAPS 3 e SOFA (OR=0,63; IC95% 0,55–0,72). Em contrapartida, estudos como de Shehabi et al.⁽²⁸⁾, ao comparar uma sedação mais leve utilizando DEX com uma mais profunda utilizando midazolam, não encontrou diferenças significativas de mortalidade em seus estudos. Apesar desses achados, é recomendado que o valor de RASS não seja considerado de forma isolada para a classificação do paciente⁽⁹⁾, uma vez que a fisiopatologia das doenças, idade do paciente, farmacocinética e farmacodinâmica interferem nos desfechos clínicos.

Além dos benefícios mencionados anteriormente, a sedação leve utiliza menos fármacos e reduz o uso geral de recursos, podendo ser considerada custo-efetiva na UTI, principalmente se associada ao uso de analgesia primeiro e depois de sedação. Juntamente, recomenda-se fornecer auxílios para a comunicação; redução de ruídos para facilitar o sono; mobilização precoce; monitoramento de delirium e envolvimento da família, de modo a promover um cuidado mais integral ao indivíduo^(15,16).

Sobre os sedativos utilizados na terapia intensiva, há uma grande variedade a ser mencionada, dentre eles estão os benzodiazepínicos, os quais são conhecidos por efeitos como diminuição da ansiedade, indução ao sono e redução do tônus muscular,

tendo como efeitos colaterais a depressão cardiorrespiratória, o risco de desenvolver delirium e hipersedação⁽²¹⁾. O uso de benzodiazepínicos na UTI tem sido associado a aumento de delirium, transtorno de estresse pós-traumático, disfunção cognitiva⁽²²⁾ e aumento no tempo de VMI e de internação em UTI. Lee et al.⁽²³⁾, ao correlacionarem o uso de benzodiazepínicos à mortalidade hospitalar anual, entre 2008 e 2016, notaram mortalidade maior no grupo benzodiazepínico quando comparado com o não benzodiazepínico (37,0% *versus* 34,3%), além do tempo de permanência em UTI entre grupo benzodiazepínico *versus* não benzodiazepínico (12 e 26 dias, respectivamente). Neste sentido, as diretrizes atualizadas de 2018⁽⁶⁾ recomendam fortemente a substituição por propofol ou dexmedetomidina (DEX). Ainda assim, alguns estudos comparativos não encontraram grandes impactos na redução do tempo de VMI com a DEX quando comparada ao propofol⁽²⁹⁾, nem utilizando outros fármacos^(7,30).

O propofol é uma droga muito utilizada nas UTIs e exibe como principal efeito adverso a síndrome da infusão do propofol (insuficiência cardíaca, rabdomiólise e hipercalcemia), fazendo-se necessário ter cautela no uso⁽¹¹⁾. Já os opioides são a classe de analgésicos mais utilizada na UTI, pois possuem propriedades tanto analgésicas como sedativas. Como efeitos adversos estão as náuseas, os vômitos e a hipotensão arterial⁽¹¹⁾, além da possível tolerância diante do uso crônico. Dos opioides, o fentanil é o fármaco mais utilizado, devendo-se ter cautela com uso prolongado, principalmente em casos de insuficiência hepática^(6,20). A morfina é menos usada em VMI por possuir menor potência, mas se trata de uma alternativa de menor custo, principalmente em contextos de escassez, devendo-se ter maior atenção em pacientes nefropatas e hepatopatas⁽¹⁷⁾. A classe dos alfa-2-agonistas possui como principal representante a DEX, a qual, além de propriedades sedativas, hipnóticas e analgésicas, possui efeitos anti-apoptóticos, citoprotetores e antiinflamatórios⁽¹⁸⁾, não produz depressão respiratória e possui como principal efeito adverso a bradicardia, além de ser segura e eficaz tanto em estabilidade hemodinâmica como em tempo de extubação igualmente rápido em comparação ao propofol⁽³¹⁾. Yadav et al.⁽¹⁹⁾ demonstraram que a DEX proporciona um plano de sedação mais leve ao paciente, ajudando-o a acordar mais cedo, e que os pacientes tratados com ela tiveram desmame mais precoce da VMI e menor tempo de permanência na UTI. Por fim, tem-se os neurolépticos, muito usados para controlar o delirium na UTI, e os bloqueadores neuromusculares, mais utilizados em falência respiratória, hipoxemia grave e refratária e assincronia na VMI⁽¹¹⁾.

