

X. Sepses: Sedação, Analgesia e Bloqueio Neuromuscular

Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia

Elaboração final: 02 de julho de 2009

Participantes: Machado F, Mazza B, Silva E, Salomão R, Bernardo WM, Instituto Latino Americano de Sepses

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A seguinte estratégia foi utilizada para coleta dos artigos originais. Utilizou-se a base de dados MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e os seguintes descritores: (sedative agents) OR (sedative) OR (sedation) OR (moderate sedation) OR (sedation, conscious) OR (sedation, moderate) OR (deep sedation) OR (sedation, deep) OR “Conscious Sedation”[Mesh] OR “Deep Sedation”[Mesh] AND sepsis OR (severe sepsis) OR (septic shock) OR “Sepsis”[Mesh]. Alguns filtros foram utilizados, incluindo: tipo de artigo: (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR (“clinical trial” [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])). Além disso, limitou-se a busca aos artigos de língua inglesa. Cento e vinte artigos foram extraídos, de onde foram selecionados apenas 15 pertinentes ao tema. Destes, apenas 11 tratavam especificamente da população séptica, sendo 3 revisões da Surviving Sepsis Campaign, 5 sobre uso de etomidato, 1 sobre o uso de vecuronio e dois sobre dexmedetomidina.

Em vista da escassez de artigos relacionados diretamente a sepses, optou-se por ampliar a busca, utilizando-se os mesmos descritores descritos acima no tocante a sedação cruzando-os com os seguintes descritores: (mechanical ventilation) OR (intensive care) OR (critical) OR (critical care) OR (critically). Nessa busca, utilizou-se o mesmo filtro para o tipo de artigo, além de limitar a busca aos artigos de língua inglesa e aos “core clinical journal”. Essa busca gerou outros 60 artigos. Para algumas perguntas específicas, utilizaram-se também outros descritores como etomidate (pergunta 5), (daily interruption) OR (awakening) (pergunta 2) e (sedation scale) OR (sedation monitoring) (pergunta 3), respeitando os filtros e limites anteriormente citados.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS

Definir as melhores estratégias para sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular;
Estabelecer a importância do uso de protocolos para sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular, bem como de sua monitorização rigorosa.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Grande parte dos pacientes nas unidades de terapia intensiva (UTI) requer algum grau de sedação ou analgesia o que torna o tema de grande importância para uma boa condução clínica. Os pacientes sépticos têm características que os diferenciam da população de pacientes críticos, não só pela sua gravidade, mas também pela presença de disfunções orgânicas associadas. Nessa população, a presença de disfunção múltipla de órgãos, com particular ênfase na disfunção renal e/ou hepática torna a utilização de medicações mais complexa, pelas alterações que ocorrem na farmacodinâmica da mesma.

Além disso, a presença de disfunção respiratória com grande parte desses pacientes tendo diagnóstico de lesão pulmonar aguda ou mesmo síndrome de desconforto respiratório agudo faz com que o uso de prótese ventilatória e ventilação mecânica sejam frequentes. Mais ainda, a disfunção cardiovascular associada à sepse, com hipotensão, soma-se aos efeitos cardiovasculares da maioria dos agentes sedativos.

Dessa forma, justifica-se plenamente o estabelecimento de diretrizes para sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular nessa população, através de resposta as principais questões envolvidas. Entretanto, a literatura é escassa no tocante a estudos específicos nessa população. Dessa forma, as respostas baseiam-se na população geral de pacientes gravemente enfermos, exceto quando explicitado em contrário.

