

# Diretrizes de Prática Clínica para a Prevenção e Tratamento da Dor, Agitação/Sedação, Delirium, Imobilidade e Interrupção do Sono em Pacientes Adultos na UTI

John W. Devlin, PharmD, FCCM (Chair)<sup>1,2</sup>; Yoanna Skrobik, MD, FRCP (c), MSc, FCCM (Vice-Chair)<sup>3,4</sup>; Céline Gélinas, RN, PhD<sup>5</sup>; Dale M. Needham, MD, PhD<sup>6</sup>; Arjen J. C. Slooter, MD, PhD<sup>7</sup>; Pratik P. Pandharipande, MD, MSCI, FCCM<sup>8</sup>; Paula L. Watson, MD<sup>9</sup>; Gerald L. Weinhouse, MD<sup>10</sup>; Mark E. Nunnally, MD, FCCM<sup>11,12,13,14</sup>; Bram Rochweg, MD, MSc<sup>15,16</sup>; Michele C. Balas, RN, PhD, FCCM, FAAN<sup>17,18</sup>; Mark van den Boogaard, RN, PhD<sup>19</sup>; Karen J. Bosma, MD<sup>20,21</sup>; Nathaniel E. Brummel, MD, MSCI<sup>22,23</sup>; Gerald Chanques, MD, PhD<sup>24,25</sup>; Linda Denehy, PT, PhD<sup>26</sup>; Xavier Drouot, MD, PhD<sup>27,28</sup>; Gilles L. Fraser, PharmD, MCCM<sup>29</sup>; Jocelyn E. Harris, OT, PhD<sup>30</sup>; Aaron M. Joffe, DO, FCCM<sup>31</sup>; Michelle E. Kho, PT, PhD<sup>32</sup>; John P. Kress, MD<sup>32</sup>; Julie A. Lanphere, DO<sup>33</sup>; Sharon McKinley, RN, PhD<sup>34</sup>; Karin J. Neufeld, MD, MPH<sup>35</sup>; Margaret A. Pisani, MD, MPH<sup>36</sup>; Jean-Francois Payen, MD, PhD<sup>37</sup>; Brenda T. Pun, RN, DNP<sup>38</sup>; Kathleen A. Puntillo, RN, PhD, FCCM<sup>38</sup>; Richard R. Riker, MD, FCCM<sup>29</sup>; Bryce R. H. Robinson, MD, MS, FACS, FCCM<sup>39</sup>; Yahya Shehabi, MD, PhD, FCICM<sup>40</sup>; Paul M. Szumita, PharmD, FCCM<sup>41</sup>; Chris Winkelman, RN, PhD, FCCM<sup>42</sup>; John E. Centofanti, MD, MSc<sup>43</sup>; Carrie Price, MLS<sup>44</sup>; Sina Nikayin, MD<sup>45</sup>; Cheryl J. Misak, PhD<sup>46</sup>; Pamela D. Flood, MD<sup>47</sup>; Ken Kiedrowski, MA<sup>48</sup>; Waleed Alhazzani, MD, MSc (Methodology Chair)<sup>16,49</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Northeastern University, Boston, MA.

<sup>2</sup>Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Tufts Medical Center, Boston, MA.

<sup>3</sup>Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada.

<sup>4</sup>Regroupement de Soins Critiques Respiratoires, Réseau de Santé Respiratoire, Montreal, QC, Canada.

<sup>5</sup>Ingram School of Nursing, McGill University, Montreal, QC, Canada.

<sup>6</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.

<sup>7</sup>Department of Intensive Care Medicine, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

<sup>8</sup>Department of Anesthesiology, Division of Anesthesiology Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

<sup>9</sup>Division of Sleep Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

<sup>10</sup>Division of Pulmonary and Critical Care, Brigham and Women's Hospital and School of Medicine, Harvard University, Boston, MA.

<sup>11</sup>Division of Anesthesiology, Perioperative Care and Pain Medicine, New York University Langone Health, New York, NY.

<sup>12</sup>Division of Medicine, New York University Langone Health, New York, NY.

<sup>13</sup>Division of Neurology, New York University Langone Health, New York, NY.

<sup>14</sup>Division of Surgery, New York University Langone Health, New York, NY.

<sup>15</sup>Department of Medicine (Critical Care), McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

<sup>16</sup>Department of Health Research Methods, Impact and Evidence, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

<sup>17</sup>The Ohio State University, College of Nursing, Center of Excellence in Critical and Complex Care, Columbus, OH.

<sup>18</sup>The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, OH.

<sup>19</sup>Department of Intensive Care Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands.

<sup>20</sup>Division of Critical Care, London Health Sciences Centre, London, ON, Canada.

<sup>21</sup>Schulich School of Medicine & Dentistry, University of Western Ontario, London, ON, Canada.

<sup>22</sup>Center for Quality Aging, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

<sup>23</sup>Center for Health Services Research, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN

<sup>24</sup>Department of Anesthesia and Intensive Care, Montpellier University Saint Eloi Hospital, Montpellier, France.

<sup>25</sup>PhyMedExp, INSERM, CNRS, University of Montpellier, Montpellier, France.

<sup>26</sup>Melbourne School of Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia.

<sup>27</sup>Faculté de Médecine Pharmacie, University of Poitiers, Poitiers, France.

<sup>28</sup>Service de Neurophysiologie, CHU de Poitiers, Poitiers, France.

<sup>29</sup>Department of Critical Care, Maine Medical Center and School of Medicine, Tufts University, Portland, ME.

<sup>30</sup>School of Rehabilitation Science, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

<sup>31</sup>Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, WA.

<sup>32</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, IL.

<sup>33</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT.

<sup>34</sup>School of Nursing and Midwifery, Deakin University, Geelong, VIC, Australia.

Direito autoral © 2018 da Society of Critical Care Medicine e Wolters Kluwer Health, Inc.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299

<sup>35</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD.

<sup>36</sup>Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, School of Medicine, Yale University, New Haven, CT.

<sup>37</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.

<sup>38</sup>School of Nursing, University of California San Francisco, San Francisco, CA.

<sup>39</sup>Department of Surgery, University of Washington, Seattle, WA.

<sup>40</sup>Department of Critical Care and Perioperative Medicine, School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne, VIC, Australia.

<sup>41</sup>Department of Pharmacy, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.

<sup>42</sup>Frances Payne Bolton School of Nursing, Case Western Reserve University, Cleveland, OH.

<sup>43</sup>Department of Anesthesia and Critical Care, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

<sup>44</sup>Welch Medical Library, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.

<sup>45</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, New York Medical College, Valhalla, NY.

<sup>46</sup>Department of Philosophy, University of Toronto, Toronto, CA.

<sup>47</sup>Division of Anesthesiology, Stanford University Hospital, Palo Alto, CA.

<sup>48</sup>Patient and Family Advisory Committee, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD.

<sup>49</sup>Department of Medicine (Critical Care and Gastroenterology), McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

Essas diretrizes são endossadas pela Associação Americana de Enfermeiras de Cuidados Críticos, Colégio Americano de Médicos Torácicos, Colégio Americano de Farmácia Clínica, Sociedade Americana de Delirium, Colégio Australiano de Enfermeiros Críticos, Sociedade Crítica Canadense, Associação Oriental pela Cirurgia do Trauma, Associação Europeia de Delirium, Federação Europeia de Associações de Enfermagem em Cuidados Críticos, Sociedade de Cuidados Neurocríticos e Sociedade de Anestesiologistas de Cuidados Críticos.

Conteúdo digital suplementar está disponível para esse artigo. Citações diretas de URL aparecem no texto impresso e são fornecidas nas versões HTML e PDF deste artigo no site da revista (<http://journals.lww.com/ccmjjournal>).

Dr. Devlin recebeu financiamento de pesquisa do National Institute of Aging, National Heart, Lung and Blood Institute, e AstraZeneca Pharmaceuticals, ele está no Conselho de Redação da Critical Care Medicine, e ele é o presidente da American Society Delirium. A Dra. Skrobik participa da ATS e do American College of Chest Physicians (ACCP), e ela faz parte do conselho editorial de Intensive Care Medicine and Chest. Dr. Needham é um investigador principal em um estudo randomizado multicêntrico (R01HL132887) financiado pelo National Institutes of Health (NIH), avaliando nutrição e exercício físico na insuficiência respiratória aguda e, relacionado com este estudo, é atualmente beneficiário de uma bolsa de investigação irrestrita e doo produtos de aminoácidos da Baxter Healthcare e tem um empréstimo de equipamentos da Reck Medical Devices para dois dos locais de estudo participantes, externos à sua instituição. Dr. Sooter divulgou está envolvido no desenvolvimento de um monitor de Delirium baseado em eletroencefalograma, e que os (futuros) lucros de monitorização de Delirium baseado em eletroencefalograma serão usados para custear apenas a pesquisa científica futura. A instituição do Dr. Pandharipande recebeu financiamento da Hospira (fundo de pesquisa para comprar o medicamento em estudo

