

ARTIGO DE REVISÃO

Gestão da Sedação em Unidade de Cuidados Intensivos

Sedation Management in the Intensive Care Unit

Maria Máximo^{1,*} , Andreia Puga¹ 

Afiliação

¹Serviço de Anestesiologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., Lisboa, Portugal.

Palavras-chave

Cuidados Críticos; Delírio; Doença Crítica; Perturbações Cronobiológicas; Sedação Consciente; Sedação Profunda; Unidades de Cuidados Intensivos

Keywords

Chronobiology Disorders; Conscious Sedation; Critical Care; Critical Illness; Deep Sedation; Delirium; Intensive Care Units

RESUMO

A sedação em cuidados intensivos é uma área cuja atuação parece ter implicação no prognóstico do doente. Torna-se pertinente rever a literatura atual e adaptar as orientações à situação clínica e à realidade portuguesa. Apresenta-se uma revisão não sistemática cuja revisão bibliográfica incluiu publicações até dezembro 2020. Foi utilizada a base de dados PubMed com os seguintes termos de pesquisa: *sedation, critically ill, intensive care, delirium, circadian dysregulation*.

Qualquer estratégia de sedação deve incidir sobre a utilização de múltiplos fármacos e deve iniciar-se com o controlo da dor do doente. De seguida, titulando de acordo com as necessidades e objetivos, deve instituir-se a sedação através de uma estratégia bem definida de modo a assegurar o nível de sedação mais ligeiro pela menor duração de tempo.

A escolha farmacológica e a estratégia sedativa são condicionadas pela situação clínica do doente e pelo seu contexto pelo que se detalham as diferentes especificidades clínicas na escolha farmacológica.

A sedação em UCI deve ser multimodal e regularmente readaptada a cada doente e a cada situação clínica atendendo às recomendações atuais de procurar a mínima profundidade de sedação possível para garantir o conforto e segurança do doente.

ABSTRACT

Sedation in intensive care seems to have implications in the critical patient prognosis. Subsequently, it is important to review the most recent literature and bring general recommendations to each clinical scenario and to the Portuguese approach. A non-systematic revision was performed and publications until December 2020 were included. PubMed database was used with the following keywords: *sedation, critically ill, intensive care, delirium, circadian dysregulation*. Any sedation strategy should include several drugs and should start by

patient analgesia. Afterwards, sedation should aim the lightest level for the shortest time duration.

Drug choice is dictated by the clinical scenario. An analysis of drug choice according to some frequent clinical scenarios is made. Sedation in ICU should be multimodal and frequently re-adjusted to each patient and to each clinical scenario. The best practice standards of looking for the minimal sedation to keep the patient comfortable and safe should keep primacy.

INTRODUÇÃO

O foco de inovação em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) centrou-se, durante várias décadas, na estabilização inicial do doente. Atualmente, incide na redução da morbilidade e da iatrogenia, bem como, na melhoria dos *outcomes* a longo prazo. A sedação em Cuidados Intensivos é uma das áreas cuja atuação parece ter implicação no prognóstico do doente. A sedação prolongada e profunda, comum no passado e ainda em vigor entre algumas equipas, foca-se agora em protocolos de sedação ligeira para gestão da dor, do *delirium* e da agitação,¹⁻³ com recurso a múltiplos fármacos de modo a beneficiar de efeito sinérgico. O objetivo é o conforto do doente e a facilitação da administração de cuidados e realização de procedimentos. Os objetivos de analgesia e sedação, o modo de administração e os fármacos utilizados devem ser individualizados de acordo com a patologia de base^{3,4} e com a situação aguda que motivou o internamento. Torna-se pertinente rever a literatura atual e adaptar as orientações à situação clínica e à realidade portuguesa.

MÉTODOS

Apresenta-se uma revisão não sistemática de sedação em UCI que inclui uma pesquisa bibliográfica da literatura relevante sobre o tema. A pesquisa bibliográfica decorreu entre junho

Autor Correspondente/Corresponding Author*:

Maria Ana Máximo

Morada: Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., IC19, Amadora, Portugal.

E-mail: maximosilva.ana@gmail.com

2020 e dezembro 2020, tendo incluído publicações relevantes entre janeiro 1996 e dezembro 2020. Foi utilizada a base de dados PubMed com os seguintes termos de pesquisa: *sedation, critically ill, intensive care, delirium, circadian dysregulation*. Foram também incluídas referências relevantes mencionadas nos artigos previamente selecionados. A pesquisa foi limitada a artigos em inglês e português.

RESULTADOS

Na pesquisa inicial foram introduzidos os termos de pesquisa referidos nas combinações: *sedation and "critically ill"; sedation AND "intensive care"; delirium AND "intensive care"; "circadian dysregulation"*. Foram obtidas 10 963 publicações. Após leitura dos títulos dos artigos foram selecionados 512 artigos. Após leitura do resumo de cada um desses artigos, foram selecionadas 98 publicações. Posteriormente, cada um desses artigos foi cuidadosamente lido e analisado e foram selecionadas 62 publicações. A seleção foi feita com base na relevância do tema e na metodologia utilizada. Todos os artigos incluídos nesta revisão estão referidos na bibliografia e o seu conteúdo foi integralmente lido e analisado.

ANALGESIA NA UCI

Segundo as *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU* (PADIS) de 2018, advoga-se que qualquer estratégia de sedação deve iniciar-se com o controlo da dor do doente.^{2,5} A dor em Cuidados Intensivos é frequente, tem múltiplas etiologias e apresenta variabilidade interindividual.¹ As rotinas de cuidados ao doente, como o posicionamento no leito, e a realização de procedimentos técnicos simples, como a colocação de uma linha arterial, são causas frequentes de dor neste contexto.² De acordo com um trabalho retrospectivo,⁶ idade mais jovem, necessidade de apoio para desempenho das tarefas diárias, número de comorbilidades, depressão, ansiedade e uma perspetiva de futuro com má qualidade de vida foram preditores de maior dor em Cuidados Intensivos. A dor deve ser avaliada regularmente por escalas validadas para o efeito. Idealmente, deve ser o próprio doente a descrever verbalmente o seu grau de dor (utilizando, por exemplo, a Escala Numérica de Dor); caso o doente esteja impossibilitado de comunicar podem utilizar-se as escalas *Behavioral Pain Scale* (BPS), Tabela 1, - ou a BPS-NI (*non-intubated*) para doentes não entubados - ou a escala *Critical-Care Pain Observation Tool* (CPOT), Tabela 2.^{2,7}

Os opióides são a classe farmacológica mais utilizada para controlo analgésico em UCI e o fentanil, a morfina e o remifentanil são os mais comumente utilizados (Tabela 3).¹ São analgésicos potentes, também com efeito sedativo, e seguros quando utilizados de forma apropriada. Os três opióides referidos são relevantes em UCI e podem ser

Tabela 1. *Behavioral Pain Scale*

<i>Behavioral Pain Scale</i>		
Expressão facial	Relaxada	+1
	Parcialmente contraída	+2
	Totalmente contraída	+3
	Contorção facial	+4
Movimento membros superiores	Sem movimento	+1
	Movimentação parcial	+2
	Movimentação completa, com flexão dos dedos	+3
	Permanentemente contraídos	+4
Adaptação à VMI	Tolera VMI	+1
	Tosse, mas tolera a VMI a maioria do tempo	+2
	A reagir contra o ventilador	+3
	Totalmente desadaptado	+4
Dor mínima – 3 Dor máxima - 12		
Adaptação de Payen JF, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med. 2001;29:2258-63. ⁸		

Tabela 2. *Critical-Care Pain Observation Tool*

<i>Critical-Care Pain Observation Tool</i>		
Expressão facial	Relaxada / Neutra	0
	Tensa	+1
	Contorção facial	+2
Movimento corpo	Sem movimento	0
	Movimentos de proteção	+1
	Inquietação	+2
Tensão muscular	Relaxado	0
	Tenso ou rígido	+1
	Muito tenso ou muito rígido	+2
Adaptação à VMI (doente entubado) / vocalização (doente extubado)	Tolera VMI / fala em tom normal ou sem som	0
	Tosse, mas tolera a VMI / suspiros ou gemidos	+1
	A reagir contra o ventilador / choro	+2
Sem dor – 0 Dor máxima - 8		
Adaptação de Gélinas C, et al. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: Validation of the critical-care pain observation tool and physiologic indicators. Clin J Pain. 2007;23:497-505. ⁹		

utilizados para analgesia do doente crítico. A escolha do opióide deve ser baseada no seu perfil farmacocinético e na situação clínica.

A morfina (Tabela 3) é metabolizada a nível hepático em metabolitos ativos, posteriormente metabolizados e eliminados por via renal, e que se acumulam no caso de diminuição da função renal, motivo pelo qual deve ser preferencialmente evitada nestes doentes. É ainda o opióide com maior potencial para causar hipotensão pela libertação de histamina, o que limita a sua utilização em doses superiores e em doentes especialmente suscetíveis.³ Após administração prolongada, tem um perfil de acumulação inferior ao fentanil, podendo ser útil em sedação prolongada.

O fentanil (Tabela 3) é bastante lipofílico o que lhe confere um início de ação rápido a nível do sistema nervoso central assim como um maior potencial de acumulação no tecido adiposo após administração prolongada. O seu início de ação rápido pode ter utilidade no doente crítico com dor associada

a estímulos antecipáveis, como posicionamento ou realização de técnicas invasivas.