Além dos novos estudos, o contexto da pandemia da COVID-19 trouxe para o cenário da UTI a necessidade de propor novos protocolos terapêuticos, principalmente pela escassez de medicamentos enfrentada nesse período. Dentre essas alternativas, pode ser mencionado o uso do remifentanil, cuja ação de início

rápido e menor toxicidade pode cursar com hipotensão, depressão respiratória e hiperalgésia quando retirado, podendo ser uma estratégia para quadros em que a sedação leve é recomendada⁽²¹⁾, no entanto, possui um custo mais elevado⁽³²⁾. Outro uso alternativo é a cetamina, a qual possui propriedades analgésicas e cujos efeitos adversos são a depressão respiratória e a hipotensão. No estudo de Perbet et al.⁽³³⁾, ainda que seu uso não tenha proporcionado vantagens em relação a taxas de mortalidade, número de dias sem ventilador e tempo de internação na UTI, a cetamina, em baixas doses, reduziu incidência de delirium, e pode ser empregada como estratégia poupadora de opioides e de benzodiazepínicos ou considerada como terapia alternativa no cenário de escassez de medicamentos^(17,34).

O paracetamol intravenoso é eficaz para controlar a dor e para reduzir a carga de opioides, quando não há alterações renais e hepáticas associadas⁽³⁵⁾. Mesmo necessitando de cautela para administração e sistema de limpeza especial, os anestésicos voláteis, por suas propriedades anti-inflamatórias e de proteção pulmonar, foram amplamente empregados na sedação de pacientes portadores de COVID-19⁽³⁶⁾, por fornecerem sedação para facilitar a ventilação mecânica em pacientes de UTI com insuficiência respiratória, o que se traduziu em melhor oxigenação e uma tendência a uma duração mais curta da ventilação em um estudo piloto randomizado controlado de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo⁽³⁶⁾. Já nos estudos de Kermad et al.⁽³⁷⁾ e Meiser et al.⁽³⁸⁾, o isoflurano forneceu um plano de sedação profunda no contexto da COVID-19, no entanto, colaborou para menos polifarmácia (necessidade menor de opioides e bloqueadores neuromusculares). Um achado interessante, e também que compreende usos mais alternativos e associados, de ser mencionado aparece no estudo de Altun et al.⁽³⁹⁾, em que a duração da VMI em um grupo que utilizou magnésio associado ao midazolam foi menor do que no grupo que utilizou apenas o midazolam ($p < 0,01$).

Kapp et al.⁽⁴⁰⁾ e Barbosa et al.⁽⁹⁾ recomendam interrupções diárias da sedação profunda para diminuir a duração da VMI, assim como aparece no ensaio clínico randomizado de Chanques et al.⁽²⁾, em que a interrupção diária da sedação na unidade de terapia intensiva (UTI) proporcionou extubação precoce, redução no tempo de VMI, delirium e coma⁽²⁰⁾, uma vez que delirium e coma estão associados a pacientes sedados mais profundamente^(41,42). Kallet et al.⁽⁴³⁾ contribuem ao trazer que a introdução do teste de respiração espontânea (TRE) e a interrupção diária de sedação (IDS) foram associados a uma redução média de cinco dias na duração da VMI e na permanência na UTI ($p < 0,001$). Para reduzir o tempo de VMI em 1,45 dias (IC95%, 0,5–2,74; $p = 0,034$), Frawley et al.⁽⁴⁴⁾ indicaram a necessidade de mudança nos agentes analgésicos/sedativos de primeira linha de morfina e midazolam para alfentanil e propofol, introdução da RASS, com registro das

pontuações a cada 4 horas e mantendo um alvo entre -2 e 0, e avaliação sistemática do delirium por meio do *Confusion Assessment Method-ICU* (CAM-ICU) em cada turno, além de engajamento, educação, execução e avaliação da equipe multidisciplinar que incluía a presença de intensivistas⁽¹⁴⁾. O paciente em sedação leve requer maior atenção da equipe, pois há o aumento do risco de extubação acidental ou perda de dispositivos invasivos, como as sondas e os cateteres, além do maior risco de quedas, sendo, portanto, fatores a serem considerados pela equipe⁽⁴⁵⁾. Dessa forma, vale considerar a falta de evidências de alta qualidade na pesquisa sobre a sedação, em razão dos dados da literatura serem muito heterogêneos e devido à resistência à mudança na prática⁽⁴⁶⁾. Este presente estudo, portanto, entende que uma variedade grande de estratégias, juntamente à sedação leve, podem vir a colaborar para a redução no tempo de VM. Desse modo, este estudo propõe, como direção futura, uma abordagem padronizada que permita comparações significativas entre os estudos.