[dexmedetomidina] em colaboração com o estudo RO1, financiado pela NIH) e revelou que ele é presidente- passado da American Society Delirium. O Dr. Nunnally participa da Society of Critical Care Anesthesiologists, da International Anesthesia Research Society e da American Society of Anesthesiology (ASA). Dr. Rochweg participa como metodologista de diretrizes para outras organizações (isto é, American Thoracic Society [ATS] e Canadian Blood Service) Além da Society of Critical Care Medicine. Dr. Balas recebeu financiamento da Select Medical (investigador principal nos estudos de pesquisa Assess, Prevent, and Manage Pain, em ambos os estudos Spontaneous Awakening Trials and Spontaneous Breathing Trials, Choice of Analgesia and Sedation, Delirium: Assess, Prevent, and Manage, Early mobility and Exercise, e Family Engagement and Empowerment Bundle Adoption). Dra. Bosma recebeu financiamento da Canadian Institutes of Health Research (CIHR), onde ela é a investigadora principal e recebe uma bolsa de investigação da Covidien, como uma indústria parceria do CIHR, para um estudo investigando ventilação assistida proporcional versus ventilação com pressão de suporte para o desmame da assistência ventilatória ventilação mecânica. Dr. Brummel participa do ATS (Co-Presidente do Grupo de Trabalho de Envelhecimento e Geriatria) e ArjoHuntleigh (atividades do conselho consultivo). O Dr. Chanques participa de outras atividades de organização profissional de saúde. Dr. Denehy participa Australian Physiotherapy Association. Dr. Drouot participa da French Sleep Society e da French Institute for Sleep and Vigilance. O Sr. Joffe participa de comitês da ASA. O Dr. Kho recebeu fundos da Restorative Therapies (Baltimore, MD) (empréstimo de dois cicloergômetros supinos para pesquisas em andamento). O Dr. Kress recebeu financiamento de um programa de palestrantes de dexmedetomidina, participa da ATS e do ACCP, e serviu como testemunha especializada em negligência médica. Dr. McKinley participa na American Association of Critical-Care Nurses (AACN) (conselho editorial do American Journal of Critical Care) e da American Heart Association (conselho editorial do Journal of Nursing Cardiovascular). Dr. Neufeld participa da American Delirium Society (membro do conselho). A Dra. Pisani participa da ACCP (Presidente do Comitê de Programação Científica e do Comitê Diretivo da Rede de Saúde da Mulher). Dr. Payen recebeu financiamento da Baxter SA (distribuidor de dexmedetomidina na França), e tem recebido honorários da Baxter SA (apresentações orais de dexmedetomidina). A Sra. Pun participa como palestrante da AACN na Conferência Nacional. O Dr. Puntillo participa de outras organizações profissionais de saúde (por exemplo, AACN). Dr. Robinson participa da Easter Association for the Surgery of Trauma, American College of Surgeons, e American Association for the Surgery of Trauma. Dr. Shehabi recebeu financiamento de pesquisa irrestrita (fornecimento de medicamentos) da Pfizer (Hospira) e da Orion Pharma para um estudo multicêntrico multinacional em andamento. O Sr. Szumita participa de vários comitês da American Society of Health-System Pharmacists. A Sra. Price informou que é bibliotecária médica e trabalha na Johns Hopkins University, e é especialista no Cochrane Urology Review Group. O Dr. Flood participa do Comitê de Pesquisa em Anestesia e Perinatologia da Sociedade e do Comitê de Dor Crônica da ASA. Os demais autores relataram que não têm nenhum potencial conflito de interesse.

O *American College of Critical Care Medicine (ACCM)*, que valoriza os indivíduos por suas conquistas e contribuições para a medicina multidisciplinar em terapia intensiva, é o órgão consultivo da *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* que possui conhecimentos reconhecidos na prática de cuidados intensivos. O *College* desenvolveu diretrizes administrativas e parâmetros de prática clínica para o profissional de cuidados intensivos. Novas diretrizes e parâmetros de prática são continuamente desenvolvidos, e os atuais são sistematicamente revisados e atualizados.

Para informações sobre o artigo, e-mail: j.devlin@neu.edu

**Objetivo:** Atualizar e expandir as Diretrizes de Prática Clínica de 2013 para o Manejo da Dor, Agitação e Delirium em Pacientes Adultos na UTI.

**Desenho:** Trinta e dois especialistas internacionais, quatro metodologistas e quatro sobreviventes de doenças críticas se reuniram virtualmente pelo menos uma vez por mês. Todos os grupos setoriais se reuniram presencialmente nos congressos anuais da *Society of Critical Care Medicine*; conexões virtuais incluíam aqueles que não puderam comparecer. Uma política formal de conflito de interesses foi desenvolvida *a priori* e aplicada durante todo o processo. Teleconferências e discussões eletrônicas entre subgrupos e todo o painel fizeram parte do desenvolvimento das diretrizes. Uma revisão de conteúdo geral foi concluída presencialmente por todos os membros do painel em janeiro de 2017.

**Métodos:** Especialistas em conteúdo, metodologistas e sobreviventes de UTI foram representados em cada uma das cinco seções das diretrizes: Dor, Agitação / Sedação, Delirium, Imobilidade (mobilização / reabilitação) e sono (interrupção) – PADIS - *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU*. Cada seção desenvolveu sua População, Intervenção, Comparação e Resultado [PICO - Patient, Intervention, Comparison, and Outcome], e questões descritivas não-passíveis de ação, baseadas na relevância clínica percebida. O grupo de diretrizes, então, realizou a votação da sua classificação e os pacientes priorizaram sua importância. Para cada pergunta de População, Intervenção, Comparação e Resultado, as seções pesquisaram as melhores evidências disponíveis, para determinar sua qualidade e formularam recomendações como declarações de prática “fortes”, “condicionais” ou “boas” com base nos princípios do grupo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Além disso, as lacunas de evidência e as ressalvas clínicas foram explicitamente identificadas.

**Resultados:** O painel Dor, Agitação / Sedação, Delirium, Imobilidade (mobilização / reabilitação) e Sono (interrupção) emitiu 37 recomendações (três fortes e 34 condicionais),

duas declarações de boas práticas e 32 declarações não classificadas, não-passíveis de ação. Três questões da lista de perguntas prioritárias centradas no paciente permaneceram sem recomendação.

**Conclusões:** Encontramos uma concordância substancial entre uma grande coorte interdisciplinar de especialistas internacionais em relação às evidências que apoiam as recomendações e as lacunas remanescentes na literatura na avaliação, prevenção e tratamento da Dor, Agitação / Sedação, Delirium, Imobilidade (mobilização / reabilitação) e Sono (interrupção) em adultos criticamente doentes. Destacar essas evidências e as necessidades de pesquisa irão melhorar a gestão da Dor, Agitação / Sedação, Delirium, Imobilidade (mobilização / reabilitação) e Sono (interrupção) e fornecerão a base para melhores resultados e ciência nesta população vulnerável. (Crit Care Med 2018; 46: e825-e873)

**Palavras-chave:** delirium; diretrizes; imobilidade; tratamento intensivo; mobilização; dor; sedação; sono

Diretrizes de prática clínica são publicadas, muitas vezes, por sociedades profissionais, porque fornecem uma análise atual e transparente de pesquisas relevantes com o objetivo de orientar a prática clínica. A diretriz 2018 sobre Dor, Agitação / Sedação, Delirium, Imobilidade (reabilitação / mobilização) e Sono (interrupção) (PADIS) baseia-se nessa missão, atualizando as diretrizes de Dor, Agitação e Delírio (PAD) de 2013 (1); acrescentando dois tópicos de atenção clínica inextricavelmente relacionados - reabilitação / mobilização e sono; incluindo pacientes como colaboradores e coautores; e convidando um painel internacional de especialistas de países de alta renda como um passo inicial para incorporar práticas e conhecimentos mais diversificados da comunidade global de cuidados intensivos.

Os leitores encontrarão a fundamentação para 37 recomendações (derivadas de questões acionáveis de Pacientes, Intervenção, Comparação e Resultado [PICO - Patient, Intervention, Comparison, and Outcome]); duas declarações de boas práticas Não-Classificadas (derivadas de questões PICO acionáveis onde é inequívoco, os benefícios da intervenção superam os riscos, mas não existem evidências diretas para apoiar a intervenção); e 32 Declarações Não-Classificadas (derivadas de questões não-acionáveis, descritivas) entre as cinco seções da diretriz. As figuras e tabelas suplementares de conteúdo digital vinculadas a essa diretriz fornecem informações sobre como as perguntas foram estabelecidas, perfis das evidências, tabelas de evidências para decisões usadas para desenvolver recomendações e resultados de votação. As lacunas de evidência e futuras direções de pesquisa são destacadas em cada seção. As cinco seções desta diretriz estão inter-relacionadas e, portanto, a diretriz deve ser considerada em sua totalidade e não como recomendações distintas.

A tradução do conhecimento e a eficácia da implementação são um passo importante para o nosso documento de orientação e trabalham para promover avanços na prática clínica relacionada à avaliação, prevenção e tratamento do PADIS. Um artigo de implementação e integração de diretrizes da PADIS criado separadamente para facilitar isto está disponível (2). Muitos desafios caracterizam o desenvolvimento de programas eficazes de educação e melhoria da qualidade relacionados ao PADIS. Embora alguns não tenham alcançado os resultados esperados (3, 4), muitos esforços de melhoria da qualidade nesse campo foram bem-sucedidos (5–10).