O remifentanil (Tabela 3) é metabolizado por enzimas plasmáticas em metabolitos inativos sendo por esse motivo o opióide com semi-vida de contexto mais curta (3 a 4 minutos). É ainda um opióide muito potente. Estas particularidades farmacocinéticas permitem uma titulação muito rápida e previsível, bem como um rápido *wash-out* dos seus efeitos quando suspensa a perfusão do fármaco. Com metabolismo independente da função hepática e renal,^{1,5} é especialmente útil nos doentes com disfunção multiorgânica.¹⁰ Por outro lado, devido à sua potência e à semi-vida de contexto muito curta obriga a precauções específicas no seu manuseamento como evicção de bólus inadvertidos e analgesia após suspensão da administração do fármaco.

Zhu *et al*¹⁰ publicaram em 2017 uma meta-análise para avaliar a eficácia e segurança do remifentanil em doentes ventilados quando comparado com outros opióides. Incluiu 23 ensaios e 1905 doentes. O remifentanil foi associado a redução da duração da ventilação mecânica, redução do tempo de extubação após suspensão da sedação e duração de internamento em UCI. Estes resultados podem ser explicados pelas suas características farmacocinéticas – o seu rápido início de ação, a sua semi-vida de contexto não afetada pela duração da perfusão e a sua eliminação independente da função renal e hepática. No entanto, as diferenças observadas embora sendo estatisticamente significativas têm, em média, escassa relevância clínica: reduziu em 1,5 horas a duração da ventilação mecânica, em 1 hora o tempo de extubação após suspensão da sedação e em 0,1 dias a duração de internamento em UCI. Não houve diferença entre a duração de internamento hospitalar, os custos associados, a mortalidade ou a agitação. O remifentanil pode substituir outros opióides, em particular, nas situações de doença renal ou hepática ou em situações em que sejam necessárias interrupções frequentes da sedação para avaliação do estado neurológico.

Numa época em que a utilização de opióides é tão frequente em ambiente de Cuidados Intensivos, é necessário caracterizar a síndrome de abstinência de opióides. A administração prolongada de opióides pode resultar em resposta reduzida aos agonistas opióides e dependência devido a adaptações fisiológicas que têm por base uma *up-regulation* dos recetores *Kappa*, sobreativação adrenérgica e alterações no sistema dopaminérgico.¹¹ A sintomatologia caracteriza-se por ansiedade, irritabilidade, agitação e disforia, sudorese, rinorreia, taquipneia e insónia. Culmina em midríase, taquicardia, hipertensão, náuseas, vómitos e febre. Os fatores de risco são a dose cumulativa de opióide e a duração da administração. Concretamente em UCI, há pouca informação na literatura sobre a síndrome de abstinência opióide.¹² Não há estudos relevantes sobre limites

temporais ou limites de dose com maior risco de síndrome de abstinência nem escalas validadas para diagnóstico ou despiste de síndrome de abstinência opióide em adultos, em UCI. As estratégias comumente adotadas para diminuição do risco centram-se na redução progressiva de dose (inicialmente, 20% a 40% e, posteriormente, reduções de 10% a cada 12 a 24 horas). Pode haver lugar para a terapêutica com 2 agonistas (dexmedetomidina e clonidina) devido ao envolvimento de sobreativação adrenérgica.¹² O futuro da terapêutica opióide poderá estar no desenvolvimento de opióides sintéticos com seletividade funcional – *biased agonism*.¹³ Estas moléculas pretendem ter uma preferência por uma das vias de sinalização intracelular diminuindo assim os efeitos adversos. No entanto, estes fármacos ainda se encontram em fase de ensaios clínicos.

Inerente aos problemas derivados do uso prolongado e em doses elevadas de opióides, a utilização de adjuvantes não opióides no controlo da dor em UCI tem ganho preponderância clínica, à semelhança daquilo que já é prática corrente no período perioperatório.¹⁴ Esta estratégia é mencionada nas *guidelines* PADIS, assim como a combinação com técnicas de analgesia regional e estratégias não farmacológicas cujo objetivo de utilização é semelhante.² No caso particular do doente cirúrgico, a analgesia assume um papel ainda mais preponderante como parte integrante da sua sedação. A utilização de fármacos não opióides, como o paracetamol, a cetamina, os gabapentinóides, a lidocaína e os agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos, complementados com a utilização de analgesia regional, permitem desenvolver uma estratégia de analgesia multimodal poupadora de opióides, assegurando o conforto do doente.¹⁵

O paracetamol, em particular, é um analgésico eficaz no controlo da dor ligeira a moderada e tem efeito poupador de opióides. É também um antipirético moderadamente eficaz, o que pode ser um obstáculo na sua utilização pelo receio de ocultar um aumento da temperatura do doente. Note-se que Schell-Chaple *et al*¹⁶ demonstram num ensaio clínico aleatorizado uma redução média de apenas 0,47°C ao longo de 4 horas após administração de paracetamol quando comparado com placebo, em doentes com febre internados em UCI. Esta redução foi máxima às duas horas após administração. Atendendo aos benefícios analgésicos do fármaco e ao seu perfil de segurança favorável, considera-se que deve ser integrado no esquema analgésico do doente cirúrgico em UCI devendo monitorizar-se a emergência de patologia infecciosa através do aparecimento de febre complementado com outros meios de diagnóstico.¹⁴

SEDAÇÃO EM POPULAÇÕES PARTICULARES DE DOENTES

A escolha farmacológica deve ser de acordo com o doente e com a situação clínica, visto que nenhum fármaco sedativo

Tabela 3. Fármacos frequentemente usados em sedação em UCI

Agente	Mecanismo de ação	Farmacocinética	Vantagens	Desvantagens
Opióides				
Morfina	Agonista μ , κ , δ	-O opióide com menor lipossolubilidade; -Metabolização hepática com excreção renal; -5%-15% excretados inalterados na urina;	-Acumula menos no tecido adiposo;	-Acumulação de metabolito M6G em caso de falência renal - toxicidade potencial; -Libertação de histamina e hipotensão.
Fentanil	Agonista μ , κ , δ	-Muito lipossolúvel; -Metabolização hepática sem metabolitos ativos; -6%-8% excretado inalterado na urina;	-Início de ação rápido e rápido término (se dose baixa, em bólus);	-Acumulação após administração prolongada; -Semi-vida terminal longa (~8 h).
Remifentanil	Agonista μ , κ , δ	-Hidrolisado por esterases não específicas em metabolito com atividade opióide minor; -Metabolismo: mecanismo predominante na clearance;	-Duração de ação ultrarrápida; -Sem acumulação após bólus ou perfusão prolongada; -Sem alteração do metabolismo no doente crítico; -Sem ajuste renal ou hepático;	-Necessidade de titulação cuidada / substituição analgésica na suspensão pelo término súbito do efeito.
Antipsicóticos				
Haloperidol	Antagonista D_2	-Pico de ação em 30-60 minutos; -Metabolismo hepático; -Excreção maioritariamente renal (e biliar);	-Utilidade no tratamento do <i>delirium</i> ; -Depressão cardiovascular e respiratória mínimas;	-Risco de prolongamento do intervalo QT; -Sintomas extrapiramidais; -Risco de síndrome neuroléptica maligna.
Quetiapina	Antagonista D_2	-Metabolização hepática em metabolito ativo (12 h);	-Efeito residual no sistema cardiovascular; -Reduzido risco de prolongamento do intervalo QT;	-Efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais; -Risco de síndrome neuroléptica maligna;
Sedativos				
Propofol	Agonista $GABA_A$	-Muito lipossolúvel; -98% ligado a proteínas plasmáticas; -Metabolismo hepático e renal;	-Rápida recuperação de consciência após interrupção (reduzida semi-vida de contexto); -Anticonvulsivante; -Redução dose-dependente de PIC, $CMRO_2$, CMR_{gluc} e CB;	-Instabilidade hemodinâmica; -Redução do débito cardíaco; -Perfusão prolongada associada a excesso de lípidos, hipertrigliceridemia e pancreatite; -Associação, rara, a Síndrome da perfusão de propofol;
Dexmedetomidina	Agonista α_2 adrenérgico	-Semi-vida de 2 h; -Metabolização hepática; -Sem metabolitos ativos; -Pico de ação em 5-10 minutos após bólus E.V.; -94% está ligado a proteínas plasmáticas;	-Analgésico e sedativo, com preservação da consciência; -Não altera o drive respiratório; -Curta semi-vida, sem acumulação; -Pode ser usado em sedação prolongada; -Sem atividade $GABAérgica$ (menor risco de <i>delirium</i>); -Útil no desmame de sedação;	-Não assegura amnésia; -Efeitos adversos: bradicardia e hipotensão; -Sedação profunda não é possível em monoterapia;
Cetamina	-Antagonista NMDA; -Anestésico dissociativo	-Muito lipossolúvel; -Metabolização hepática; -Composto intermédio no metabolismo com -20% a 30% da potência da cetamina; -Excreção urina e biliar;	-Mínimo efeito no drive respiratório; -Perfil hemodinâmico estável; -Efeito analgésico; -Possível adjuvante em doentes difíceis de sedar; -Útil em doentes com broncospasma;	-Possibilidade de alucinações e disforia; -Difícil monitorização de profundidade da sedação; -Efeito inotrópico negativo em doentes críticos, depletados de catecolaminas.
Midazolam	Facilitador da ligação de $GABA$ a $GABA_A$	-Metabolismo hepático em metabolito ativo; -Excreção renal;	-Efeito residual no sistema cardiovascular; -Sedativo de 2ª linha; -Anticonvulsivante;	-Acumulação em caso de doença renal; -Associado a maior duração de VMI e duração de internamento na UCI.
Sevoflurano	Alvos moleculares e celulares no sistema nervoso central	-Baixa solubilidade no sangue; -Efeito dependente da MAC; -Metabolização sistémica residual; -Eliminação pulmonar (por vias não metabólicas);	-Início e fim de efeito rápidos, com pouca acumulação; -Farmacodinâmica previsível; -Broncodilatador;	- Diminuição do VC, aumento da FR e atenuação do drive respiratório; - Diminuição da vasoconstrição pulmonar hipóxica; - Aumento do CBF - Nefrotoxicidade potencial (composto A); Associação, rara, a hipertermia maligna;