1. EXISTEM EVIDÊNCIAS A FAVOR DA INSTITUIÇÃO DE PROTOCOLOS DE SEDAÇÃO E ANALGESIA?

Um dos grandes desafios hoje do intensivista é sedar o paciente de forma adequada, evitando da mesma forma sedação inadvertidamente superficial ou excessivamente profunda. A falta de sedação adequada pode levar, não apenas à dificuldade na ventilação mecânica, mas também a stress. Este por sua vez parece estar associado a aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, hipercoagulabilidade, imunossupressão, falta de sincronia com o ventilador, desintubação acidental ou remoção de outros cateteres e sondas. Já os malefícios da sedação excessiva também são conhecidos, como redução de mobilidade no leito, aumento de fenômenos tromboembólicos, fraqueza muscular e lesões cutâneas. Dessa forma, deve-se tentar individualizar ao máximo a sedação, titulando-a em cada paciente de acordo com suas peculiaridades como presença de disfunções renal e/ou hepática, idade, nível prévio de consciência ou uso prévio de drogas ilícitas.

Nesse processo de individualização, parece ser fundamental o estabelecimento de objetivos com relação ao nível de sedação, bem como dos passos a serem executados. A importância de seguir protocolos bem definidos vem sendo estudada na literatura desde o final da década passada. Existem dois estudos randomizados¹(A)²(B) e vários estudos com menor nível de evidência³⁻⁵(B) mostrando redução da incidência de pneumonia, do tempo de ventilação mecânica, internação na UTI ou no hospital, bem como redução de custos associados a essa prática⁴(B)⁶(D). Além disso, também foi demonstrada redução na utilização de bloqueadores neuromusculares⁴(B).

Dessa forma, todos os pacientes sob ventilação mecânica devem seguir estritamente as recomendações, objetivando redução do risco de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e da duração da ventilação mecânica (VM), internação hospitalar e na UTI. É importante estabelecer claramente os objetivos da sedação, tentando individualizar ao máximo as doses utilizadas de forma a manter os pacientes num grau de sedação mínimo que permita tranquilidade e acoplamento a ventilação mecânica.

O uso de analgésico em associação com hipnótico é recomendado em virtude de estudos mostrando a maior facilidade no ajuste do grau de sedação, a menor incidência de assincronia com o ventilador, embora uma tendência ao aumento dos episódios de obstipação tenha sido relatada⁷(A). Assim, usualmente inicia-se o processo de sedação com um analgésico opióide. Os

opióides mais utilizados em terapia intensiva são o fentanil e a morfina. Ambos possuem ação analgésica potente e baixo custo. Além disso, têm ação hipnótica, podendo ser suficiente para adequar o paciente à prótese ventilatória. Seu uso pode, no entanto provocar náuseas, vômitos e hipomotilidade intestinal, e sua utilização por longos períodos está associada à dependência e tolerância. Os mais utilizados estão descritos abaixo.

Fentanil

- Farmacocinética: início de ação em menos de 1 min. Duração de ação: 30 a 60 min. Eliminação hepática;
- Posologia: 25 a 100 µg (0,7 a 2 µg/kg) EV em bolus ou 50 a 500 µg/h, contínuo;
- Efeitos adversos: miose, bradicardia vagal, hipotensão, rigidez muscular, rápido desenvolvimento de tolerância, depressão respiratória, náuseas, vômitos, íleo, espasmo vias biliares, retenção urinária. Efeito prolongado na insuficiência hepática. Associação com diazepínicos aumenta o risco de depressão cardiorrespiratória.

Morfina

- Farmacocinética: início de ação após injeção intravenosa: cerca de 3 min; Duração de ação: 2-3 h. Eliminação hepática e renal.
- Posologia:
- Injeção intravenosa: 2,5 a 15 mg;
- Injeção intramuscular ou subcutânea: 2,5 a 20 mg;
- Injeção intravenosa contínua: 1-10 mg/h. Sugerimos a seguinte diluição para uso contínuo: Morfina 10 mg/ml – 50 mg (5ml) em 95 ml de SF 0,9%;
- Via oral: 10 a 60 mg a cada 4 horas;
- Efeitos adversos: além dos efeitos já descritos para o fentanil, pode levar a histaminoliberação. Efeito prolongado em insuficiência renal.