## MÉTODOS

O painel seguiu a metodologia do grupo de trabalho de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Classificação de Recomendações (GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para o desenvolvimento de diretrizes de prática clínica. Os diretores das diretrizes, com a contribuição da equipe de metodologia, criaram um protocolo antes de começar a trabalhar na diretriz. Diretores, chefes de grupo e membros do painel, com informações de sobreviventes da UTI (11), selecionaram tópicos importantes para os pacientes e para os médicos praticantes. Uma lista de perguntas foi desenvolvida para cada tópico, e perguntas e resultados foram priorizados na pesquisa eletrônica seguindo os princípios do GRADE (12).

Uma vez finalizada a lista de perguntas, um bibliotecário de uma Universidade conduziu uma revisão bibliográfica de cinco bases de dados eletrônicas de 1990 a outubro de 2015, com base em tópicos prioritários revisados pelos membros e revisados por sobreviventes de doenças críticas. O bibliotecário finalizou a seleção dos termos relevantes de busca com os grupos e extraiu os trabalhos da literatura baseados nestes tópicos considerados prioritários. Estas publicações foram então avaliadas por seu rigor metodológico que determinou a mais alta qualidade de evidência disponível por resultado e por questão de acordo com a orientação GRADE. Avaliações de evidências foram realizadas determinando sua relevância para cada questão; membros com conflito de interesse financeiro e intelectual não reviram questões relacionadas a seus conflitos. A triagem de texto completo foi realizada em duplicata. Cada grupo usou a estrutura GRADE de evidência-para-decisão para formular as recomendações preliminares (12). Além disso, os comentários de todos os cinco grupos sobre as recomendações globais e a literatura fornecida para dar apoio a estas recomendações foram revistas pelos diretores e vice-diretores após a votação das recomendações e buscou-se conflito potencial e percebido.

Posteriormente, as recomendações foram discutidas pessoalmente entre os participantes do painel completo. Então, apenas membros que eram livres de conflitos de interesse abertos ou potenciais votaram eletronicamente

para cada recomendação. Definimos consenso como maior que 80% de concordância com taxa de resposta maior que 70%. Os sobreviventes da UTI participaram de todas as etapas do desenvolvimento da diretriz, o que forneceu uma perspectiva única para essa diretriz. Usamos os critérios GRADE para formular boas práticas quando apropriado (11). Para questões descritivas, não-passíveis de ação, as evidências foram resumidas e as Declarações Não-Classificadas foram fornecidas. Uma descrição completa dos métodos é encontrada no **Apêndice Suplementar 1** (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/D759>). Uma descrição detalhada das inovações metodológicas que caracterizam essas diretrizes foi publicada separadamente (13).

## DOR

O manejo da dor é complexo porque os padrões de dor são altamente individuais (por exemplo, agudo, crônico e agudo sobre crônico), surgem de diferentes fontes (por exemplo, somática, visceral e neuropática), e os pacientes têm percepções subjetivas e tolerabilidade extremamente variável. Uma abordagem consistente para a avaliação e manejo da dor é primordial, considerando as características únicas de adultos gravemente doentes que incluem comunicação prejudicada, estado mental alterado, ventilação mecânica, procedimentos e uso de dispositivos invasivos, interrupção do sono e estado de mobilidade / imobilidade (14).

Adultos gravemente doentes experimentam dor moderada a intensa em repouso (15) e durante os procedimentos de atendimento padrão (16). A dor é definida como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano” (17). A dor deve ser considerada “o que quer que” a pessoa que a experimente diz, existindo “sempre” que a pessoa diz que a vivenciou (18). Embora a medida padrão de referência da dor seja o autorrelato de um paciente, a incapacidade de se comunicar claramente não exclui a experiência de dor do paciente ou a necessidade de tratamento adequado da dor (19). Felizmente, as escalas comportamentais de dor validadas fornecem medidas alternativas para a avaliação da dor em pacientes incapazes de auto relatar sua dor. A dor grave afeta negativamente o estado do paciente (por exemplo, instabilidade cardíaca, comprometimento respiratório, imunossupressão) em adultos criticamente doentes; a implementação de protocolos de controle da dor padronizados e orientados pela avaliação melhora os resultados da UTI e a prática clínica (5, 20). A dosagem analgésica cuidadosamente titulada é importante quando se equilibram os benefícios versus os riscos potenciais da exposição aos opióides (21–25). Nesta seção das Diretrizes abordamos três questões acionáveis e duas questões descritivas relacionadas à experiência de dor em adultos criticamente doentes (ver lista de tópicos priorizados na **Tabela Suplementar 1** [Supplemental Digital Content 2,

<http://links.lww.com/CCM/D760>] e resultados da votação na **Tabela Suplementar 2** [Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/CCM/D761>]). Os resumos de evidências e as tabelas de evidências para decisão usadas para desenvolver recomendações para o grupo de dor estão disponíveis na **Tabela Suplementar 3** (Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/CCM/D762>), e os gráficos em floresta (*forest plots*) para todas as meta-análises estão disponíveis na **Figura Suplementar 1** (Supplemental Digital Content 5, <http://links.lww.com/CCM/D763>).

### Fatores de risco

*Pergunta:* Quais fatores influenciam a dor em adultos criticamente doentes tanto durante o repouso quanto durante os procedimentos?

*Declarações Não-Classificadas:* A dor em repouso é influenciada por fatores psicológicos (por exemplo, ansiedade e depressão) e demográficos (por exemplo, idade jovem, uma ou mais comorbidades e história de cirurgia).

A dor durante um procedimento é influenciada pela intensidade da dor pré-procedimento, pelo tipo de procedimento, pelos diagnósticos cirúrgicos ou de trauma subjacentes e pelos fatores demográficos (idade mais jovem, sexo feminino e etnia não branca).

*Fundamentação:* A dor é comum em adultos criticamente doentes em repouso e durante procedimentos incluindo atividades regulares (por exemplo, mobilização) e procedimentos simples (por exemplo, inserção de cateter arterial). As diretrizes prévias documentam a incidência, a frequência, a gravidade e o impacto da dor (1): 1) pacientes adultos de UTIs clínicas, cirúrgicas e de trauma têm rotineiramente experiências de dor, tanto em repouso quanto durante o atendimento padrão na UTI; 2) a dor relacionada a procedimentos é comum em pacientes adultos na UTI; e 3) a dor em pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca é comum e tratada inadequadamente; as mulheres sentem mais dor que os homens. A nova questão descritiva desta diretriz se concentra em estudos observacionais que identificaram fatores associados à dor em pacientes de UTI em repouso e durante os procedimentos.

**Durante o repouso.** Cinco estudos (avaliando de 74 a 5.176 pacientes cada) descrevem fatores associados à dor em populações de UTI clínica, cirúrgica e de trauma (26–30). O tempo entre o reconhecimento da dor e o início da analgesia, a dor sendo pior do que o esperado pelo paciente e o tempo de permanência na UTI, são preditores significativos de maior intensidade de dor autorrelatada (26). A quantidade de analgésico administrado após cirurgia cardíaca e abdominal na UTI é um preditor significativo de intensidade de dor tardia, emoção da dor (isto é, experiência emocional) e sensação de dor (isto é, qualidade da dor relacionada à dimensão sensorial da experiência de dor) (27). Entre 301 pacientes sob ventilação mecânica, a idade mais jovem e cirurgia prévia previam maior dor em repouso (28).

Após cirurgia cardíaca, os pacientes com ansiedade ou depressão pré-operatória apresentam um nível mais alto de intensidade de dor autorrelatada (29). Uma grande coorte de 5.176 adultos internados em UTIs clínicas relatou os seguintes preditores basais de maior intensidade de dor autorreferida durante a internação na UTI: idade mais jovem; necessidade de apoio para realizar atividades de vida diária; número de comorbidades, como doenças cardíacas e pulmonares; depressão; ansiedade; e uma expectativa de uma futura má qualidade de vida (30). Os médicos devem fazer um esforço para obter informações de todas as fontes relevantes, incluindo familiares e outros cuidadores, sobre o histórico de doenças pré-UTI de seus pacientes para melhor considerar esses fatores em planos para melhorar o conforto do paciente.

**Durante os procedimentos.** Um total de 12 estudos (avaliando de 30 a 5.957 pacientes cada) avaliaram o nível de dor, principalmente por meio de autorrelatos de pacientes, durante 12 procedimentos diferentes em várias populações de UTI (isto é, clínica, cirúrgica, cardiovascular, trauma e neurológica) (27, 28, 31–37). Os procedimentos a seguir estão associados ao maior aumento da intensidade da dor: inserção de cateter arterial, remoção de dreno torácico (RDT), remoção de dreno da ferida (16), mobilização (32) e reposicionamento e aspiração traqueal (37). (Uma lista completa de procedimentos dolorosos pode ser encontrada na **Tabela Suplementar 4** [Supplemental Digital Content 6, <http://links.lww.com/CCM/D764>].) Pacientes com história ou diagnóstico de cirurgia e trauma tiveram pior dor em procedimentos (32), assim como os pacientes mais jovens (37), femininos (33) e não brancos (34, 37); entretanto, em um relato avaliando seis procedimentos (35), não foi encontrada associação entre a intensidade da dor do procedimento e a idade, exceto durante o tratamento de ferida e a aspiração traqueal.