Adaptação de Schenone AL, et al. Sedation in the coronary intensive care unit: An adapted algorithm for critically ill cardiovascular patient. Eur Hear J Acute Cardiovasc Care. 2019;8:167-75; Opdenakker O, et al. Sedatives in neurocritical care: an update on pharmacological agents and modes of sedation. Curr Opin Crit Care. 2019;25:97-104; Longnecker DE, et al. Anesthesiology. 3rd ed. Philadelphia: McGraw Hill Education; 2018; Mateos Gaitan R, et al. Dexmedetomidine in medical cardiac intensive care units. Data from a multicenter prospective registry. Int J Cardiol. 2020;310:162-6^{14,17,18}

é, em si mesmo, diretamente superior em termos de eficácia ou redução na mortalidade. A evidência clínica na escolha farmacológica é, também, pouco consensual o que acentua a importância da integração da prática clínica com conceitos farmacológicos e fisiopatológicos específicos de cada situação. Abordam-se de seguida alguns contextos clínicos frequentes em UCI destacando propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos sedativos disponíveis, úteis nesses mesmos contextos.

SEDAÇÃO NO DOENTE COM RISCO DE DELIRIUM

O *delirium* é uma perturbação da atenção e da consciência desenvolvida num curto período de tempo; pode ocorrer uma perturbação adicional da cognição. Está associado a outra patologia médica, intoxicação ou abstinência de substância e é a forma mais frequente de disfunção cerebral aguda.¹⁹ É comum nas UCI, está associado a piores *outcomes* a curto e longo prazo,²⁰ e a sua pesquisa ativa faz parte dos algoritmos atuais de abordagem ao doente. A literatura é consistente

quando refere que cerca de 75% dos casos de *delirium* não são diagnosticados, exceto se for aplicada regularmente uma ferramenta validada para o efeito.¹⁹ A avaliação deve ser feita pelo menos uma vez por turno de enfermagem (exceto se doente em RASS = -5 ou -4), e no momento em que o doente está mais desperto, com recurso a escalas como a *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) (Tabela 4) ou a *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC). Ambas estão validadas e têm alta sensibilidade (80% e 74%, respetivamente).^{2,20} No entanto, talvez devido à diferente forma de avaliação de cada escala, parece haver evidência que a escala CAM-ICU classifica como positivo para *delirium* duas vezes mais frequentemente do que a escala ICDSC os doentes com RASS -3; o contrário acontece para RASS 0.²⁰

Há vários fatores de risco identificados para o desenvolvimento de *delirium*.²¹ A maioria dos fatores é não modificável como a idade, as comorbilidades (existência de demência, hipertensão) e as circunstâncias prévias à admissão (cirurgia urgente ou trauma prévio ao internamento em UCI). A gravidade no *score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), a acidose metabólica, a ocorrência de *delirium* na véspera e estado comatoso foram também associados a *delirium*.^{2,21}

A prevenção de *delirium* deve ser feita essencialmente com medidas não farmacológicas como a mobilização precoce, a comunicação eficaz com o doente, a promoção de um padrão de sono próximo ao sono fisiológico² e a redução da sedação e da VMI.²² As medidas farmacológicas podem ser necessárias, mas a evidência da sua aplicação é menos clara. A sedação com dexmedetomidina é uma estratégia recentemente estudada neste âmbito. O estudo MENDS²³ (ensaio clínico aleatorizado) comparou a sedação com dexmedetomidina ou com lorazepam. É um estudo relevante na área pela sua metodologia. O grupo sob dexmedetomidina apresentou mais dias livres de coma e *delirium* (*endpoints* primários) e mais tempo no nível de sedação-alvo que o grupo sob lorazepam. Quando comparada a estratégia sedativa baseada em benzodiazepinas com a estratégia sem benzodiazepinas (recorrendo a propofol e/ou dexmedetomidina), esta última está associada a menor duração de internamento em UCI e a menor duração de VMI, sugerindo benefícios na diminuição do *delirium*.^{24,25} As *guidelines* PADIS 2018 recomendam a dexmedetomidina e o propofol em substituição das benzodiazepinas como primeira linha de sedação e recomendam a evicção de benzodiazepinas pelo facto de estarem associadas a maior tempo de intubação.²

Comparando a dexmedetomidina e o propofol, as diferenças são menos expressivas e tanto o ensaio PRODEX²⁵ (propofol *versus* dexmedetomidina, comparados num ensaio aleatorizado, duplamente cego) como Winings *et al*²⁶ (ensaio clínico aleatorizado) não encontraram

diferenças significativas na duração da VMI, internamento em UCI ou hospitalar ou na mortalidade. Neste último, a dexmedetomidina esteve associada a uma maior proporção de tempo no nível de sedação-alvo, comparativamente ao propofol e a incidência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos, talvez explicada pela ausência de administração de dose de carga da dexmedetomidina.²⁶

Shehabi *et al* 2019²⁷ publicaram o ensaio clínico aleatorizado SPICE III (*Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients*) no qual compararam a sedação com dexmedetomidina como agente primário com a sedação com propofol e/ou midazolam. O alvo de sedação foi um valor na escala de RASS de -2 a +1. O *outcome* primário do estudo foi a mortalidade aos 90 dias, que não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre grupos; nos *outcomes* secundários, o número de dias livres de coma e o número de dias livres de ventilação apresentaram diferença estatisticamente significativa enquanto que as alterações cognitivas e o grau de dependência institucional não demonstraram. No decurso do estudo, foram comuns a utilização de múltiplos agentes sedativos e a sedação profunda; a sedação-alvo foi mais frequente no grupo dexmedetomidina. Registaram-se mais eventos adversos no grupo dexmedetomidina (bradicardia 5,15% *vs* 0,5%; hipotensão 2,7% *vs* 0,5%; assistolia 0,7% *vs* 0,1% - que reverteu com resolução espontânea, atropina, adrenalina ou massagem cardíaca). Foi um trabalho com boa validade interna e externa no qual foi feito um registo cuidado dos efeitos adversos da dexmedetomidina e dos *outcomes* secundários. No entanto, a sedação profunda em mais de metade dos doentes remete-nos para a constatação que hábitos e convicções são difíceis de alterar; a pergunta inicial do ensaio (redução da mortalidade aos 90 dias em 4,5% no grupo dexmedetomidina) pode ter sido, à partida, demasiado ambiciosa.

A dexmedetomidina (Tabela 3) é um agonista α_2 que diminui a libertação de noradrenalina nos terminais simpáticos. Atua em particular no *locus coeruleus*, na substância gelatinosa e à periferia.²⁸ O seu efeito a nível central (receptores α_2A centrais) é responsável pela sedação, hipnose, ansiólise, analgesia e efeitos simpaticolíticos; o seu efeito periférico (receptores α_2B periféricos) traduz-se em vasoconstrição e consequente hipertensão e manifesta-se em doses mais altas e com a administração rápida endovenosa. Sofre biotransformação quase completa (citocromo P450 - CYP2B6) e glucuronidação (sem interações relevantes), não sendo claro se é necessário haver ajuste de dose perante doença hepática.²⁸ A dose recomendada situa-se entre os 0,2 a 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ com uma duração de tratamento que pode ir até aos 14 dias, apesar de haver trabalhos que mantêm a perfusão de dexmedetomidina bastante mais dias.²⁷ Se a dexmedetomidina for interrompida subitamente podem ocorrer sintomas de abstinência (agitação, hipertensão e taquicardia), consequência de uma

Tabela 4. Escala CAM-ICU

Escala CAM-ICU		
1. Início agudo e decurso flutuante - Evidência de alteração aguda no estado mental em relação ao estado basal ou - O estado mental do doente flutuou nas últimas 24h?	Não →	Negativo para CAM-ICU - Sem <i>delirium</i>
Se Sim, avaliar ponto 2.		
2. Falta de atenção - "Aperte a minha mão quando eu disser a letra "A" " . Soletrar PAKLAUCJTOEABAA - Erros: Não apertar a mão na letra "A" ou apertar a mão noutro momento	0-2 erros →	Negativo para CAM-ICU - Sem <i>delirium</i>
Se > 2 erros, avaliar ponto 3.		
3. Alteração do estado de consciência - Avaliação da escala RASS	RASS diferente de 0 →	Positivo para CAM-ICU - <i>Delirium</i> presente
Se RASS = 0, avaliar ponto 4.		
4. Discurso desorganizado - Uma pedra pode flutuar na água? - Existem peixes no mar? - Um quilo pesa mais do que dois quilos? - Pode usar-se um martelo para pesar uma agulha? - Segue ordens: . "Levante estes dedos" – mostrar 2 dedos . "Agora repita com a outra mão" – sem demonstração ou "Acrescente um dedo" – caso o doente tenha alteração mobilidade do membro	> 1 erro →	Positivo para CAM-ICU - <i>Delirium</i> presente
	0-1 erro →	Negativo para CAM-ICU - Sem <i>delirium</i>
O <i>delirium</i> é diagnosticado quando 1. e 2. estão presentes, mais 3. ou 4.		
Adaptação de Ely EW, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). Crit Care Med. 2001;29:1370-9 ³⁰		