Limitações

Dentre as limitações deste estudo está a restrição dos estudos publicados em outros idiomas além do inglês e português. Outro ponto foi a inclusão de estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, estudos longitudinais e transversais e ensaios clínicos (Tabela 1). Podemos assinalar também o risco de viés relativo ao contexto nacional de escassez de fármacos no período assinalado, que motivou a adição de estudos à literatura sobre a associação de sedativos e analgésicos direcionados à necessidade de ventilação para o tratamento da COVID-19.

CONCLUSÃO

A sedação leve está fortemente associada à redução do tempo de permanência na UTI e à redução no tempo de VM. Para isso, é fundamental a escolha de sedoanalgesia adequada, associada às estratégias de escalonamento e escolha de sedativos e analgésicos alternativos. Este presente estudo, portanto, indica estratégias, juntamente à sedação leve, que colaboram para a redução no tempo de VMI nos pacientes elegíveis. A literatura atualizada foi apresentada, comparando possíveis benefícios da sedação leve no que tange ao tempo reduzido de duração da VM. Considerando a falta de estudos padronizados sobre a sedação, evidenciada por dados heterogêneos entre estudos e pela resistência aos novos protocolos para o paciente em cuidado intensivo, este estudo propõe a elaboração de um protocolo para a abordagem padronizada cujo objetivo considere a redução do tempo de VMI nesses pacientes. Comparações significativas entre os estudos padronizados permitirão avaliar os benefícios e os possíveis efeitos adversos da introdução de novos fármacos em protocolos de sedação leve.

Financiamento: nenhum.

Conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse.

Contribuição dos autores: PHAA: Conceituação, Curadoria de dados, Escrita - primeira redação, Escrita - revisão e edição, Investigação, Metodologia, Validação. CMV: Conceituação, Curadoria de dados, Escrita - primeira redação, Escrita - revisão e edição, Investigação, Metodologia, Validação. JPRGG: Escrita - revisão e edição, Investigação, Validação, Visualização. BLL: Análise formal, Escrita - revisão e edição, Metodologia, Supervisão, Validação, Visualização. EJJ: Administração do projeto, Análise formal, Curadoria dos dados, Escrita - revisão e edição, Metodologia, Supervisão, Validação, Visualização.