O uso de opióides antes ou durante um procedimento foi considerado um fator de risco para maior dor em procedimentos em um grande estudo multinacional recente (16), mas não em um estudo menor e mais antigo limitado a pacientes cirúrgicos em UTI (27). Essa divergência pode ser devida ao foco na dose, e não na eficácia da terapia com opióides, às administrações de opióides incorretas (em relação ao tempo do procedimento) e à inclusão de pacientes com exposição prévia a opióides. Tais achados enfatizam a importância da avaliação da dor pré-procedimento e analgesia preemptiva, quando apropriado, para procedimentos conhecidos por causar dor. De fato, a dor intensa em procedimentos está associada a eventos adversos graves (por exemplo, taquicardia, bradicardia, hipertensão, hipotensão, dessaturação, bradipneia e desconforto ventilatório) (21), que podem ser evitados com avaliação adequada da dor e analgesia preemptiva.

*Lacunas de evidências:* Pesquisas futuras devem incluir o seguinte: 1) uma exploração do efeito de variáveis

sociodemográficas, como idade, gênero e etnia, que podem afetar a dor e a resposta à intervenção farmacológica; 2) identificação de fatores farmacocinéticos, farmacogenômicos e de gênero que influenciam as respostas analgésicas; 3) uma determinação de quais comportamentos relacionados à dor preveem a dor autorreferida; 4) o desenvolvimento e estudo de medidas objetivas (por exemplo, resposta de dilatação do reflexo pupilar) para determinar a dor antes e durante um procedimento planejado em pacientes incapazes de autorrelatar a dor; 5) identificação de biomarcadores associados à dor; 6) realização de ensaios clínicos de intervenções de controle da dor durante procedimentos; e 7) investigação da relação entre a eficácia dos opióides, a tolerância aos opióides, a hiperalgesia relacionada aos opióides e a dor durante o procedimento (38).

### Avaliação

*Pergunta:* Quais são os métodos de avaliação da dor mais confiáveis e válidos para usar em adultos criticamente doentes?

#### Escalas autorrelatadas

*Declarações Não-Classificadas:* O autorrelato de dor de um paciente é o padrão de referência para avaliação da dor em pacientes que podem se comunicar de forma confiável.

Entre adultos gravemente doentes que são capazes de autorrelatar a dor, a Escala Numérica da Dor de 0 a 10 (END ou *NRS - Numeric Rating Scale*) administrada verbalmente ou visualmente é uma escala de dor válida e viável.

*Fundamentação:* Quatro estudos serviram para responder à questão acima (39-42). Um estudo avaliou 111 pacientes de UTIs clínico/cirúrgicas para dor de forma randomizada usando cinco diferentes escalas de autorrelato: 1) Escala Visual Analógica Horizontal 0 a 10 cm (EVA-H ou *VAS-H - Visual Analog Scale Horizontal*); 2) Escala Visual Analógica Vertical 0–10 cm (EVA ou *VAS - Visual Analog Scale Vertical*); 3) Escala Descritiva Verbal (EDV ou *VDS - Verbal Descriptor Scale*): sem dor, dor leve, dor moderada, dor intensa e dor extrema; 4) Escala Numérica da Dor Oral 0 a 10 (END-O ou *NRS-O - Numeric Rating Scale - Oral*); e 5) Escala Numérica da Dor Visual 0–10 (END-V ou *NRS-V*) em formato horizontal (39). A END-V teve a maior taxa de sucesso (isto é, resposta obtida) (91%); a EVA-H o menor (66%). A taxa de sucesso da END-V foi significativamente maior que a EDV e a EVA (ambas  $p < 0,001$ ) e a END-O ( $p < 0,05$ ). Também a END-V tinha a melhor sensibilidade, valor preditivo negativo e precisão; dada a sua facilidade de uso, foi a preferida pelos pacientes da UTI.

A Escala Facial de Dor (EFD ou *FPT - Faces Pain Thermometer*) de 0 a 10 (formato vertical de 4,25 x 14 cm), validada em 105 pacientes de UTI em pós-operatório de cirurgia cardíaca, revelou maiores escores de EFD durante

mobilização e boa correlação com a escala EDV para dor que sustenta sua validade de construção (43). Os pacientes avaliaram os rostos e números na EFD de forma favorável e quase todos os classificaram como fáceis de usar e úteis na identificação da intensidade da dor. Quando comparada com a END – Escala Numérica de Dor (ou *NRS*) de 0–10, a escala de FACES de Wong-Baker resultou em escores de dor mais elevados, sugerindo que as escalas de dor desenvolvidas para crianças devem ser avaliadas com cautela antes de serem usadas em adultos (41). Finalmente, em outro estudo (42), pacientes de UTI de cirurgia cardiovascular afirmaram que a escala END 0–10 ou Escala Verbal da Dor (EVD ou *VRS*) de seis descritores é melhor para avaliar sua dor do que a EAV 0–100; eles preferem ter sua dor avaliada com o EVD (*versus* END 0 a 10). Em resumo, a END 0 a 10 em um formato visual é a melhor escala de dor autorreferida para uso em adultos criticamente doentes. Uma escala de dor descritiva, como a EVD, deve ser considerada para pacientes de UTI incapazes de usar uma escala numericamente formatada, como a END 0 a 10.

#### Ferramentas de Avaliação Comportamental

*Declaração Não-Classificada:* Entre adultos doentes incapazes de autorrelatar a dor e nos quais os comportamentos são observáveis, a Escala de Dor Comportamental em pacientes entubados (EDC ou *BPS - Behavioral Pain Scale*) e não intubados (EDC-NI ou *BPS-NI*) e a Ferramenta de Observação da Dor em Cuidado Crítico (FODCC ou *CPOT - Critical-Care Pain Observation Tool*) demonstram maior validade e confiabilidade para o monitoramento da dor.

*Fundamentação:* Atualizamos esta análise psicométrica das ferramentas de avaliação comportamental da dor, que foi iniciada nas diretrizes de 2013 (1) e numa revisão sistemática (44). Cinquenta e três artigos se referiam ao desenvolvimento, validação e implementação de 12 escalas de dor para uso em adultos criticamente doentes, incapazes de autorrelatar a dor. Quatro escalas de dor adicionais foram incluídas: a Escala FACES (45), o Sistema de Codificação de Ação Facial (46), a Dor na Demência Avançada (DDA ou *PAINAD - Pain In Advanced Dementia*) (47) e a Ferramenta de Avaliação de Dor Comportamental (FADC ou *BPAT Behavior Pain Assessment Tool*) (48). Nessa análise, consideramos uma escala de dor com um escore de qualidade psicométrica de 15 a 20 como tendo propriedades psicométricas muito boas; uma pontuação de 12-14,9 boas propriedades psicométricas; 10–11,9 algumas propriedades psicométricas aceitáveis; e 0-9,9 muito poucas propriedades psicométricas relatadas e / ou resultados inaceitáveis (1, 49). Uma lista de estudos (por escala de dor) publicada desde 2013 está incluída na **Tabela Suplementar 5** (Supplemental Digital Content 7, <http://links.lww.com/CCM/D765>), e as pontuações psicométricas e a qualidade da evidência que apoiam cada escala de dor são descritas na **Tabela Suplementar 6**

A escala *CPOT - Critical-Care Pain Observation Tool* (Ferramenta de Observação da Dor Crítica) e a escala *BPS - Behavioral Pain Scale* (Escala de Dor Comportamental) permanecem como as escalas mais robustas para avaliar a dor em adultos criticamente doentes, incapazes de autorrelatarem. Cada uma tem propriedades psicométricas muito boas com escores de 16,7 e 15,1, respectivamente. A escala *BPS-NI* (Escala de Dor Comportamental em pacientes não intubados) obteve um escore ponderado psicométrico de 14,8. Embora tanto a escala BPS quanto a CPOT tenham sido validadas em grandes amostras de UTIs clínicas, cirúrgicas e de trauma (50–54), estudos envolvendo pacientes com lesão cerebral usando a escala BPS (50, 51) e CPOT (52–54) são pequenos. Na população com lesão cerebral, embora a validade de construção de ambas as escalas seja apoiada com escores mais altos durante procedimentos dolorosos (vs procedimentos de repouso e não dolorosos), os pacientes expressaram predominantemente comportamentos relacionados à dor que estavam relacionados ao nível de consciência; a careta e a rigidez muscular foram observadas com menor frequência (50, 52-54). Um estudo adicional (51), embora não avaliando a validade, encontrou que BPS e BPS-NI eram viáveis e confiáveis para uso na população com lesão cerebral. É importante observar que as escalas de dor comportamental (BPS) foram validadas nos seguintes idiomas (além do francês ou inglês): CPOT - mandarim (55), coreano (56), espanhol (57) e sueco (58); BPS e BPS-NI - mandarim (59).