hiperativação simpática (aumento de catecolaminas em circulação e hipersensibilidade dos recetores). Os fatores de risco para a abstinência são ainda pouco claros e, desde 2006, encontram-se apenas sete doentes descritos na literatura (idade, velocidade de perfusão, dose de carga e estratégia de suspensão parecem estar relacionados). Substituir, transitoriamente, a dexmedetomidina (afinidade $\alpha 2$ versus $\alpha 1$ [1600:1]), pela clonidina (afinidade $\alpha 2$ versus $\alpha 1$ [200:1]) pode diminuir a resposta simpática ao assegurar um agonismo $\alpha 2$ constante. A clonidina oral deve ser iniciada numa dose de 0,1 a 0,3 mg a cada 6 horas. O seu efeito máximo é entre as 2-4 horas e a perfusão de dexmedetomidina deve ser gradualmente reduzida em 25% após 6 horas da administração da clonidina. A clonidina deve, também, ser suspensa por etapas (ex. redução da dose em 50%, a cada 4 dias). Esta substituição deve ser ponderada em doentes sob dexmedetomidina > 72 horas que manifestem agitação, hipertensão ou taquicardia após suspensão da dexmedetomidina ou apenas como medida profilática.²⁹

São necessários mais estudos que versem sobre os doentes com *delirium* e com maior risco de *delirium* de modo a identificar fatores protetores ou de tratamento eficazes. Os benefícios das medidas não farmacológicas devem impulsionar a sedação ligeira dos doentes ou mesmo a ausência de sedação. Atualmente, a dexmedetomidina tem um papel nos doentes sob VMI nos quais a agitação está a ser um entrave à superficialização da sedação.² Mantém-se por esclarecer o seu papel nos doentes com *delirium* sem agitação e na profilaxia do *delirium*.

SEDAÇÃO EM DOENTES EM ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA

A abstinência alcoólica complica frequentemente o período perioperatório e a doença crítica. Até 20% dos doentes internados tem dependência alcoólica e 18% destes doentes vão desenvolver sintomas de abstinência durante o internamento.³¹ Historicamente, o tratamento da abstinência alcoólica baseia-se na administração de agonistas GABA como os barbitúricos ou as benzodiazepinas,³² assim como os antipsicóticos.³¹ É frequente estes doentes necessitarem de doses muito elevadas de benzodiazepinas o que obriga a VMI; as doses elevadas e prolongadas no tempo de agonistas GABA potenciam o desenvolvimento de *delirium* mesmo após a resolução do quadro de abstinência.

Alguns doentes evoluem para uma síndrome de abstinência grave tornando-se relevante a utilização de outras opções farmacológicas. A cetamina (Tabela 3) é um antagonista NMDA o que permite abordar a abstinência alcoólica noutra via farmacológica; a sua perfusão não obriga a VMI e, devido à sua curta semi-vida, ocorre menor sedação excessiva, menor acumulação nos tecidos e menor incidência de *delirium*. Pizon *et al*,³² num estudo retrospectivo de coorte, avaliaram o efeito da adição de uma perfusão de cetamina ao tratamento habitual com agonistas GABA até resolução do *delirium*; esta associação diminuiu a administração de agonistas GABA, diminuiu o tempo de internamento em UCI e a probabilidade de necessidade de intubação orotraqueal. Este trabalho evidencia a utilidade da cetamina nestes doentes; no entanto, são necessários estudos prospetivos e aleatorizados para melhor caracterizar a sua utilização.

A dexmedetomidina é outra possibilidade terapêutica. Bielka

*et al*³¹ caracterizam, através de um ensaio clínico aleatorizado, a adição de dexmedetomidina à terapêutica habitual com diazepam em bólus, conforme necessário. A adição de dexmedetomidina associou-se a menor necessidade de diazepam e de haloperidol, mais tempo no nível de sedação-alvo e melhor comunicação com a equipa de enfermagem. Atendendo a frequência e a possível gravidade do quadro de abstinência alcoólica com potencial desenvolvimento de *delirium*, é fundamental conhecer os benefícios da utilização de fármacos alternativos às estratégias convencionais, como a cetamina e a dexmedetomidina, de modo a administrar uma estratégia de sedação multimodal.

SEDAÇÃO NO DOENTE COM PERSPETIVA DE SEDAÇÃO PROLONGADA

Em determinados contextos clínicos pode ser necessário manter a sedação por um longo período de tempo (não se encontrando definido na literatura aquilo que se considera sedação prolongada). Nestas situações, importa realçar vários aspetos. A administração de propofol (Tabela 3) de forma contínua e prolongada está associada a efeitos adversos de gravidade variável. Está associada a hipertrigliceridemia e pancreatite com frequências que variam entre os 3% e os 18% e os 1% a 10%, respetivamente. A monitorização regular dos triglicéridos nas UCI pode minimizar estes efeitos por permitir uma atuação precoce.³³ Esta monitorização deve ser feita em todos os doentes sob propofol há mais de 2 dias, em particular se dose >3 mg/kg/h; as reavaliações devem ser repetidas a cada 3 a 5 dias. Outra complicação da administração continuada de propofol é a síndrome de perfusão do propofol, rara e com quadro sintomático inespecífico. As características habitualmente descritas são acidose metabólica, rabdomiólise e colapso cardiovascular. Há instituições nas quais é prática protocolada a avaliação diária de triglicéridos e de lipase e de níveis de CPK em doentes sob perfusão de propofol.^{26,33} O recurso a ferramentas de alerta informáticas pode auxiliar nesta monitorização.³³ O cuidado nutricional é também um ponto a ter em conta nestes doentes. O propofol é uma solução lipídica que contém 1,1 Kcal/mL. Quando é administrada a uma taxa de perfusão de 20 mL/h, o seu valor calórico em combinação com a restante alimentação pode originar *overfeeding*. O *overfeeding* está associado a hiperglicémia, hipertrigliceridemia, esteatose hepática e excesso de produção de CO₂. O propofol pode ainda originar imunossupressão pela diminuição da produção de IL-8.²⁶

Os anestésicos voláteis (Tabela 3) surgem como uma possibilidade importante nalgumas populações de doentes e, eventualmente, como alternativa ao propofol num contexto de sedação prolongada em que sejam necessários fármacos alternativos. Apresentam características farmacocinéticas que os tornam relevantes no contexto do doente crítico:

rápido início de ação; metabolização sistémica residual, metabolização independente da função hepática e renal e acumulação nos tecidos muito pouco expressiva; as suas propriedades farmacodinâmicas são também relevantes: propriedades broncodilatadoras e antiepilépticas e efeito de pré e pós condicionamento com efeito protetor no coração, cérebro e rins.³⁴ Por outro lado, o facto de ser possível monitorizar a concentração de anestésico expiratório (com correlação com concentração cerebral de anestésico) acrescenta uma forma de monitorização de sedação que é uma mais-valia num contexto em que as escalas atuais de profundidade de sedação estão obrigatoriamente dependentes de algum grau de subjetividade. A sua utilização nas UCI está relativamente mais difundida em doentes em mal asmático ou estado de mal de difícil controlo.³⁵ Heider *et al*³⁶ relatam ainda, num estudo retrospectivo, a utilização de sevoflurano em doentes com *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) e em decúbito ventral no qual descrevem a possibilidade de manter os doentes em ventilação espontânea em pressão de suporte e sedados com sevoflurano. A sua utilidade em doentes em ARDS com COVID-19 é também referida na literatura apesar de, até à data, apenas em revisões não sistemáticas.³⁷ Apesar do receio de nefrotoxicidade, os estudos são coerentes e não demonstram efeitos nefrotóxicos até após 24 horas de suspensão de sedação.^{34,35,38} Há ainda várias questões por esclarecer e está em curso um ensaio clínico (VALTS - *the use of volatile anesthetic agents for long-term critical care sedation*)³⁹ que versa sobre a segurança destes fármacos em UCI e que se antecipa que irá clarificar algumas das lacunas. Os anestésicos inalatórios obrigam a um equipamento específico e a uma aprendizagem das equipas de profissionais de saúde, o que será, ainda durante bastante tempo, uma dificuldade à sua divulgação nas UCI. No entanto, em contextos particulares, podem ser uma mais-valia e a possibilidade da sua utilização deve fazer parte das UCI.