Caso persistam os sinais de desconforto após analgesia adequada, deve ser iniciado também um hipnótico. O benzodiazepínico midazolam é o fármaco de uso mais rotineiro em terapia intensiva. Produz sedação, ansiólise, relaxamento muscular e amnésia anterógrada além de ter efeito anticonvulsivante. Apresenta pouca ação sobre o tônus vasomotor e o coração. Seu uso rotineiro, após administração por tempo prolongado, pode precipitar síndrome de retirada, além disso, deve ser usado com cautela nos pacientes com doenças neuromusculares. A grande preocupação atual em relação ao seu uso é sua associação com aumento de incidência de delirium⁸(A). Suas características são colocadas abaixo:

Midazolam

- Farmacocinética: início de ação: 1 a 3 min. Duração: 1 a 4 horas. Metabolismo hepático;
- Posologia: 0,03 a 0,3 mg/kg EV em “bolus” seguida de 0,01 a 0,6 mg/kg/h EV contínuo. Sugerimos a seguinte diluição para uso contínuo: Midazolam 50mg/10 ml – 100mg (20 ml) em 80 ml de solução fisiológica (SF 0,9%). Tem uso frequente para sedação continua;

- Efeitos adversos: efeitos hemodinâmicos discretos. Hipotensão arterial em idosos. Depressão respiratória, sobretudo se associado à opióides. Metabolismo prejudicado em insuficiência hepática ou renal. Interrupção da administração associada a manifestações de abstinência. Como todos os benzodiazepínicos pode precipitar quadros de delirium. Provoca amnésia.

Entre os não diazépínicos, pode-se citar como de uso frequente o propofol. Esse agente, com ação amnésica mínima, possui ação anticonvulsivante. Pode ser utilizado para sedações de curta duração, pela sua meia-vida curta. Devido ao seu veículo lipídico, se utilizado em doses altas, deve ser considerado na oferta energética (1 ml = 1 Kcal). Suas características estão colocadas abaixo.

Propofol

- Farmacocinética: tem rápido início de ação (40 segundos). Os efeitos cessam após 10 minutos da interrupção da infusão, pelo menos em infusões por tempo curto. Posologia: 0,3 a 3,0 mg/kg/h. Bolus de 1 a 3 mg/kg, devendo ser evitado pelo efeito hipotensor;
- Efeitos colaterais: seu uso pode provocar instabilidade cardiocirculatória por seu efeito vasodilatador e depressor do miocárdio. Seu veículo é lipídico, logo a monitorização do perfil lipídico do paciente se faz necessário quando do uso prolongado da droga.

A dexmedetomidina é um agonista α -2 adrenérgico utilizado na sedação. Tem ação sedativa, hipnótica, ansiolítica e analgésica reduzindo a atividade simpática. Não produz depressão respiratória significativa e o paciente desperta rapidamente atendendo ordens com facilidade.

Dexmedetomidina

- Farmacocinética: início de ação até 6 minutos. Meia vida de eliminação 2 horas;
- Posologia: 1 μ g/kg em 10 a 20 minutos EV seguido de 0,2 a 0,7 μ g/kg/h EV contínuo;
- Efeitos adversos: bradicardia e hipotensão especialmente na presença de hipovolemia e tônus adrenérgico exacerbado.

Não existem evidências suficientes indicando a superioridade do uso de sedação intermitente em relação à administração contínua. Um estudo observacional mostrou redução do tempo de ventilação associado a essa estratégia, mas sem redução do tempo de internação em UTI ou hospital⁹(B). Em vista da facilidade do uso contínuo e dos potenciais malefícios hemodinâmicos da administração em bolus nos pacientes sépticos, não se recomenda essa estratégia visando atingir esses objetivos.

A participação da equipe multidisciplinar com ênfase na condução das recomendações pela equipe de enfermagem que assiste o paciente fica enfatizada em muitos desses estudos, sugerindo que essa etapa seria importante para a exequibilidade das recomendações²(A). A eficácia da enfermagem em utilizar escalas de sedação já foi claramente demonstrada na literatura^{3,10,11}(B). Dessa forma, fica claro que a utilização de recomendações é benéfica, mas a melhor forma de aplicá-los, baseada na orientação médica ou na condução pela enfermagem, dependeria do modo como cada unidade tem estruturada sua equipe multidisciplinar.