A escala *BPAT – Behavioral Pain Assessment Tool* (Ferramenta de Avaliação de Dor Comportamental), a primeira ferramenta de avaliação de dor comportamental a ser validada internacionalmente, obteve uma pontuação psicométrica ponderada de 10,6 quando testada em sua versão original em inglês e 12 outras línguas entre 3.851 adultos criticamente enfermos de 28 países (48). Isso é menos do que o relatado para o BPS ou o CPOT, porque a viabilidade e o impacto de seu uso, uma vez implementados na prática clínica, ainda precisam ser investigados. No momento em que esta pesquisa de implementação estiver completa, ela poderá ser usada em países / idiomas onde nem o BPS nem o CPOT foram validados (48). Cada uma das outras escalas consideradas (isto é, a de Face, Pernas, Atividade, Choro, Consolabilidade; a Ferramenta de Avaliação de Dor Não-verbal; a PAIN; a BOT; a FACES; a Escala de Componentes de Medo-Evituação; e o PAINAD) tiveram baixos escores ponderados psicométricos (<10).

### **Relato de acompanhantes**

*Declaração Não-Classificada:* Quando apropriado, e quando o paciente não puder fazer o autorrelato, a família pode estar envolvida no processo de avaliação da dor do seu ente querido.

*Fundamentação:* A intensidade e a angústia de 10 sintomas diferentes do paciente, incluindo a dor, foram avaliadas independentemente por pacientes de UTI, enfermeiros, médicos e familiares (60). Tanto para a intensidade da dor quanto para o desconforto doloroso, os relatos de familiares foram encontrados mais próximos dos autorrelatos dos pacientes na UTI do que os relatos dos enfermeiros e médicos dos pacientes. No entanto, a concordância entre familiares e pacientes foi apenas moderada. Um segundo estudo comparou a percepção da dor pela enfermeira e o paciente da UTI em nove procedimentos, utilizando uma escala de 10 pontos. Embora os escores de dor do paciente e enfermeiro para inserção de sonda nasogástrica e aspiração traqueal fossem semelhantes, eles foram significativamente maiores entre enfermeiros (*versus* pacientes) para mudança de posição, injeção subcutânea, teste de glicemia e medidas de pressão arterial (PA) (61). Nenhuma medida estatística de concordância entre os escores de enfermagem e dos pacientes da UTI foi relatada. Finalmente, em comparação com os autorrelatos dos pacientes gravemente doentes, os acompanhantes identificaram corretamente a presença da dor em 74% do tempo e a intensidade da dor em 53% das vezes, com uma tendência a superestimar a intensidade da dor (62). Há famílias que podem não querer se envolver na avaliação da dor ou situações em que o envolvimento da família na avaliação da dor não é apropriado. O envolvimento da família na avaliação da dor não deve substituir o papel e o comprometimento de uma equipe de UTI com a avaliação sistemática da dor e a analgesia ideal.

### **Medidas Fisiológicas**

*Declaração Não-Classificada:* Sinais vitais (SV) (isto é, frequência cardíaca [FC], pressão arterial [PA], frequência respiratória [FR], saturação de oxigênio [SpO<sub>2</sub>] e CO<sub>2</sub> expiratório final) não são indicadores válidos para dor em adultos gravemente doentes e só devem ser usados como pistas para iniciar uma avaliação adicional usando métodos apropriados e validados, como o autorrelato de dor do paciente (sempre que possível) ou uma escala comportamental (isto é, BPS, BPS-NI, CPOT).

*Fundamentação:* As diretrizes de 2013 afirmam que os sinais vitais (SV) não devem ser usados isoladamente para avaliar a dor em adultos criticamente doentes (1). Quatorze estudos (quatro novos desde as diretrizes de 2013) (n = 30-755 pacientes) avaliaram a validade do uso de SV para avaliação da dor em várias populações de UTI e relataram resultados inconsistentes (31, 34, 37, 63-73). Em 11 de 14 estudos, a FC e / ou PA aumentaram quando os pacientes da UTI foram expostos a um procedimento nociceptivo (por exemplo, aspiração endotraqueal / traqueal) em comparação tanto com repouso quanto com um procedimento não nociceptivo (por exemplo, insuflação do balonete, cuidados com os olhos) (34, 37, 63-71). No entanto, esses aumentos de FC e PA (<20% em todos os estudos)

não foram considerados clinicamente significativos pelos autores. Além disso, verificou-se que os SV aumentavam durante os procedimentos nociceptivos e não nociceptivos, sugerindo a falta de validade desses indicadores (68, 70, 72-74). Em alguns estudos, a FR aumentou e / ou o CO<sub>2</sub> expirado diminuiu durante um procedimento doloroso (64, 65, 68), enquanto SpO<sub>2</sub> diminuiu (65, 69). Com exceção das associações encontradas entre esses SVs (FC, FR e SpO<sub>2</sub>) e a dor descrita pelos próprios pacientes de UTI de cirurgia cardíaca (64) e por adultos criticamente doentes com traumatismo cranioencefálico (TCE) (74), uma associação entre alterações de SV e dor autorreferida pelos pacientes não foram observadas (65, 67, 68, 70). Em um projeto de melhoria da qualidade (19), mudanças nos SV (por exemplo, taquicardia, bradicardia, hipertensão, hipotensão, dessaturação e bradipneia) durante os cuidados de enfermagem (banho, massagem, troca de lençóis, reposicionamento) foram consideradas como eventos adversos graves relacionadas à dor. Embora as alterações dos SV possam ser consideradas eventos adversos relacionados à dor, elas não devem ser usadas para avaliação da dor em adultos criticamente doentes.

*Lacunas de evidências:* Ao avaliar as escalas de intensidade da dor autorreferidas, é necessária uma pesquisa adicional que compare as escalas de dor *FACES* com outras escalas de classificação (por exemplo, END, EVD e EVA) em populações heterogêneas de UTI. Os membros da família que atuam como substitutos usando ferramentas de avaliação de dor comportamental (por exemplo, BPS / BPS-NI e CPOT) para pacientes internados em UTIs incapazes de autorrelato devem ser explorados. Escalas comportamentais são as medidas alternativas a serem usadas quando o paciente não consegue autorrelatar (75). Revisões de escala poderiam aumentar a validade de seu uso em pacientes internados em UTI com lesão cerebral e outros pacientes neurologicamente graves (como aqueles com doenças neuromusculares); pesquisas sobre a aplicação da escala BPAT na prática da UTI são encorajadas. No entanto, existem situações para as quais escalas comportamentais são impossíveis de usar (por exemplo, pacientes que não respondem, com uma Escala de Agitação-Sedação de Richmond [RASS]  $\leq -4$ ). Em tais situações, não há métodos alternativos disponíveis para os médicos da UTI. Outra tecnologia que pode ser útil no processo de avaliação da dor na UTI deve ser explorada. A tecnologia que mede a variabilidade da FR (por exemplo, o Índice de Analgesia e Nociceção) (76, 77) ou que incorpora simultaneamente parâmetros fisiológicos diferentes (por exemplo, Índice de Nível de Nociceção) (78) pode ser relevante. A avaliação da dilatação do reflexo pupilar usando video-pupílometria mostrou resultados promissores na avaliação da dor em adultos criticamente doentes (79-81), mas pesquisas futuras são necessárias para investigar os benefícios, danos e viabilidade de implementação na UTI.

## Adjuvantes Farmacológicos à Terapia Opióides

Os opióides continuam a ser um dos pilares para o controle da dor na maioria das situações em UTI. No entanto, seus efeitos colaterais preocupam os clínicos devido a importantes preocupações de segurança, como sedação, delírio, depressão respiratória, íleo e imunossupressão, podem prolongar o tempo de internação na UTI e piorar os resultados pós-UTI dos pacientes. Uma abordagem de “analgesia multimodal” tem sido usada no cenário perioperatório para reduzir o uso de opióides e otimizar a analgesia e a reabilitação pós-operatória (82). Analgésicos não opióides como acetaminofeno, nefopam, cetamina, lidocaína, agentes neuropáticos e anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) foram avaliados em adultos gravemente doentes com o objetivo de poupar o uso de opióides e melhorar a eficácia analgésica. Além dos opióides, essas alternativas de analgésicos não opióides podem ser combinadas com anestésicos regionais e intervenções não farmacológicas conhecidas por reduzir a dor (ver abaixo). A dose, a duração e a eficácia farmacológica precisam ser avaliadas quando as estratégias multimodais estão sendo avaliadas.

### Acetaminofeno

*Pergunta:* O paracetamol deve ser usado como adjuvante de um opióide (*versus* um opióide sozinho) para o tratamento da dor em adultos gravemente doentes?

*Recomendação:* Sugerimos o uso de paracetamol como adjuvante de um opióide para diminuir a intensidade da dor e o consumo de opióides para o manejo da dor em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, qualidade de evidência muito baixa).