REFERÊNCIAS

1. Heffner JE. A wake-up call in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1520-2. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422011>
2. Chanques G, Conseil M, Roger C, Constantin JM, Prades A, Carr J, et al. Immediate interruption of sedation compared with usual care sedation in postoperative critically ill patients (SOS-Ventilation): a parallel-group randomized clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):795-805. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30304-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30304-1)
3. Shehabi Y, Bellomo R, Mehta S, Riker R, Takala J. Intensive care sedation: the past, present and the future. *Crit Care.* 2013;17(3):322. <https://doi.org/10.1186/cc12679>
4. Aragón RE, Proaño A, Mongilardi N, Ferrari A, Herrera F, Roldán R, et al. Sedation practices and clinical outcomes in mechanically ventilated patients in a prospective multicenter cohort. *Crit Care.* 2019;23(1):130. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2394-9>
5. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci.* 2015;13:19. <https://doi.org/10.3205/000223>
6. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, 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):e825-73. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
7. Olsen HT, Nedergaard HK, Strøm T, Oxlund J, Wian KA, Ytrebø LM, et al. Nonsedation or light sedation in critically ill, mechanically ventilated patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1103-11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906759>
8. Hendrickx J, Poelaert J, De Wolf A. Sedation with inhaled agents in the ICU: what are we waiting for? *J Clin Monit Comput.* 2018;32(4):593-4. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0172-x>
9. Barbosa TP, Beccaria LM, Bastos AS, Silva DC. Association between sedation level and mortality of intensive care patients on mechanical ventilation. *Rev Esc Enferm USP.* 2020;54:e03628. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019006903628>
10. Kanda H, Takahashi Y, Sugawara A, Takahoko K, Shirasaka T, Saijo Y, et al. Comparing conscious sedation with regional anesthesia versus general anesthesia in minimally invasive mitral valve surgery with right-sided minithoracotomy: a retrospective study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(2):452-60. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.07.005>
11. Veiga CV, Serafim R, Righy C, Auler Jr JO, Dal-Pizzol F, Cavalcanti AB, et al. Analgesia e sedação em COVID. Associação de Medicina Intensiva Brasileira [Internet]. 2020 [acesso 2022 nov 05]. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2021/03/ANEXO-1.pdf>.
12. Olkowski BF, Shah SO. Early mobilization in the neuro-ICU: how far can we go? *Neurocrit Care.* 2017;27(1):141-50. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0338-7>
13. Ely EW. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med.* 2017;45(2):321-30. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002175>
14. Nassar Jr AP, Zampieri FG, Salluh JI, Bozza FA, Machado FR, Guimarães HP, et al. Organizational factors associated with target sedation on the first 48 h of mechanical ventilation: an analysis of checklist-ICU database. *Crit Care.* 2019;23(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2323-y>
15. Devlin JW, O'Neal Jr HR, Thomas C, Daly MAB, Stollings JL, Janz DR, et al. Strategies to optimize ICU liberation (A to F) bundle performance in critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(6):e0139. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000139>
16. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med.* 2019;47(1):3-14. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003482>
17. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, et al. Sedation, analgesia, and paralysis in COVID-19 patients in the setting of drug shortages. *J Intensive Care Med.* 2021;36(2):157-74. <https://doi.org/10.1177/0885066620951426>
18. Safari S, Jahangirifard A, Zali A, Salimi A, Bastanagh E, Aminnejad R, et al. Potential sedative and therapeutic value of dexmedetomidine in critical COVID-19 patients. *Pharm Sci.* 2021;27(Suppl 1):S86-93. <https://doi.org/10.34172/PS.2021.26>
19. Yadav JS, Raw BK, Yadav DK. Sedation and analgesia in mechanically ventilated patients: a comparison between dexmedetomidine and midazolam plus fentanyl. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(Suppl 1):S94-5. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23711.168>