Entretanto, a dificuldade em se implantar e efetivamente seguir diretrizes estabelecidas trazendo em ação beira leito as evidências da literatura é conhecida e a sedação e analgesia não fogem desse cenário¹²(B). Recentemente, um estudo caso-controle, mostrou que essa vigilância pode reduzir tempo de internação na UTI e no hospital, bem como a incidência de PAV¹³(B).

Recomendação:

Todos os esforços devem ser dirigidos não só para a implementação de uma diretriz, mas também para a vigilância contínua da aderência as medidas implementadas. As unidades devem ter seus próprios protocolos de sedação, com definição clara dos objetivos a serem atingidos.

2. A SUSPENSÃO DIÁRIA DA SEDAÇÃO TRAZ IMPACTO EM TERMOS DE MORBIDADE E MORTALIDADE NOS PACIENTES GRAVES? A TITULAÇÃO DIÁRIA É UMA ALTERNATIVA A SUSPENSÃO DIÁRIA DA SEDAÇÃO?

Discute-se hoje que pacientes com sedação contínua deveriam ser submetidos à interrupção diária dessa sedação. Em estudo recente, pacientes foram randomizados para um grupo controle que seguia o protocolo usual da unidade e um grupo intervenção, em que a sedação era interrompida diariamente, a despeito dos pacientes já se encontrarem por vezes superficialmente sedados. Todos os pacientes seguiam o mesmo protocolo de sedação, cujo objetivo era manter a graduação na escala de Ramsay entre 3 e 4¹⁴(A). A sedação era interrompida diariamente e só era reiniciada quando o paciente fosse considerado acordado ou houvesse assincronia com o ventilador. O grupo da intervenção teve redução significativa do tempo de ventilação mecânica e da duração de internação na UTI. Embora no grupo que utilizou propofol como hipnótico o tempo médio diário sem infusão de medicação tenha sido de apenas 1,2 horas no grupo sedado com midazolam o tempo médio sem droga foi de 5,3 horas diárias, mostrando que teria sido desnecessária a infusão durante esse período. Embora análise detalhada dos possíveis efeitos colaterais dessa interrupção, em termos de distúrbios autonômicos e impacto psicológico, não tenham sido feita, o mesmo grupo relatou posteriormente que não houve aumento de complicações clínicas no grupo submetido à interrupção¹⁵(B), nem aumento da incidência de stress pós-traumático, pelo menos numa pequena parcela da população do estudo original¹⁶(B). Em um subestudo publicado posteriormente, também não houve aumento nos episódios de isquemia do grupo de pacientes coronarianos submetidos à interrupção¹⁷(B).

Estudo mais recente demonstrou que o acoplamento entre interrupção diária da sedação e tentativas de ventilação espontânea foi capaz de reduzir não apenas o tempo de ventilação mecânica, internação na UTI e no hospital, mas também a mortalidade. Houve também aumento do número de desintubações acidentais, sem aumento da necessidade de reintubações¹⁸(A).

Entretanto, deve-se encarar com alguma reserva esses resultados. Tratam-se de estudos não-cegos e, no caso do primeiro estudo, realizados em um único centro, onde a população submetida à interrupção não foi adequadamente descrita em termos do número de pacientes com insuficiência coronariana, síndrome coronariana aguda, choque séptico ou síndrome de desconforto respiratório agudo. Também não há menção aos níveis de pressão expiratória positiva utilizada por esses pacientes ou se o nível de Ramsay prévio ao despertar era semelhante entre os dois grupos. Deve ser lembrado que a população de pacientes sépticos não foi estudada em detalhe. Considerando que muitos desses pacientes têm alterações na oferta tecidual de oxigênio e é alta a incidência de síndrome de desconforto respiratório agudo, com necessidade de ventilação mecânica agressiva, o risco de hipoxia hipóxica não deve ser esquecido.

Recomendação:

Recomenda-se a interrupção diária da sedação em unidades de terapia intensiva com adequado número de profissionais médicos e de enfermagem treinados na detecção precoce da necessidade de retorno a sedação. Nos locais onde a interrupção não for possível, é válida a titulação diária da sedação com contínuas tentativas de redução das doses administradas ainda que o paciente esteja num nível de sedação adequado.