*Fundamentação:* Dois ensaios clínicos controlados e randomizados, de centros únicos, pareados em grupos, avaliaram acetaminofeno IV 1 g cada 6 horas (q6h) versus placebo de forma duplo-cega em 113 pacientes de cirurgia cardíaca (83) e em um desenho aberto em 40 pacientes cirúrgicos pós-abdominais na UTI (84). Após 24 horas, a análise conjunta destes dois ensaios revelou uma diminuição na intensidade da dor em repouso medida pelo VAS-H (diferença média [MD], -0,5 pontos; IC 95%, -0,7 a -0,2; qualidade moderada) e em consumo de opióides (MD, -4,5 mg [equivalentes de morfina]; IC 95%, -6,6 a -2,5; qualidade moderada) nos grupos acetaminofeno. No estudo que demonstrou a maior redução no consumo de opióides (84), o tempo até a extubação, a sedação e a taxa de náusea foram todos significativamente melhorados no grupo acetaminofeno. O risco de hipotensão associada ao acetaminofeno IV (diminuição da pressão arterial média > 15 mmHg pode ocorrer em até 50% dos pacientes) pode impedir seu uso em alguns pacientes (85). Diante desses achados, os membros do painel sugerem o uso de acetaminofeno (IV, oral ou retal) para diminuir a intensidade da dor e o consumo de opióides no tratamento da dor em pacientes críticos, particularmente em pacientes com maior risco de

preocupações de segurança associadas a opióides (por exemplo, pacientes críticos em recuperação de cirurgia abdominal e risco de íleo ou náusea e vômito). Embora o acetaminofeno IV tenha sido a intervenção avaliada nos dois estudos relevantes, o painel sentiu que esta recomendação condicional poderia ser generalizada para todas as vias de administração de acetaminofeno. Apesar de não ter sido estudado em doentes críticos, a absorção (isto é, a biodisponibilidade) do acetaminofeno administrado pela via oral ou retal pode ser reduzida em alguns subgrupos criticamente doentes (por exemplo, aqueles que requerem suporte vasopressor). A via de administração IV pode ser preferível nessas situações, equilibrada com o risco de hipotensão descrito com a administração de acetaminofeno IV (mas não enteral). O custo de aquisição e a disponibilidade do acetaminofeno IV variam amplamente entre os países e provavelmente influenciarão a decisão de usar essa formulação específica de acetaminofeno em adultos criticamente doentes.

### **Nefopam**

*Pergunta:* O nefopam deve ser utilizado como adjuvante ou como substituto de um opióide (*versus* um opióide isolado) para o tratamento da dor em adultos criticamente doentes?

*Recomendação:* Sugerimos o uso de nefopam (se possível) como adjuvante ou substituto de um opióide para reduzir o uso de opióides e suas preocupações com segurança para o manejo da dor em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, muito pouca qualidade de evidência).

*Fundamentação:* O nefopam é um analgésico não opiáceo que exerce seu efeito inibindo a recaptura de dopamina, noradrenalina e serotonina nos espaços espinal e supraespinal. Uma dose de 20 mg tem um efeito analgésico comparável a 6 mg de morfina IV (86). Ao contrário de AINEs não seletivos para ciclooxigenase (COX)-1 (por exemplo, cetorolaco), o nefopam não tem efeitos prejudiciais na hemostasia, na mucosa gástrica ou na função renal; ao contrário do paracetamol, não tem efeitos prejudiciais sobre a função hepática e, ao contrário dos opióides, não tem efeitos prejudiciais na vigilância, no controle ventilatório e na motilidade intestinal. No entanto, o uso do nefopam pode estar associado a taquicardia, glaucoma, convulsões e delirium. Apesar disto, o nefopam pode ser uma alternativa segura e eficaz ou analgésico adjuvante para pacientes de UTI. Embora não esteja disponível nos Estados Unidos e no Canadá, o nefopam é um medicamento de baixo custo que é usado em quase 30 países. Por exemplo, após acetaminofeno, é a segunda medicação não-opióide mais usada em pacientes em UTI sob ventilação mecânica na França (87).

Um ECR – Estudo Controlado Randomizado (RCT - Randomized Controlled Trial) de três braços e não

inferioridade testou o efeito do nefopam, fentanil e combinação de nefopam + meia dose de fentanil, administrados por um dispositivo de analgesia controlada pelo paciente (PCA – Patient-Controlled Analgesia), em 276 pacientes de cirurgia cardíaca eletiva em uma UTI (88). A intensidade da dor autorreferida pelos pacientes não foi significativamente diferente entre os três grupos, apesar dos volumes semelhantes de PCA. A náusea foi significativamente mais frequente no grupo fentanil em comparação com os grupos nefopam. Se disponível, o nefopam poderia ser usado para reduzir o consumo de opiáceos e os efeitos colaterais associados a opióides, como náusea, após uma avaliação da relação risco-benefício de todas as opções analgésicas disponíveis e reavaliação do paciente quanto a possíveis efeitos colaterais (taquicardia, glaucoma, convulsões e delirium) (89-92).

### **Cetamina**

*Pergunta:* A cetamina deve ser usada como adjuvante de um opióide (*versus* um opióide sozinho) para o tratamento da dor em adultos criticamente doentes?

*Recomendação:* Sugerimos usar cetamina em baixa dose (uma dose de 0,5 mg / kg em *bolus*, seguida de infusão de 1-2 µg / kg / min) como adjuvante da terapia com opióides quando se busca reduzir o consumo de opióides em adultos pós-cirúrgicos admitidos na UTI (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

*Fundamentação:* A cetamina, devido às suas propriedades bloqueadoras do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e ao potencial para reduzir o risco de hiperalgesia com opióide, foi avaliada em adultos em pós-operatório como uma estratégia para melhorar o alívio da dor e reduzir os requerimentos de opiáceos em duas revisões sistemáticas não relacionadas à UTI (93, 94). Em um ECR duplo-cego de centro-único com 93 pacientes de UTI de pós-operatório de cirurgia abdominal, a cetamina adjuvante (um *bolus* de 0,5 mg/kg IV, infusão de 2 µg/kg/min × 24 h seguida de 1 µg/kg/min × 24 h) foi associada ao consumo reduzido de morfina (diferença média [MD -22 mg; IC 95%, -30 a -14; baixa qualidade), mas não houve diferença na intensidade da dor autorreferida pelos pacientes (95). O painel observou que o consumo reduzido de opióides é apenas um substituto para avaliação de melhores resultados centrados no paciente. A incidência de efeitos colaterais (isto é, náusea, delirium, alucinações, hipoventilação, prurido e sedação) não foi diferente entre os grupos cetamina e opióide sozinho. Com base nesse ECR de UTI com positividade geral, o painel fez uma recomendação condicional para o uso de cetamina de baixa dose como adjuvante de opióides para otimizar o manejo agudo da dor pós-operatória em adultos criticamente doentes, uma vez que os benefícios e malefícios de seu uso foram considerados pelos clínicos. Como esse RCT de uma única UTI disponível apresentava um alto risco de viés e se limitava a pacientes cirúrgicos abdominais no pós-operatório, o painel também considerou evidências indiretas de ECRs

envolvendo pacientes não-UTI que, em geral, sugeriram benefício com o uso de cetamina (93, 94).

### **Medicamentos para Dor Neuropática**

*Pergunta:* Deve-se usar um medicamento para dor neuropática (por exemplo, gabapentina, carbamazepina e pregabalina) como adjuvante de um opióide (*versus* um opióide sozinho) para o manejo da dor em adultos criticamente doentes?

*Recomendações:* Recomendamos o uso de medicação para dor neuropática (por exemplo, gabapentina, carbamazepina e pregabalina) com opióides para tratamento da dor neuropática em adultos criticamente doentes (forte recomendação, moderada qualidade de evidência).

Sugerimos usar um medicamento para dor neuropática (por exemplo, gabapentina, carbamazepina e pregabalina) com opióides para tratamento da dor em adultos internados em UTI após cirurgia cardiovascular (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

*Fundamentação:* Dois ECRs em pacientes de UTI com síndrome de Guillain-Barré (96, 97) e dois ECRs em pacientes de UTI de cirurgia cardíaca (98, 99) foram incluídos. Cada um desses ensaios, apesar de duplo-cego, era pequeno e de centro único. O primeiro estudo da síndrome de Guillain-Barré comparou gabapentina (15 mg / kg / dia) com placebo em 18 pacientes usando um desenho cruzado (96). No segundo estudo de síndrome de Guillain-Barré, a gabapentina (300 mg / d), a carbamazepina (100 mg / d) e o placebo foram comparados em 36 pacientes usando um desenho paralelo (97). A análise agrupada mostrou que os agentes neuropáticos reduziram a intensidade da dor medida pelos 0-10 END (MD, -3,44 cm; IC 95%, -3,90 a -2,98; alta qualidade). Os pacientes que receberam gabapentina também tiveram uma intensidade de dor significativamente menor do que os pacientes que receberam carbamazepina (97). Dois ensaios em cirurgia cardíaca compararam a pregabalina (150 mg antes da cirurgia e depois 150 mg por dia) com placebo em 40 e 60 pacientes, respectivamente (98, 99).

A análise conjunta desses quatro estudos demonstrou uma diminuição significativa no consumo de opióides nas primeiras 24 horas após o início do agente neuropático (DM, -13,54 mg [equivalente a morfina]; IC 95%, -14,57 a -12,5; qualidade moderada). No entanto, os quatro ECRs incluíram opióides diversos como tratamento inicial: fentanil (96, 97), oxycodona (98) e tramadol (99), o que pode limitar a aplicabilidade dos resultados. Entre os dois ensaios pós-cirúrgicos, o tempo até a extubação (MD, +0,36 horas; IC 95%, -0,7 a +1,43; baixa qualidade) e permanência na UTI (MD, -0,04 dias; IC 95%, -0,46 a +0,38; baixa qualidade) foram semelhantes entre os grupos de medicamentos neuropáticos e não-neuropáticos (99).