20. Wøien H. Movements and trends in intensive care pain treatment and sedation: what matters to the patient? *J Clin Nurs*. 2020;29(7-8):1129-40. <https://doi.org/10.1111/jocn.15179>
21. Donato M, Carini FC, Meschini MJ, Saubidet IL, Goldberg A, Sarubio MG, et al. Consensus for the management of analgesia, sedation and delirium in adults with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2021;33(1):48-67. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210005>
22. Kok L, Slooter AJ, Hillegers MH, van Dijk D, Veldhuijzen DS. Benzodiazepine use and neuropsychiatric outcomes in the ICU: a systematic review. *Crit Care Med*. 2018;46(10):1673-80. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003300>
23. Lee H, Choi S, Jang EJ, Lee J, Kim D, Yoo S, et al. Effect of sedatives on in-hospital and long-term mortality of critically ill patients requiring extended mechanical ventilation for ≥ 48 hours. *J Korean Med Sci*. 2021;36(34):e221. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e221>
24. Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, Schettino G, Nassar AP, Réa-Neto A, et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care*. 2014;18(4):R156. <https://doi.org/10.1186/cc13995>
25. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Ti LK, Howe B, Reade M, et al. Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: a multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med*. 2018;46(6):850-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003071>
26. Siqueira EMP, Ribeiro MD, Souza RCS, Machado FS, Diccini S. Correlation between work load of nursing and severity of critical general, neurological and cardiac patients. *Esc Anna Nery*. 2015;19(2):233-8. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20150030>
27. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely E, Gélinas CRN, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72>
28. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2506-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904710>
29. Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, Swan JT, Sanders RD, Anzueto A, et al. Dexmedetomidine or propofol for sedation in mechanically ventilated adults with sepsis. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1424-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024922>
30. Cinotti R, Besnard N, Desmedt L, Le Floch RL, Perrot P, Bekara F, et al. Feasibility and impact of the implementation of a clinical scale-based sedation-analgesia protocol in severe burn patients undergoing mechanical ventilation. A before-after bi-center study. *Burns*. 2020;46(6):1310-7. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.02.009>
31. Elgebaly AS, Sabry M. Sedation effects by dexmedetomidine versus propofol in decreasing duration of mechanical ventilation after open heart surgery. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(3):235-42. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_168_17
32. Yu EH, Tran DHD, Lam SW, Irwin MG. Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia*. 2016;71(11):1347-62. <https://doi.org/10.1111/anae.13602>
33. Perbet S, Verdonk F, Godet T, Jabaudon M, Chartier C, Cayot S, et al. Low doses of ketamine reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated ICU patients: a randomised double-blind control trial. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(6):589-95. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.09.006>
34. Groetzinger LM, Rivosecchi RM, Bain W, Bahr M, Chin K, McVerry BJ, et al. Ketamine infusion for adjunct sedation in mechanically ventilated adults. *Pharmacotherapy*. 2018;38(2):181-8. <https://doi.org/10.1002/phar.2065>
35. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, Mueller A, O'Gara B, Banner-Goodspeed V, et al. Effect of intravenous acetaminophen vs placebo combined with propofol or dexmedetomidine on postoperative delirium among older patients following cardiac surgery: the DEXACET randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(7):686-96. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0234>
36. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Faure JS, Roszyk L, et al. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome. a randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):792-800. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0686OC>
37. Kermad A, Speltz J, Danziger G, Mertke T, Bals R, Volk T, et al. Comparison of isoflurane and propofol sedation in critically ill COVID-19 patients-a retrospective chart review. *J Anesth*. 2021;35(5):625-32. <https://doi.org/10.1007/s00540-021-02960-6>
38. Meiser A, Groesdonk HV, Bonnekesel S, Volk T, Bomberg H. Inhalation sedation in subjects with ARDS undergoing continuous lateral rotational therapy. *Respir Care*. 2018;63(4):441-7. <https://doi.org/10.4187/respcare.05751>
39. Altun D, Eren G, Cetingok H, Hergünel GO, Çukurova Z. Can we use magnesium for sedation in the intensive care unit for critically ill patients: is it as effective as other sedatives? *Agri*. 2019;31(2):86-92. <https://doi.org/10.14744/agri.2019.59244>
40. Kapp CM, Zaeh S, Niedermeyer S, Punjabi NM, Siddharthan T, Damarla M. The use of analgesia and sedation in mechanically ventilated patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg*. 2020;131(4):e198-200. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005131>
41. Nedergaard HK, Jensen HI, Stylsvig M, Olsen HT, Korkmaz S, Strøm T, et al. Effect of non-sedation on cognitive function in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2020;48(12):1790-8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004573>
42. Wongtangman K, Santer P, Wachtendorf LJ, Azimaraghi O, Kassis EB, Teja B, et al. Association of sedation, coma, and in-hospital mortality in mechanically ventilated patients with coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. *Crit Care Med*. 2021;49(9):1524-34. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005053>
43. Kallet RH, Zhuo H, Yip V, Gomez A, Lipnick MS. Spontaneous breathing trials and conservative sedation practices reduce mechanical ventilation duration in subjects with ARDS. *Respir Care*. 2018;63(1):1-10. <https://doi.org/10.4187/respcare.05270>

44. Frawley A, Hickey J, Weaver C, Williams JP, Szakmany T. Introducing a new sedation policy in a large district general hospital: before and after cohort analysis. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(1):4-10. <https://doi.org/10.5603/AIT.2019.0004>
45. Sessler CN, Riker RR, Ramsay MA. Evaluating and monitoring sedation, arousal, and agitation in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(2):169-78. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1342971>
46. Ward DS, Absalom AR, Aitken LM, Balas MC, Brown DL, Burry L, et al. Design of clinical trials evaluating sedation in critically ill adults undergoing mechanical ventilation: recommendations from the Sedation Consortium on Endpoints and Procedures for Treatment, Education, and Research (SCEPTER) Recommendation III. *Crit Care Med.* 2021;49(10):1684-93. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005049>