3. EXISTEM EVIDÊNCIAS A FAVOR DA UTILIZAÇÃO DE ESCALAS PARA MONITORIZAÇÃO?

Como já aqui exposto, o uso de protocolos de sedação, com titulação contínua das doses utilizadas, é uma recomendação importante. A instituição de protocolos não seria viável sem a adoção de uma escala de avaliação do grau de sedação. Já foi demonstrado que a monitorização através da utilização de uma escala contribui para a evolução favorável desses pacientes¹⁰(B). Essa monitorização deve fazer parte dos controles de enfermagem de forma a permitir os ajustes necessários.

Existem inúmeras escalas de sedação sendo bastante conhecida e utilizada em estudos a escala de Ramsay. Entretanto, existem críticas com relação a sua utilização¹⁹(B). Outras escalas já validadas são a de Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)²⁰(B), a Sedation-agitation scale (SAS)²¹(B), e a Motor Activity Assessment Scale (MASS)²²(B), além de outras menos conhecidas²³(B). Entretanto, não foi demonstrada superioridade de uma determinada escala. Dessa forma, a escolha da escala a ser utilizada fica a critério de cada serviço.

A utilização do índice biespectral não é recomendada como forma rotineira de avaliação dos pacientes graves. Embora não existam estudos na população séptica, diversos trabalhos já demonstraram que sua utilização fica prejudicada nos pacientes gravemente enfermos, em virtude da interferência dos movimentos musculares^{24,25}(B). Entretanto, existem resultados contraditórios com alguns trabalhos mostrando boa correlação com escalas de sedação consideradas adequadas²⁶(B), principalmente em pacientes vítimas de neurotrauma²⁷(B).

O valor preditivo dessa monitorização é otimizado com o uso de bloqueadores neuromusculares, razão pela qual seu uso é mais difundido como monitorização durante a anestesia. Com a redução significativa da utilização desses agentes dentro das UTI a utilidade do BIS fica bastante restrita.

Recomendação:

A monitorização da sedação deve ser realizada através de escalas pré-determinadas e deve fazer parte dos controles de enfermagem.

4. EXISTE UM SEDATIVO, ANALGÉSICO OU BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR IDEAL PARA UTILIZAÇÃO NESSES PACIENTES?

Não existem estudos na literatura comparando os diversos sedativos, analgésicos ou bloqueadores neuromusculares na população séptica a exceção de um único estudo utilizando vecurônio e daqueles que tratam do uso de etomidato (abordados na próxima questão).

Dessa forma, não podem ser feitas recomendações específicas para essa população. Entretanto, existem inúmeros trabalhos na população geral de pacientes críticos que podem embasar a utilização na subpopulação séptica. Não foi considerado nenhum trabalho voltado para avaliação de pacientes em pós-operatório, ou seja, com tempo previsto de ventilação mecânica reduzido, visto esses pacientes terem perfil muito diferente da população séptica.

Deve ser considerado que a maioria desses trabalhos foi desenvolvida na década passada, quando os novos conceitos de sedação baseada em protocolos, interrupção ou ajuste diário de doses ainda não fazia parte da rotina das UTIs e nem eram considerados no desenho dos estudos clínicos. Um único trabalho foi recentemente publicado, comparando o uso de lorazepam e midazolam, considerando em ambos os braços a interrupção diária da sedação. Entretanto, estudos com lorazepam não foram considerados, visto essa medicação não estar disponível no Brasil para uso parenteral²⁸(B).