A população da síndrome de Guillain-Barré é considerada pelos neurologistas uma das melhores populações para avaliar a eficácia da medicação para a dor neuropática (dentro a população maior de pacientes internados em UTI que podem ter dor neuropática). A existência de dados limitados e potenciais inconvenientes para o uso de medicamentos para a dor neuropática são distintos na população muito maior de pacientes cirúrgicos cardiovasculares; nossa recomendação se concentra na redução da exposição ao opiáceo em pacientes que, na maioria dos casos, não apresentam dor neuropática. A qualidade da evidência para a recomendação de cirurgia cardíaca foi baixa devido a questões relacionadas ao risco de viés e imprecisão (98). Os membros do painel estimaram que os agentes neuropáticos tinham custos desprezíveis e estavam amplamente disponíveis, embora os possíveis efeitos sedativos e cognitivos desses agentes pudessem impedir seu uso em alguns pacientes. Essas drogas requerem a capacidade dos pacientes de engolir ou ter acesso enteral.

### **Lidocaína**

*Pergunta:* A lidocaína IV deve ser usada como adjuvante de um opióide (*versus* um opióide sozinho) para o tratamento da dor em adultos criticamente doentes?

*Recomendação:* Sugerimos não usar rotineiramente a lidocaína IV como adjuvante da terapia com opióides no tratamento da dor em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

*Fundamentação:* Um ECR de centro único, duplo-cego, com 100 pacientes de cirurgia cardíaca que necessitaram de internação em UTI pós-operatória, identificou que lidocaína (1,5 mg / kg IV × 1 em 10 min no momento da cirurgia, seguida por uma infusão IV de 30 µg / kg / min por 48 horas) *versus* placebo não afetou a intensidade da dor autorreferida pelo paciente; fentanil pós-operatório ou consumo de sedativos, tempo para extubação; nem permanência na UTI e no hospital, quando comparado com placebo (100). Este estudo teve um alto risco de viés relacionado a viés de seleção e falta de análise de intenção de tratar.

Evidências de estudos não-UTI ajudaram a apoiar essa recomendação. Uma meta-análise que avaliou a melhora da analgesia e dos efeitos colaterais relacionados a opióides em pacientes não-UTI pós-operatórios relatou apenas evidências de baixa a moderada qualidade de que a lidocaína adjuvante, quando comparada ao placebo, diminuía os escores de intensidade pós-operatória após cirurgia abdominal. Não foi encontrada uma melhora com o uso de lidocaína para resultados objetivos, como o tempo para o primeiro movimento intestinal espontâneo após a cirurgia. Não foram avaliadas as importantes preocupações de segurança associadas ao uso de lidocaína (101). Embora o

uso de infusões de lidocaína IV como medicação adjuvante seja desencorajado para a população geral de UTI, pacientes individuais e certas coortes cirúrgicas em UTI podem se beneficiar dessa intervenção. É importante ressaltar a influência da dose e duração da infusão de lidocaína IV e da variabilidade farmacocinética entre os pacientes no risco de toxicidade neurológica e cardíaca que ocorrerá na população da UTI permanece incerta. Neste momento, as preocupações com a segurança superam os benefícios teóricos de seu uso na população geral de adultos na UTI.

### **AINEs**

**Pergunta:** Um AINE seletivo para COX-1 deve ser usado como adjuvante de um opióide (*versus* um opióide sozinho) para o manejo da dor em adultos criticamente doentes?

**Recomendação:** Sugerimos não usar rotineiramente um AINE seletivo para COX-1 como adjuvante da terapia com opióides para o manejo da dor em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

**Fundamentação:** Dois ECRs de centros únicos, um incluindo 120 pacientes de UTI de cirurgia cardíaca em quatro grupos paralelos (terapia adjuvante com diclofenaco 75 mg, cetoprofeno 100 mg, indometacina 100 mg ou placebo) (102) e um incluindo 43 pacientes de UTI de pós-operatório de cirurgia abdominal em dois grupos paralelos (terapia adjuvante com cetoprofeno 100 mg ou placebo) (103), avaliaram o papel dos AINEs seletivos para COX-1 no controle da dor na UTI no pós-operatório. A análise agrupada demonstrou que os AINEs não reduziram significativamente a intensidade da dor em repouso em 24 horas, conforme medido pelo 0–10 EAV ou END (MD, -0,35 cm; IC 95%, -0,91 a +0,21; baixa qualidade). Em um ensaio (103), a intensidade da dor durante a inspiração profunda - embora significativamente menor em 6 horas (MD, -1,3 cm; IC95%, -2,36 a -0,24; qualidade moderada) - não foi diferente em 24 horas (MD, -0,6 cm, IC 95%, -1,44 a +0,24, baixa qualidade). Análise agrupada mostrou uma redução significativa do consumo de morfina em 24 horas (MD, -1,61 mg [equivalentes de morfina], 95% CI, -2,42 a -0,8, muito baixa qualidade). Nenhum dos estudos relatou uma diferença de náusea / vômito entre os grupos. Nenhum evento de depressão respiratória foi relatado (103).

Os efeitos colaterais relacionados aos AINEs, incluindo lesão renal aguda e sangramento excessivo, não foram significativamente diferentes entre os três AINEs e o grupo placebo. Ambos os estudos tiveram um alto risco de viés (102, 103). Dado o pequeno efeito benéfico percebido equilibrado com preocupações sérias potenciais de segurança (por exemplo, sangramento e lesão renal), particularmente quando os AINEs são administrados em doses múltiplas, os membros do painel recomendam contra o uso rotineiro de AINEs juntamente com opióides para

tratamento da dor não relacionada a procedimentos em adultos criticamente doentes. Tal como acontece com a maioria das recomendações condicionais, o painel considera que provavelmente existem pacientes - e talvez até coortes de pacientes - que podem se beneficiar dos AINEs. Nenhum RCT avaliando um AINE específico COX-2 (por exemplo, celecoxib) em adultos criticamente doentes foi identificado; assim, o papel desses agentes permanece incerto.

**Lacunas de evidências:** Todos os analgésicos não opióceos adjuvantes (quando usados no contexto de analgesia multimodal) requerem estudos de tamanho maior em adultos criticamente doentes que devem ser projetados para avaliar claramente suas propriedades poupadoras de opióides e sua capacidade de reduzir os efeitos colaterais relacionados a opióides (104). Os desfechos associados às preocupações de segurança com opióceos, como íleo, duração da ventilação mecânica, imunossupressão, infecções associadas ao cuidado à saúde, delirium, e permanência tanto na UTI quanto hospitalar devem ser avaliados cuidadosamente. Os riscos do uso de medicamentos não-opióides adjuvantes para analgesia em uma população com risco aumentado de efeitos adversos de medicamentos precisam ser melhores definidos. Isto inclui a análise das toxicidades hepática e renal secundárias ao acetaminofeno (todas as vias), instabilidade hemodinâmica secundária ao acetaminofeno IV (85), risco de hemorragia secundária a AINEs não COX-1 seletivos, delirium e neurotoxicidade associados à cetamina (105) e alterações hemodinâmicas com lidocaína IV (100). A dose ideal e a via de administração para esses não-opióides em pacientes criticamente enfermos precisam ser investigados, e estudos devem ser conduzidos em pacientes clínicos criticamente enfermos, incapazes de autorrelatar a dor. Finalmente, o papel do uso de diferentes medicações adjuvantes dos opióides em combinação precisa ser avaliado.

**Resumo dos adjuvantes farmacológicos da terapia com opióides.** O painel geralmente apoia a utilização da farmacoterapia multimodal como um componente de uma primeira abordagem de analgesia para poupar e / ou minimizar tanto os opióides quanto os sedativos. É provável que uma estratégia de analgesia multimodal melhore o controle da dor, reduza o consumo de opióceos e melhore os resultados centrados no paciente. Em pacientes para os quais o risco desses medicamentos não-opióides adjuvantes favorece sua exclusão, as várias estratégias não farmacológicas (descritas abaixo) fornecem uma oportunidade para minimizar o consumo de opióides.

Protocolos exigindo avaliações sistemáticas com escalas validadas de dor e sedação reduziram consistentemente o consumo de opióides e sedativos (3, 106-111). Estudos com o objetivo de avaliar uma melhora na avaliação sistemática da dor com escalas validadas avaliaram coortes nas quais o uso de farmacoterapia multimodal com não-opióceos foi significativamente maior

(106, 110). A interrupção diária da sedação também pode ser uma intervenção útil na redução do consumo de opióides, desde que a avaliação adequada da dor o preceda (112). Música e massagem, como recomendado nestas diretrizes, também mostraram reduzir os opióides (113-117). Os agentes adjuvantes selecionados devem ser específicos para o paciente (por exemplo, minimizar o uso de paracetamol com disfunção hepática ou altas doses de gabapentina com disfunção renal) e específicos para os sintomas (por exemplo, uso de cetamina em pacientes cirúrgicos da UTI com alto risco de efeitos colaterais por uso de opióides) para melhorar os escores de dor, diminuir o consumo de opióides, minimizar novos efeitos adversos e reduzir a polifarmácia (A **Figura Suplementar 2** [Suplemento Digital Content 9, <http://links.lww.com/CCM/D767>] resume uma estratégia farmacológica para diminuir o consumo de opióides na UTI).