SEDAÇÃO NO DOENTE COM PATOLOGIA CARDÍACA

O doente com patologia cardíaca apresenta particularidades relacionadas com os efeitos cardiovasculares da maioria dos sedativos. A estratégia de assegurar uma analgesia adequada do doente e prevenir ou tratar o *delirium* e apenas posteriormente administrar sedativos adjuvantes também se aplica nesta população e tem vantagens acrescidas, ao diminuir a utilização de sedativos que alteram o perfil hemodinâmico dos doentes. Realça-se ainda que o doente crítico com disfunção miocárdica significativa aparenta ter reduzida necessidade de opióides para analgesia. Esta diferença pode ser justificada por alterações farmacocinéticas nestes doentes.⁴⁰

Os opióides (Tabela 3) são uma classe segura no doente

com insuficiência cardíaca, com cardiopatia isquémica e com disritmias.³ Apesar de induzirem alguma hipotensão e bradicardia por vasodilatação direta, redução da pré-carga e modulação do sistema nervoso autónomo, têm um efeito neutro no débito cardíaco e na contratilidade. Em particular na doença isquémica, a sua utilização parece estar associada a redução do consumo de oxigénio do miocárdio e a um efeito de pré-condicionamento isquémico.⁴⁰ De realçar a associação entre diminuição da biodisponibilidade de inibidores dos recetores de adenosina difosfato (ADP) (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) e a administração de morfina. Torna-se aconselhável aguardar pela atuação da dose de carga da antiagregação plaquetar antes da administração de opióides.^{3,41,42} Em doentes com disritmias ventriculares malignas, os opióides demonstram um efeito antiarrítmico através da atuação nos recetores *Kappa* e dos seus efeitos simpaticolíticos e parassimpaticomiméticos.³

A utilização de antipsicóticos (Tabela 3) é globalmente segura no tratamento do *delirium*. Não parece agravar a insuficiência cardíaca. No entanto, há pouca evidência sobre os seus efeitos no doente com descompensação grave de insuficiência cardíaca. Podem originar hipotensão pelo bloqueio $\alpha 1$ ou taquicardia sinusal pelos efeitos anticolinérgicos. Nos doentes com patologia arrítmica, a utilização de antipsicóticos deve ser ponderada. Estes fármacos prolongam o intervalo QT e aumentam o risco de *torsade de pointes* e de morte súbita.³ Se for necessário a administração de sedativos adjuvantes, as benzodiazepinas (Tabela 3) são uma classe segura nestes doentes, com um perfil hemodinâmico favorável. Não agravam a isquémia miocárdica nem interferem na autorregulação coronária. Causam apenas uma redução mínima na tensão arterial devido a vasodilatação direta e a modulação do sistema nervoso autónomo. Não têm efeitos significativos no sistema de condução cardíaco. Os seus efeitos simpaticolíticos podem ter um papel benéfico nas taquidisritmias.^{3,40}

O propofol (Tabela 3) pode levar a hipotensão marcada por vasodilatação direta, efeito simpaticolítico, alteração de sinalização nos barorreceptores e bradicardia, via ativação de recetores muscarínicos. Parece também causar uma redução no débito cardíaco, em doses supratrapêuticas através de um hipotético efeito inotrópico negativo. Apesar destas propriedades, o propofol causa uma diminuição do consumo de oxigénio do ventrículo esquerdo assegurando proteção na lesão de isquémia-reperfusão e pode ser usado no doente com patologia cardíaca. No doente com patologia arrítmica, o propofol parece ter propriedades antiarrítmicas pelos seus efeitos no sistema nervoso autónomo; no entanto, estes achados são pouco consistentes.³

A cetamina (Tabela 3) promove aumento da frequência cardíaca, da resistência vascular periférica, da pressão na artéria pulmonar e da pressão arterial sistémica com

eventual aumento do fluxo coronário diastólico.⁴⁰ Este efeito inotrópico positivo não ocorre caso o doente tenha baixa reserva aminérgica, podendo mesmo ter um efeito inotrópico negativo, situação que pode ocorrer, por exemplo, no doente em choque séptico. Não obstante, pode ser utilizada no doente com patologia cardíaca integrando a sua farmacodinâmica com o contexto clínico.

Por último, a utilização de dexmedetomidina (Tabela 3) foi associada a diminuição do débito cardíaco, independentemente da dose, à custa de uma redução na frequência cardíaca.⁴³ Quando comparada com o propofol durante sedação para colocação de válvula aórtica percutânea, num estudo piloto aleatorizado,⁴⁴ a dexmedetomidina foi associada mais frequentemente a bradicardia e hipotensão. Parece ter um efeito antiarrítmico também pelos seus efeitos simpaticolíticos. Gaitan *et al*, 2020¹⁸ apresentam um registo multicêntrico da utilização de dexmedetomidina em UCI coronárias no qual descrevem haver benefício na sua utilização, com menor incidência de *delirium* e perfil de efeitos adversos sobreponível a outras UCI médicas. A sua utilização nestes doentes está menos caracterizada na literatura mas a evidência aponta para que se torne um adjuvante útil no futuro.^{3,40}

A patologia cardíaca torna os doentes especialmente suscetíveis aos efeitos cardiovasculares dos fármacos sedativos pelo que as doses devem ser cuidadosamente tituladas. A combinação de diferentes fármacos de modo a procurar efeitos sinérgicos e minimizar os efeitos cardiovasculares descritos deve ser encorajada.

SEDAÇÃO NO DOENTE EM CHOQUE SÉPTICO

Um doente em choque séptico apresenta uma estimulação simpática permanentemente aumentada, inerente à quantidade de vasopressores endógenos e exógenos em circulação, essencial para a manutenção do tónus vascular e para a perfusão tecidual. No entanto, em estádios avançados de choque, existe uma subregulação dos recetores α adrenérgicos o que se associa a uma diminuição da resposta vascular e conseqüente diminuição do tónus vascular.⁴⁵ O choque séptico é um desafio adicional à instituição de sedação devido aos efeitos cardiovasculares marcados dos fármacos sedativos mais utilizados. Foram publicados recentemente alguns trabalhos que procuram esclarecer os efeitos do propofol (Tabela 3) (vasodilatador direto) nesta situação clínica, assim como esclarecer o papel de fármacos alternativos. Marler *et al*,⁴⁶ numa análise retrospectiva multicêntrica, não encontram diferença na necessidade de vasopressores em doentes em sépsis sob perfusão de propofol, quando comparado com o grupo controlo nem associou a perfusão de propofol a maior risco de evolução para choque séptico. Mais recentemente, Morelli *et al*,⁴⁵

num trabalho prospetivo de *crossover*, documentam uma diminuição na necessidade de noradrenalina em doentes em choque séptico sob perfusão de dexmedetomidina (Tabela 3), quando comparada com a perfusão de propofol. Neste estudo, não houve grupo de controlo e os mesmos doentes foram submetidos a perfusão de propofol que foi, posteriormente, alterada para dexmedetomidina e novamente para propofol. Documentam uma manutenção da diminuição da necessidade de noradrenalina mesmo após a suspensão de dexmedetomidina e reinício de propofol. Chen *et al.*,²² 2020, numa meta-análise, descrevem a associação entre a utilização de dexmedetomidina e a diminuição da mortalidade aos 28 dias nos doentes sépticos sedados com dexmedetomidina. Os mecanismos que justificam os benefícios da dexmedetomidina são provavelmente múltiplos e multifatoriais. O seu efeito α_2 agonista modula a subregulação dos recetores α_1 adrenérgicos e pode justificar a resposta vascular mais favorável. Reese *et al.*⁴⁷ descrevem o efeito da cetamina (Tabela 3) em doentes em choque séptico. Documentam uma tendência para uma menor necessidade de noradrenalina e de vasopressina no grupo sob cetamina (sem diferença estatisticamente significativa) assim como menor necessidade de analgesia ou sedação adicional com benzodiazepinas ou dexmedetomidina.

A diminuição do tónus vascular, característica dos doentes em sépsis e choque séptico, condiciona uma necessidade frequente de vasopressores e uma titulação cuidada dos fármacos sedativos habitualmente usados. À semelhança de outros subgrupos de doente crítico, a sedação multimodal é benéfica e sinérgica e diminui a ocorrência de efeitos adversos.

SEDAÇÃO NO DOENTE EM ARDS

Como previamente descrito, os doentes em ARDS são mais frequentemente submetidos a uma sedação mais profunda pela convicção de que doentes em ARDS, submetidos a estratégias ventilatórias protetoras e tipicamente mais agressivas (baixo volume corrente, alto PEEP) necessitam de estar profundamente sedados para estarem confortáveis e para diminuir a assincronia com o ventilador, que pode ser lesiva para o doente e agravar a situação clínica. No entanto, os estudos mais recentes demonstram que estas estratégias ventilatórias não obrigam a uma sedação profunda.^{5,48}

Outra estratégia terapêutica comumente utilizada, e que obriga também a uma sedação profunda, é o bloqueio neuromuscular. O bloqueio neuromuscular foi divulgado após um estudo⁴⁹ francês de 2010, muito relevante na época, aleatorizado e duplamente cego, que demonstrou uma redução na mortalidade após a sua utilização, em doentes sedados profundamente. O bloqueio neuromuscular facilita a sincronia com o ventilador, frequentemente difícil de atingir nestes doentes. No entanto, o bloqueio neuromuscular acarreta efeitos adversos. Pela imobilidade inerente, está

associado a atrofia diafragmática em apenas 18 horas de inatividade muscular.⁵ Recentemente, tem sido questionado o bloqueio neuromuscular nos doentes com ARDS e esta prática foi comparada, num ensaio clínico aleatorizado, a sedação ligeira sem bloqueio neuromuscular. Não houve diferença na mortalidade o que realça a possibilidade de recurso a sedação ligeira, mesmo nos doentes em ARDS.^{5,48} Para minimizar a assincronia com o ventilador, sugere-se otimizar o recrutamento pulmonar e adaptar os parâmetros ventilatórios de modo a evitar o bloqueio neuromuscular. Mantém-se por esclarecer a profundidade de sedação ideal num doente sob ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) ou em decúbito ventral.

Nos últimos anos tem sido questionada tanto a sedação profunda isoladamente como o papel do bloqueio neuromuscular e consequente sedação profunda nos doentes em ARDS. Ainda não há evidência suficiente neste âmbito apesar de haver uma tendência na literatura atual que demonstra que os doentes com ARDS beneficiam de sedação ligeira, à semelhança de outros grupos de doentes.

ESTRATÉGIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE SEDAÇÃO

A escolha do fármaco a administrar é tão relevante como a escolha do modo de administração de sedação. A utilização de fármacos sedativos em cuidados intensivos tem em vista vários objetivos, entre os quais a redução do desconforto do doente e a melhoria da sincronia com o ventilador que permite otimizar o suporte respiratório. No entanto, ensaios clínicos publicados nas últimas duas décadas demonstraram que o uso de fármacos sedativos não é isento de complicações podendo inclusive associar-se a piores resultados clínicos do doente crítico.⁵⁰ Em particular, a administração de sedação profunda [escala de *Richmond Agitation and Sedation Scale* (RASS) -5 a -4] nas primeiras 48 horas de VMI, associou-se de forma independente a maior tempo de VMI, maior mortalidade intra-hospitalar e maior mortalidade aos 6 meses.^{51,52} A sedação profunda associou-se ainda a maior incidência de *delirium*, a deterioração cognitiva, ao prolongamento do internamento hospitalar, a maiores taxas de letalidade e a um aumento dos custos de internamento.^{2,53} De acordo com estes resultados, torna-se imperativo discutir quais as estratégias capazes de otimizar a utilização de fármacos sedativos com o objetivo de potenciar os seus efeitos positivos minimizando os efeitos deletérios da sua utilização. Assim, podemos identificar 4 tipos de estratégias de administração de sedação:

- Sedação em regime fixo (intensidade varia de UCI para UCI).
- Suspensão diária de sedação.
- Sedação gerida por protocolo.
- Ausência de sedação.

Em qualquer dos casos, é importante monitorizar-se a profundidade de sedação utilizando-se para isso a escala de RASS⁵⁴ (Tabela 5), que é uma das escalas validadas e mais utilizadas em UCI para avaliação da profundidade de sedação. A sedação em regime fixo, realizada segundo prescrição médica e cuja intensidade é variável de centro para centro, talvez seja a modalidade mais frequentemente utilizada. Esta estratégia tem sido associada à ocorrência de sedação demasiado profunda para a respetiva situação clínica o que conduz eventualmente a maior duração de VMI e maior tempo de internamento em UCI. As estratégias alternativas foram desenvolvidas com o intuito de reduzir a sedação excessiva e assim promover o desmame ventilatório atempado, prevenir a sarcopénia, permitir a mobilização e a reabilitação precoce bem como reduzir o risco de *delirium*.

A realização de suspensão diária de sedação foi pela primeira vez sugerida por Kress *et al* 2000.⁵⁵ Neste ensaio clínico aleatorizado houve redução do tempo até extubação e diminuição do tempo de internamento em UCI, no grupo com suspensão diária de sedação. Posteriormente, Girard *et al* 2008,⁵³ também noutro relevante ensaio clínico aleatorizado comparam a eficácia da suspensão diária de sedação associada a uma prova de ventilação espontânea. Os doentes submetidos a ambas as intervenções tiveram resultados mais favoráveis: em média foram extubados 3 dias mais cedo e a duração de internamento em UCI foi mais curta em 4 dias. Possíveis desvantagens deste método são a ocorrência de agitação durante a superficialização com possibilidade de autoagressão assim como a reduzida aplicabilidade deste método a populações de doentes em abstinência alcoólica ou farmacológica. De realçar que as interrupções diárias de sedação não foram associadas a maior ocorrência de stress pós-traumático, um receio comum entre os profissionais implicados. Este método é particularmente útil quando são utilizados fármacos de longa ação (por exemplo, midazolam). Atualmente, com a utilização preferencial de fármacos de

curta ação (por exemplo, propofol ou dexmedetomidina) é mais relevante a titulação contínua destes fármacos para administração da menor dose possível, de acordo com o alvo sedativo desejado.

Em alternativa à suspensão diária da sedação surgiram estratégias de sedação designadas por “sedação gerida por protocolo”. A Cochrane publicou uma revisão sistemática em 2018⁵⁶ que incluiu quatro ensaios para comparar a sedação gerida por protocolo e a prática habitual nos respetivos centros. Concluíram que a evidência a favor da sedação gerida por protocolo é limitada. Os estudos apresentam resultados contraditórios, uma validade externa reduzida e há considerável heterogeneidade nos estudos. Este trabalho da Cochrane reforça a necessidade de mais estudos neste âmbito.

Numa perspetiva comparativa, Wit *et al* 2008⁵⁷ comparam a suspensão diária de sedação com a sedação gerida por protocolo. Neste ensaio clínico aleatorizado, a sedação gerida por protocolo esteve associada a menor duração de VMI e a menor duração de internamento. Mehta *et al* 2012⁵⁸ comparam num ensaio clínico aleatorizado a sedação gerida por protocolo com sedação gerida por protocolo associada a suspensão diária de sedação e não encontraram diferença clínica entre grupos levantando a hipótese de que a suspensão diária não tem valor adicional ao da sedação gerida por protocolo neste contexto específico. No entanto, todos estes estudos apresentam limitações metodológicas importantes pelo que uma conclusão definitiva sobre qual a estratégia preferencial não é possível de ser definida. Os estudos apresentam grande heterogeneidade de doentes incluídos, de estratégias farmacológicas e de critérios de suspensão de sedação alternativos, assim como conclusões discordantes. Termos como sedação moderada e profunda estão mal definidos o que contribui para a dificuldade no estabelecimento de critérios de avaliação clínica.

Na última década vários autores têm avaliado a questão das

Tabela 5. Escala RASS

Escala RASS		
Combativo, violento, risco para a equipa	Agressivo	+4
Conduta agressiva, puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente	Muito agitado	+3
Movimentos despropositados frequentes, desadaptado ao ventilador	Agitado	+2
Ansioso, sem movimentos vigorosos ou agressivos	Inquieto	+1
Alerta e Calmo		0
Adormecido, facilmente despertável; mantém contacto visual por mais de 10 segundos	Sonolento	-1
Desperta precocemente ao estímulo verbal; mantém contacto visual por menos de 10 segundos	Sedação leve	-2
Movimentos e abertura ocular ao estímulo verbal; sem contacto visual	Sedação moderada	-3
Se RASS ≥ -3, calcular CAM-ICU		
Sem resposta ao estímulo verbal; movimentos ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)	Sedação profunda	-4
Sem resposta a estímulo verbal ou físico	Estado comatoso	-5
Se RASS -4 ou -5 → STOP, (doente inconsciente) → Avaliar posteriormente		
Adaptação de Sessler CN, <i>et al</i> . The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2002;166:1338-44. ⁵⁴		

estratégias sedativas na UCI de um ponto de vista diferente. Numa tentativa de minimizar os efeitos adversos dos fármacos sedativos foram propostos esquemas com ausência de fármacos sedativos. Neste sentido, Strom *et al* 2010⁵⁹ compararam um protocolo de não sedação com um grupo de sedação ligeira (segundo escala de RASS, nível -2 a -1), num ensaio clínico aleatorizado. O grupo sem sedação teve menor número de dias sem VMI, menor tempo de internamento em UCI e menor tempo de internamento hospitalar. Contudo, o protocolo de não sedação não foi tolerado em 18% dos doentes traduzindo a sua difícil exequibilidade, não se podendo ignorar possíveis enviesamentos na análise dos resultados. Mais recentemente, Olsen *et al* 2020,⁵⁰ compararam num ensaio clínico aleatorizado, uma estratégia de não sedação com sedação ligeira e interrupção diária de sedação. O *outcome* primário foi a mortalidade aos 90 dias e não houve diferença entre grupos, assim como na maioria dos *outcomes* secundários. No entanto, no grupo sem sedação, 38,4% dos doentes necessitaram de fármacos sedativos durante o internamento em UCI mais uma vez demonstrando a diminuta aplicação prática de tais estratégias. Estes estudos, já de si realizados em UCIs com prática de protocolos de sedação ligeiros ou ausência de sedação tiveram *compliance* diminuta nas estratégias de não sedação o que sugere uma grande limitação na sua aplicação prática fora destes contextos. Ainda assim, estes estudos têm o mérito de pôr em causa as estratégias com recurso a níveis de sedação demasiado profundos cuja relação risco/benefício é provavelmente desfavorável e mostram que é possível obter bons resultados com protocolos de sedação ligeira, no extremo com ausência de sedação, em doentes selecionados. De realçar que esquemas de sedação ligeira e de não-sedação obrigam a estratégias de analgesia sistémica e loco-regional extremamente eficazes por forma a garantir o conforto dos doentes. Em conclusão, a gestão da sedação em UCI é um tema complexo que carece ainda de evidência sólida embora comecem a emergir consensos no seio da comunidade de intensivistas. Conclusões definitivas sobre os fármacos e estratégias preferenciais são difíceis de obter pelas dificuldades metodológicas inerentes ao ambiente da UCI. Assim, a análise crítica da literatura e o bom-senso na aplicação às realidades locais assumem uma importância fundamental. As sociedades científicas através dos seus documentos de *guidelines*, como exemplo a PADIS 2018, recomendam um nível ligeiro de sedação (segundo escala de RASS, nível -2 a -1) em doentes sob VMI conseguido através de suspensões diárias da sedação e/ou protocolos de sedação geridos pela equipa de enfermagem.² O futuro da sedação em UCI passará provavelmente pela não-sedação ou sedação mínima com analgesia sistémica ou loco-regional exíguas com o objetivo de otimizar os resultados clínicos diminuindo a iatrogenia dos fármacos sedativos.