Com relação ao uso de sedativos, vários trabalhos mostraram que o propofol está relacionado a uma redução no tempo de despertar e a menor custo em decorrência da redução no tempo de ventilação mecânica^{29,30}(A)³¹⁻³³(B). Entretanto, outros estudos falharam em demonstrar essa redução, sugerindo inclusive que o midazolam era superior³⁴(A) ou pelo menos semelhante a do

propofol^{35,36}(A). Além disso, como já referido, essa redução no tempo de despertar foi demonstrada em estudos muito antigos, onde as estratégias atuais de sedação não são contempladas. É possível que o tempo de despertar dessas duas medicações seja semelhante no contexto de pacientes com sedação prolongada e submetidos a ajustes, ou suspensões diárias. O uso de propofol tem sido associado à sobrecarga lipídica, vista hoje com mais seriedade em decorrência da preocupação existente com a hipernutrição³⁵(A). A nova formulação do propofol a 2% parece ser mais segura em termos da sobrecarga lipídica, embora sua eficácia não tenha ainda sido claramente demonstrada³⁷(B).

Com relação à dexmedetomidina os estudos com seu uso por tempo prolongado em pacientes graves e não apenas no pós-operatório eram esparsos. Recentemente, sua utilização em pacientes com quadros neurológicos agudos foi considerada superior ao uso do lorazepam³⁸(A). Além disso, um grande estudo controlado, duplo-cego e randomizado mostrou ser seu uso seguro e eficaz, com redução do tempo de ventilação mecânica, internação e da incidência de delirium quando comparados com o midazolam⁸(A). Ressalte-se, entretanto, que grande parte dos pacientes necessitou usar concomitantemente midazolam em bolus para atingir a sedação adequada.

Recomendação:

Considera-se não existir evidências para afirmar a superioridade de um sedativo sobre outro, ficando a cargo de cada serviço a escolha da droga. Ressalte-se que essa afirmativa deve considerar que a unidade tem protocolo bem estabelecido de sedação, com titulação ou interrupção diária da mesma.

5. O USO DE ETOMIDATO DEVE SER EVITADO NESTA POPULAÇÃO?

Etomidato foi durante muito tempo considerado a medicação de escolha para indução de hipnose em pacientes com instabilidade hemodinâmica pela sua ausência de efeitos cardiovasculares. Especificamente na população de pacientes com sepse, essa vantagem é importante. É frequente a intubação de indivíduos instáveis ou o colapso circulatório após o uso de sedativos pelo seu efeito vasodilatador associado à redução no retorno venoso secundário a colocação sob pressão positiva na ventilação mecânica.

Entretanto, o uso de etomidato (0,3-0,4 mg/kg EV em bolus lentamente), mesmo em dose única, tem sido associado ao surgimento de disfunção de suprarrenal³⁹(B), ainda que de forma temporária⁴⁰(B). Trata-se, entretanto, de questão ainda controversa, pois outros estudos não confirmam esses achados⁴¹(B)⁴²(C).

A insuficiência de suprarrenal faz parte frequente do quadro de disfunção orgânica associada a sepse⁴³(B). Por essa razão, o desencadeamento ou agravamento da mesma pode complicar a evolução desses pacientes. O uso de etomidato foi correlacionado ao aparecimento de disfunção de suprarrenal nessa população, com implicações prognósticas^{44,45}(B). Além disso, análise de subgrupo dos recentes estudos com suplementação de corticosteróides em baixas doses para pacientes com choque mostraram aumento de mortalidade naqueles que haviam recebido dose única de etomidato. Em ambos os estudos houve aumento de mortalidade no subgrupo que recebeu placebo^{46,47}(A), e em um deles, mesmo os pacientes submetidos ao uso de etomidato e que receberam corticóides tiveram pior prognóstico⁴⁷(A).

Recomendação:

Com base nas atuais evidências disponíveis recomenda-se que o uso de etomidato seja evitado naqueles pacientes com sepse grave e choque séptico que estejam estáveis hemodinamicamente. Nesses pacientes, o risco associado ao uso de outros sedativos é menor. Já naqueles pacientes hipotensos, o etomidato pode ser utilizado.

REFERÊNCIAS

1. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
2. Arabi Y, Haddad S, Hawes R, Moore T, Pillay M, Naidu B, et al. Changing sedation practices in the intensive care unit--protocol implementation,multifaceted multidisciplinary approach and teamwork. *Middle East J Anesthesiol* 2007;19:429-47.
3. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, Rocker GM, Patrick WD, Hall RI. A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000;20:662-72.
4. Mascia MF, Koch M, Medicis JJ. Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med* 2000;28:2300-6.
5. Jakob SM, Lubszky S, Friolet R, Rothen HU, Kolarova A, Takala J. Sedation and weaning from mechanical ventilation: effects of process optimization outside a clinical trial. *J Crit Care* 2007;22:219-28.
6. Gupta V. Development and implementation of guidelines for management of sedation and agitation in critically ill patients. *Pharm Pract Manag Q* 1999;19:19-27.
7. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial. *Crit Care* 2005;9:R200-10.
8. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
9. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-8.
10. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, Shintani AK, Jackson JC, Foss J, et al. Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med* 2005;33:1199-205.
11. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, Doise JM, Cailliod R, Cunin N, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007;35:2031-6.
12. Bair N, Bobek MB, Hoffman-Hogg L, Mion LC, Slomka J, Arroliga AC. Introduction of sedative, analgesic, and neuromuscular blocking agent guidelines in a medical intensive care unit: physician and nurse adherence. *Crit Care Med* 2000;28:707-13.
13. Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med* 2008;36:427-33.

14. 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.
15. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:1272-6.
16. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1457-61.
17. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, Schweickert WD, Gehlbach BK, Zimmerman F, et al. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007;35:365-71.
18. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, 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.
19. Olson D, Lynn M, Thoyre SM, Graffagnino C. The limited reliability of the ramsay scale. *Neurocrit Care* 2007;7:227-31.
20. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-91.
21. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999;27:1325-9.
22. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski M, et al. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1271-5.
23. Weinert C, McFarland L. The state of intubated ICU patients: development of a two-dimensional sedation rating scale for critically ill adults. *Chest* 2004;126:1883-90.
24. Tonner PH, Wei C, Bein B, Weiler N, Paris A, Scholz J. Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 2005;33:580-4.
25. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003;99:9-17.
26. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999;27:1499-504.
27. Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, Sabharwal V, Gopakumaran B, Schubert A, et al. Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Crit Care Med* 2004;32:2403-6.

28. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, Vinayak A, Campbell-Bright S, Levitt J, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006;34:1326-32.
29. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A, et al. Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1012-8.
30. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabré L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993;103:557-64.
31. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, Robas-Gómez A, Cuenca-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997;25:33-40.
32. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sánchez-Izquierdo JA, Jareño A, Moreno JA, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996;24:932-9.
33. Ronan KP, Gallagher TJ, George B, Hamby B. Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995;23:286-93.
34. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, Byrne TK, Reeves ST. Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Crit Care Med* 1999;27:2454-8.
35. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, Ambros-Checa A, Cantalapiedra-Santiago JA, Altad-Lopez E. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg* 1998;86:1219-24.
36. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med* 1997;23:1258-63.
37. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, Sa Borges M, Peinado Rodriguez J, et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000;28:3612-9.
38. 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. *JAMA* 2007;298:2644-53.
39. Cotton BA, Guillaumondegui OD, Fleming SB, Carpenter RO, Patel SH, Morris JA Jr, et al. Increased risk of adrenal insufficiency following etomidate exposure in critically injured patients. *Arch Surg* 2008;143:62-7.
40. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:714-9.

41. Riché FC, Boutron CM, Valleur P, Berton C, Laisné MJ, Launay JM, et al. Adrenal response in patients with septic shock of abdominal origin: relationship to survival. *Intensive Care Med* 2007;33:1761-6.
42. Ray DC, McKeown DW. Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Crit Care* 2007;11:R56.
43. Jones D, Hayes M, Webb S, French C, Bellomo R. Relative adrenal insufficiency in etomidate-naïve patients with septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:599-605.
44. Mohammad Z, Afessa B, Finkielman JD. The incidence of relative adrenal insufficiency in patients with septic shock after the administration of etomidate. *Crit Care* 2006;10:R105.
45. Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, Briegel J, et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med* 2007;35:1012-8.
46. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
47. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358: 111-24.