PROTOCOLOS INTEGRADORES DE GESTÃO DO DOENTE CRÍTICO

Assumidas as vantagens de estratégias de sedação ligeira, através de protocolos geridos pela equipa de enfermagem e com adaptações individuais, complementados por suspensão diária de sedação, importa refletir sob a forma de implementação destes protocolos no restante dos cuidados ao doente crítico.

Os protocolos de sedação devem ser guiados por objetivos, com possibilidade de adaptação a cada doente e baseados em avaliações consistentes e replicáveis que possibilitem a auditoria dos seus resultados.

A importância de algoritmos e de sequências de atuação (*bundles*) no contexto de protocolos difundiu-se nos últimos anos, sobretudo na sequência da iniciativa *Surviving Sepsis Campaign*. As sequências de atuação (*bundles*) definem-se como um conjunto de intervenções baseadas na evidência que, quando implementadas em conjunto, se espera que conduzam a melhores resultados clínicos a curto, médio e longo prazo do que quando implementadas individualmente.⁶⁰ A implementação de tais sequências de atuação pode ser difícil por implicar mudanças nos hábitos locais. Não obstante, é um conceito já comum no contexto da UCI na abordagem a doentes com sépsis, entre outras situações.⁶¹

Estão publicados diferentes algoritmos de abordagem multidisciplinar entre médicos, enfermeiros e fisioterapeutas com o objetivo de alívio da dor e o conforto do doente com recurso a sedação ligeira ou mesmo sem sedação para potenciar uma mobilização precoce, reduzir a probabilidade de agitação e acelerar o regresso ao estado habitual. Um dos mais frequentemente referidos na literatura é o ABCDEF *bundle*:

- *Assessing pain*;
- *Both spontaneous awakening and breathing trials*;
- *Choice of Drugs*;
- *Delirium monitoring/management*;
- *Early exercise/mobility*;
- *Family empowerment*.

Bardwell *et al*⁶² analisaram num estudo retrospectivo o impacto da implementação do protocolo ABCDE. Neste trabalho o protocolo foi aplicado diariamente aos doentes envolvidos e cumprido na totalidade, apontando-se como maior dificuldade a mobilização precoce dos doentes. Foi reportada uma diferença de 1,98 dias de tempo de VMI a favor do grupo de intervenção. Moraes *et al*⁶⁰ têm em curso uma revisão sistemática que pretende caracterizar o processo de implementação do algoritmo ABCDEF, a sua eficácia, segurança e também identificar barreiras à sua implementação.

Shehabi *et al*⁵² apresentaram um algoritmo em escada – *Intensity Matched Algorithm for Comfort (I-MAC ICU)* – que



Figura 1. Bundle ABCDEF;

Adaptação de Morandi A, et al. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the ' ABCDE ' approach. Curr Opin Crit Care. 2011;17:43-9.⁵¹

divide o doente crítico em três grupos consoante a intensidade da dor, risco de *delirium* e agitação e define intervenções terapêuticas escalonadas para cada grupo (Tabela 6).

Este algoritmo pretende ser utilizado desde a admissão na UCI, enfatiza a utilização de analgesia e sedação multimodais e o desmame da sedação com o objetivo de fomentar uma reabilitação e mobilização precoce. É concordante com as *guidelines* PADIS.² De acordo com Shehabi *et al* um doente de pós-operatório, que se antecipe que apenas necessite de VMI por um período < 24 horas, deve abordar-se com RASS de 0 e com analgesia adequada; se for um doente cuja VMI seja expectável que se prolongue por 3 – 5 dias e com disfunção em mais do que um órgão o RASS deve ser

ajustado para -1 a 0; no caso de um doente que necessite de parâmetros ventilatórios mais agressivos pode beneficiar de um RASS de -2 a -1; um doente com falência multiorgânica e necessidade de múltiplas intervenções terapêuticas invasivas pode beneficiar de um RASS de -3 a -2. Por fim, um doente com dor grave, agitação ou alto risco de *delirium*, vítima de politraumatismo, queimaduras extensas ou choque séptico grave pode beneficiar de um RASS de -4 a -3; se o doente apresentar uma lesão cerebral, com ou sem elevação da pressão intracraniana (PIC), atividade comicial mantida ou bloqueio neuromuscular, o alvo de RASS deve situar-se entre -5 e -4.⁵² Este último grupo de doentes apresenta um maior risco de desenvolver *delirium* pelo que pode haver maior benefício na utilização de dexmedetomidina no desmame da sedação.⁵² No entanto, este algoritmo (I-MAC ICU) carece de validação em estudos aleatorizados.

A implementação de protocolos nas UCIs não é um processo fácil, sobretudo tratando-se da mera implementação de protocolos desenhados noutros contextos. É fundamental que cada instituição adapte os protocolos à sua realidade, baseando-se nos conceitos propostos pela evidência científica. Estes protocolos devem também ser flexíveis e permitir adaptações em caso de escassez de recursos ou exaustão profissional, como a presenciada na pandemia COVID-19.¹⁹ É de esperar que, num contexto tão particular como a pandemia COVID-19, o envolvimento da família e a mobilização precoce pela UCI se tornem francamente difíceis ou mesmo impossíveis. Um dos desafios será readaptar os cuidados de modo a assegurar-los com a maior qualidade.

CONCLUSÃO

A sedação em UCI deve ser regularmente readaptada a cada doente e a cada situação clínica atendendo às recomendações atuais de procurar a mínima profundidade de sedação possível

Tabela 6. Algoritmo Intensity Matched Algorithm for Comfort (I-MAC ICU)

Algoritmo Intensity Matched Algorithm for Comfort (I-MAC ICU)		
Grupo	Intervenções	Suspensão de intervenções
Grupo 1: baixa intensidade (alvo: RASS 0; ou alvo: RASS -1 a 0)	Analgesia multimodal Opióide (ex. morfina 1 – 5 mg/h) ± analgesia loco-regional ± cetamina em baixa dose (0,15 – 0,25 mg/kg/h) Paracetamol E.V. ou oral Anti-inflamatórios não esteroides, com precaução Pregabalina, para dor neuropática	Manutenção de analgesia conforme necessário
	Sedação residual ou ausência de sedação ± propofol (0,5 – 1 mg/kg/h) ou ± dexmedetomidina (0,2 – 0,5 ug/kg/h)	Suspensão de todos os sedativos
Grupo 2: intensidade intermédia (alvo: RASS -2 a -1; ou alvo: RASS -3 a -2)	Analgesia multimodal (ver acima) Sedação residual + propofol (1 – 3 mg/kg/h) ± dexmedetomidina (0,2 – 1 ug/kg/h)	- Manutenção de analgesia conforme necessário - Desmame de sedação - Iniciar dexmedetomidina se agitação
Grupo 3: alta intensidade (alvo: RASS -4 a -3; ou alvo: RASS -5 a -4)	Analgesia multimodal (ver acima) Sedação multimodal + propofol (1 – 3 mg/kg/h) Midazolam em bólus intermitentes (2 – 5 mg) ou perfusão contínua (1 – 5 mg/h) Monitorização de profundidade de sedação	- Manutenção de analgesia conforme necessário - Suspensão de midazolam - Propofol em baixa dose (0,5 – 2 mg/kg) - Ponderar dexmedetomidina (0,7 – 1 ug/kg/h) - Ponderar quetiapina (12,5 mg – 50 mg/dia)

Adaptação de Shehabi Y, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:724-31.⁵¹

para garantir o conforto e segurança do doente. A analgesia assume uma enorme importância na gestão do doente. Cada UCI deve ter instituídos protocolos locais adaptados à sua realidade populacional, às competências dos seus profissionais e ao material disponível mantendo a capacidade de adaptação em caso de necessidades extraordinárias. A situação clínica individualizada tem as suas especificidades que favorecem a escolha farmacológica e metodológica a cada momento. A sedação com recurso a múltiplos fármacos de modo a obter um efeito sinérgico e minimizar efeitos secundários é benéfica e deve ser, nos doentes que de facto necessitem de sedação, prática frequente em UCI.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

ORCID

Maria Máximo  <https://orcid.org/0000-0002-3039-1669>

Andreia Puga  <https://orcid.org/0000-0003-4030-1994>

Submissão: 19 de junho, 2021 | Received: 19th of June, 2021

Aceitação: 02 de novembro, 2021 | Accepted: 2th of November, 2021

Publicado: 03 de dezembro, 2021 | Published: 3rd of December, 2021

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) Revista SPA 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPA Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

REFERÊNCIAS

- DeBiasi EM, Akgün KM, Pisani M. Awake or Sedated: Trends in the Evaluation and Management of Agitation in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:899-913. doi:10.1055/s-0035-1564875.
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJ, 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:e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.
- Schenone AL, Chen K, Andress K, Militello M, Cho L. Sedation in the coronary intensive care unit: An adapted algorithm for critically ill cardiovascular patient. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2019;8:167-75. doi:10.1177/2048872617753797.
- Opdenakker O, Vanstraelen A, De Sloovere V, Meyfroidt G. Sedatives in neurocritical care: an update on pharmacological agents and modes of sedation. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25:97-104. doi:10.1097/MCC.0000000000000592.
- Pearson SD, Patel BK. Evolving targets for sedation during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26:47-52. doi:10.1097/MCC.0000000000000687.
- Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, Wenger NS, Connors AF Jr, Lynn J, et al. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: Findings from the SUPPORT research investigations. *Crit Care Med.* 1996;24:1953-61. doi:10.1097/00003246-199612000-00005.
- Ahlers SJGM, van Gulik L, van der Veen AM, van Dongen HP, Bruins P, Belitser SV, et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care.* 2008;12:1-8. doi:10.1186/cc6789.
- Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med.* 2001;29:2258-63. doi:10.1097/00003246-200112000-00004.
- Gélinas C, Johnston C. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: Validation of the critical-care pain observation tool and physiologic indicators. *Clin J Pain.* 2007;23:497-505. doi:10.1097/AJP.0b013e31806a23fb.
- Zhu Y, Wang Y, Du B, Xi X. Could remifentanyl reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated

- patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21. doi:10.1186/s13054-017-1789-8.
- Copp MAB. Drug addiction. *RN.* 2009;72:40-4.
- Chiu AW, Contreras S, Mehta S, Korman J, Perreault MM, Williamson DR, et al. Iatrogenic Opioid Withdrawal in Critically Ill Patients: A Review of Assessment Tools and Management. *Ann Pharmacother.* 2017;51:1099-111. doi:10.1177/1060028017724538.
- Azzam AAH, McDonald J, Lambert DG. Hot topics in opioid pharmacology: mixed and biased opioids. *Br J Anaesth.* 2019;122:e136-e145. doi:10.1016/j.bja.2019.03.006.
- Chou R, Gordon DB, De Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17:131-57. doi:10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- Eheli E, Yalamuri S, Brudney CS, Pyati S. Analgesia in the surgical intensive care unit. *Postgrad Med J.* 2017;93:38-45. doi:10.1136/postgradmedj-2016-134047.
- Schell-Chaple HM, Liu KD, Matthay MA, Sessler DI, Puntillo KA. Effects of IV Acetaminophen on Core Body Temperature and Hemodynamic Responses in Febrile Critically Ill Adults: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2017;45:1199-207. doi:10.1097/CCM.0000000000002340.
- Longnecker DE, Mackey SC, Newman MF, Sandberg WS, Zapol WM. *Anesthesiology.* 3rd ed. Philadelphia: McGraw Hill Education; 2018.
- Mateos Gaitan R, Vicent L, Rodriguez-Queralto O, Lopez-de-Sa E, Elorriaga A, Pastor G, et al. Dexmedetomidine in medical cardiac intensive care units. Data from a multicenter prospective registry. *Int J Cardiol.* 2020;310:162-6. doi:10.1016/j.ijcard.2020.04.002.
- Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care.* 2020;24:1-9. doi:10.1186/s13054-020-02882-x.
- van den Boogaard M, Wassenaar A, van Haren FM, Slooter AJ, Jorens PG, van der Jagt M, et al. Influence of sedation on delirium recognition in critically ill patients: A multinational cohort study. *Aust Crit Care.* 2020;33:420-5. doi:10.1016/j.aucc.2019.12.002.
- Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med.* 2015;43:40-7. doi:10.1097/CCM.0000000000000625.
- Chen P, Jiang J, Zhang Y, Li G, Qiu Z, Levy MM, et al. Effect of Dexmedetomidine on duration of mechanical ventilation in septic patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2020;20:42. doi:10.1186/s12890-020-1065-6.
- Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2007;298:2644-53. doi:10.1001/jama.298.22.2644.
- Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013;41:30-9. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16898.
- Garratt C, Bratty JR. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for. *Jama.* 2012;307:1151-60. doi:10.1001/jama.2012.304.
- Winings NA, Daley BJ, Bollig RW, Roberts RF Jr, Radtke J, Heidel RE, et al. Dexmedetomidine versus propofol for prolonged sedation in critically ill trauma and surgical patients. *Surgeon.* 2021;19:129-34. doi: 10.1016/j.surge.2020.04.003.
- 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;380:2506-17. doi:10.1056/NEJMoa1904710.
- Miller RD. Miller's anesthesia. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015.
- Glaess SS, Attridge RL, Christina Gutierrez G. Clonidine as a strategy for discontinuing dexmedetomidine sedation in critically ill patients: A narrative review. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77:515-22. doi:10.1093/ajhp/zxaa013.
- Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29:1370-9. doi:10.1097/00003246-2001107000-00012.
- Bielka K, Kuchyn I, Glumcher F. Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study. *Ann Intensive Care.* 2015;5. doi:10.1186/s13613-015-0075-7.
- Pizon AF, Lynch MJ, Benedict NJ, Yanta JH, Frisch A, Menke NB, et al. Adjunct Ketamine Use in the Management of Severe Ethanol Withdrawal. *Crit Care Med.* 2018;46:e768-71. doi:10.1097/CCM.0000000000003204.
- Greene RA, Zullo AR, Mailloux CM, Berard-Collins C, Levy MM, Amass T. Effect of best practice advisories on sedation protocol compliance and drug-related hazardous condition mitigation among critical care patients. *Crit Care Med.* 2020;5:185-91. doi:10.1097/CCM.0000000000004116.
- Laferriere-Langlois P, D'aragon F, Manzanares W. Halogenated volatile anesthetics in the intensive care unit: Current knowledge on an upcoming practice. *Minerva Anestesiol.* 2017;83:737-48. doi:10.23736/S0375-9393.1711735-9.
- Jerath A, Panckhurst J, Parotto M, Lightfoot N, Wasowicz M, Ferguson ND, et

- al. Safety and efficacy of volatile anesthetic agents compared with standard intravenous midazolam/propofol sedation in ventilated critical care patients: A meta-analysis and systematic review of prospective trials. *Anesth Analg*. 2017;124:1190-9. doi:10.1213/ANE.0000000000001634.
36. Heider J, Bansbach J, Kaufmann K, Heinrich S, Loop T, Kalbhenn J. Does volatile sedation with sevoflurane allow spontaneous breathing during prolonged prone positioning in intubated ARDS patients? A retrospective observational feasibility trial. *Ann Intensive Care*. 2019;9. doi:10.1186/s13613-019-0517-8.
37. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational volatile - based sedation for COVID - 19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46:1563-6. doi:10.1007/s00134-020-06154-8.
38. Perbet S, Bourdeaux D, Sautou V, Pereira B, Chabanne R, Constantin JM, et al. A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (AnaConDa®) in ICU patients. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80:655-65.
39. Jerath A, Ferguson ND, Steel A, Wijeyesundera D, Macdonald J, Wasowicz M. The use of volatile anesthetic agents for long-term critical care sedation (VALTS): Study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:2-7. doi:10.1186/s13063-015-1083-5.
40. Kaplan JA. *Essentials of Cardiac Anesthesia for Cardiac Surgery*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2018.
41. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:630-5. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.068.
42. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: The randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016;37:245-52. doi:10.1093/eurheartj/ehv547.
43. Lee SH, Choi YS, Hong GR, Oh YJ. Echocardiographic evaluation of the effects of dexmedetomidine on cardiac function during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 2015;70:1052-9. doi:10.1111/anae.13084.
44. Khalil M, Al-Agaty A, Asaad O, Mahmoud M, Omar AS, Abdelrazik A, et al. A comparative study between propofol and dexmedetomidine as sedative agents during performing transcatheter aortic valve implantation. *J Clin Anesth*. 2016;32:242-7. doi:10.1016/j.jclinane.2016.03.014.
45. Morelli A, Sanfilippo F, Arnemann P, Hessler M, Kampmeier TG, D'Egidio A, et al. The effect of propofol and dexmedetomidine sedation on norepinephrine requirements in septic shock patients: A crossover trial. *Crit Care Med*. 2019;47:E89-E95. doi:10.1097/CCM.00000000000003520.
46. Marler J, Mohrien K, Kimmons LA, Vandigo JE, Oliphant CS, Boucher AN, et al. Effects of propofol on vasopressor use in patients with sepsis and severe sepsis: A pilot study. *J Crit Care*. 2016;35:155-60. doi:10.1016/j.jcrc.2016.05.015.
47. Reese JM, Sullivan VF, Boyer NL, Mount CA. A Non-Comparative Prospective Pilot Study of Ketamine for Sedation in Adult Septic Shock. *Mil Med*. 2018;183:E409-E413. doi:10.1093/milmed/usy121.
48. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1997-2008. doi:10.1056/NEJMoa1901686.
49. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107-16. doi:10.1056/NEJMoa1005372.
50. 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;382:1103-11. doi:10.1056/NEJMoa1906759.
51. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:724-31. doi:10.1164/rccm.201203-0522OC.
52. Demertzi A, Laureys S. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer; 2019. doi:10.1007/978-3-642-18081-1.
53. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, 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;371:126-34. doi:10.3109/10601339909005310.
54. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1338-44. doi:10.1164/rccm.2107138.
55. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1471-7. doi:10.1056/NEJM200005183422002.
56. Lm A, Bucknall T, Kent B, Mitchell M, Burmeister E, Sj K. Protocol-directed sedation versus non-protocol-directed sedation in mechanically ventilated intensive care adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11. doi:10.1002/14651858.CD009771.pub3.www.cochranelibrary.com.
57. de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, Epstein SK. Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12:1-9. doi:10.1186/cc6908.
58. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, et al; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1985-92. doi:10.1001/jama.2012.13872. Erratum in: *JAMA*. 2013;309:237.
59. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:475-480. doi:10.1016/S0140-6736(09)62072-9.
60. Moraes FS, Marengo LL, Silva MT, ergamaschi CC, Lopes LC, Moura MD, et al. ABCDE and ABCDEF care bundles: A systematic review protocol of the implementation process in intensive care units. *Medicine*. 2019;98:e14792. doi:10.1097/MD.00000000000014792.
61. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:43-9. doi:10.1097/MCC.0b013e3283427243.
62. Tool CPO, Bardwell J. Implementing the ABCDE Bundle, and Richmond Agitation. *Sedation*. 2020;31:16-21.