### **Intervenções Farmacológicas para Reduzir a Dor de Procedimentos**

Os procedimentos à beira do leito na UTI podem incluir atividades regulares (por exemplo, mobilização) e procedimentos esporádicos (por exemplo, inserção de cateter arterial). A dor deve ser avaliada e adequadamente tratada antes de um procedimento para prevenir a dor mais intensa durante o procedimento. As diretrizes de 2013 recomendam que a analgesia preemptiva e / ou intervenções não farmacológicas (por exemplo, relaxamento) fossem administradas para aliviar a dor em pacientes adultos internados na UTI antes da remoção de dreno torácico e sugere essas intervenções antes de outros procedimentos (1).

#### **Uso de opióides e dose.**

*Perguntas:* Um opióide (*versus* não opióide) deve ser usado para adultos criticamente doentes submetidos a um procedimento?

Um opióide em alta dosagem (*versus* um opióide em baixa dosagem) deve ser usado para adultos criticamente doentes submetidos a um procedimento?

*Recomendação:* Sugerimos o uso de um opióide, na menor dose efetiva, para o manejo da dor relacionada a procedimentos realizados em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, nível moderado de evidência).

*Observações:* Os mesmos opióides (isto é, fentanil, hidromorfona, morfina e remifentanil) que são recomendados nas diretrizes de 2013 para o manejo da dor também devem ser considerados quando um opióide for considerado a intervenção farmacológica mais apropriada para reduzir a dor de um procedimento (1).

*Fundamentação:* Três pequenos ensaios clínicos randomizados testaram a eficácia relativa de diferentes doses de opióides administrados antes da mobilização e da remoção de dreno torácico. Pacientes submetidos à cirurgia

cardíaca em um grupo de remifentanil em altas doses *versus* um grupo de remifentanil em baixas doses tiveram dor relacionada à remoção de dreno torácico significativamente menor (118). No entanto, em um segundo estudo, quando altas doses *versus* doses baixas de morfina foram administradas antes da mobilização ou remoção de dreno torácico (quando as concentrações séricas de morfina no estado estacionário não foram atingidas), não foram observadas diferenças significativas nos escores de dor (119); no entanto, os escores de dor do procedimento foram baixos em ambos os grupos. Análise agrupada comparando opióides em altas doses *versus* doses baixas para manejo da dor peri-procedimentos demonstrou uma pequena redução no escore 0–10 de dor na escala END (Escala Numérica de Dor) com o uso de opióides em altas doses (diferença média padrão [SMD], -0,26 cm; IC 95%, - 0,94 a +0,42; baixa qualidade); no entanto, as conclusões são limitadas, dados os resultados divergentes entre os estudos individuais. Em um terceiro estudo, pacientes clínico-cirúrgicos da UTI que receberam fentanil IV *versus* placebo antes da mobilização tiveram uma pontuação significativamente menor na escala BPS (120). O dano potencial com opióides, em uma proporção dose-dependente, foi demonstrado. Dois de 20 pacientes no grupo de remifentanil em altas doses tiveram 1-3 minutos de apneia, exigindo ventilação com bolsa e máscara por 3 minutos (118), enquanto 10% dos pacientes em outro estudo que receberam alta dose de fentanil (em uma dose de 1-1,5 µg / kg) apresentaram depressão respiratória (120). Dada essa consequência a curto prazo de doses mais altas de opióides em pacientes criticamente enfermos, bem como a eficácia de pequenas doses de opióides nos três estudos na manutenção de baixos níveis de dor, os opióides nas doses efetivas mais baixas para a dor relacionadas aos procedimentos são preferíveis. A administração de opióide no tempo apropriado, de modo que o efeito de pico do opióide coincida com o procedimento, é importante.

#### **Anestésico Local / Óxido Nitroso.**

*Perguntas:* Deve um anestésico local (vs um opióide) ser usado para adultos criticamente doentes submetidos a um procedimento?

O óxido nitroso (vs um opióide) deve ser usado para adultos criticamente doentes submetidos a um procedimento?

*Recomendação:* Sugerimos não usar anestésico local ou óxido nitroso para o tratamento da dor durante a remoção de dreno torácico em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

*Fundamentação:* Apenas um ECR testou os efeitos da infiltração subcutânea de 20 ml de bupivacaína a 0,5% em torno de um local de remoção de dreno torácico mediastinal *versus* óxido nitroso inalado a 50% e oxigênio após cirurgia

cardíaca (121). Os pacientes do grupo da bupivacaína (vs 50% óxido nitroso e oxigênio) tiveram escores de dor na remoção de dreno torácico significativamente mais baixos; no entanto, a qualidade da evidência foi baixa. Apesar de um sinal de benefício, a viabilidade do uso de bupivacaína subcutânea na UTI é um desafio, uma vez que só pode ser administrado por um médico qualificado. A falta de dados para apoiar o uso de anestésicos locais de menor risco, como a lidocaína, capaz de ser administrada por uma gama mais ampla de médicos, também influenciou a recomendação do painel.

### **Anestésicos Inalatórios.**

*Pergunta:* Um anestésico inalatório (vs não uso deste agente) deve ser usado para adultos criticamente doentes submetidos a um procedimento?

*Recomendação:* Recomendamos não usar anestésicos inalatórios para o manejo da dor em procedimentos em adultos criticamente doentes (recomendação forte, qualidade de evidência muito baixa).

*Fundamentação:* O isoflurano, um anestésico volátil, é tradicionalmente usado para anestesia geral. Tem início e recuperação relativamente rápidos e demonstrou efeitos cardioprotetores, como consumo preservado de oxigênio mitocondrial, liberação de troponina e infarto do miocárdio (122). Pouco se sabe sobre os efeitos analgésicos do isoflurano na dor peri-procedimentos em pacientes internados em UTI.

Não foram encontrados ECRs comparando isoflurano a uma intervenção de controle (por exemplo, opióide isolado). Um pequeno ECR duplo-cego testou a efetividade relativa do óxido nitroso 50% e oxigênio combinado com isoflurano versus óxido nitroso inalado 50% e oxigênio isoladamente para remoção de dreno torácico em pacientes após cirurgia cardíaca não complicada (123). O óxido nitroso 50% e o oxigênio, juntamente com a inalação de isoflurano, foram mais efetivos para a dor relacionada ao primeiro dos dois drenos de tórax removidos. No entanto, a remoção do segundo tubo torácico foi mais dolorosa, independentemente do gás inalado. Embora o estudo tenha mostrado um potencial de benefício, não recomendamos essa intervenção porque o estudo não considerou o tempo de remoção de dreno torácico relativo ao tempo de administração de gás; a qualidade muito baixa de evidências disponíveis (imprecisão [um pequeno tamanho da amostra e apenas um estudo] e indireta [apenas pacientes de cirurgia cardíaca]); o aumento dos recursos necessários para o uso de gases na UTI; e em alguns centros, questões de segurança relacionadas ao uso de anestésicos voláteis fora da sala de cirurgia.

### **AINEs.**

*Pergunta:* Deve-se usar um AINE administrado por via intravenosa, oral e / ou retal (versus um opióide) em adultos criticamente doentes submetidos a um procedimento?

*Recomendação:* Sugerimos usar um AINE administrado por via intravenosa, oral ou retal como uma alternativa aos opióides no tratamento da dor durante procedimentos esporádicos e infrequentes em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

*Fundamentação:* Em um estudo duplo-cego randomizado (124), os efeitos de dois tipos de analgésicos com diferentes mecanismos de ação foram testados na dor da remoção de dreno torácico: uma dose única de 4 mg de morfina IV (um opióide) ou uma dose única de 30 mg de cetorolaco por via intravenosa (um AINE não específico para COX-1). Escores de intensidade da dor relacionada ao procedimento não diferiram significativamente entre os grupos, embora a intensidade da dor tenha sido leve em ambos os grupos e a qualidade da evidência foi limitada pela imprecisão (pequeno número de pacientes).

*Pergunta:* Um gel tópico com AINEs (comparado ao não uso de gel AINE) deve ser usado para adultos criticamente doentes submetidos a um procedimento?

*Recomendação:* Sugerimos não usar um gel tópico de AINE para tratamento da dor em adultos criticamente enfermos (recomendação condicional, baixa qualidade de evidência).

*Fundamentação:* O valdecoxib tópico é um gel de AINE. O uso de um analgésico tópico, em vez de um AINE IV ou uma injeção de anestésico local ou opióide, pode ser menos exigente quanto aos recursos de enfermagem disponíveis (125). Um estudo duplo-cego randomizado em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca testou a eficácia do gel tópico de valdecoxib 50 mg (versus um gel de parafina) aplicado na pele ao redor de um dreno torácico antes da remoção de dreno torácico (125). Pacientes que receberam o gel AINE tiveram menos dor na remoção de dreno torácico do que aqueles que receberam o gel de controle de parafina. No entanto, o painel fez uma recomendação condicional contra o uso de AINE na apresentação gel para tratamento da dor devido a preocupações com a qualidade deste estudo e o alto custo de aquisição do produto AINE gel em alguns países, o que pode tornar seu uso proibitivo.

*Lacunas de evidências:* Estudos futuros são necessários para testar a eficácia de vários tipos e doses de opióides em uma amostra maior de pacientes durante diferentes procedimentos no tratamento da dor pré-procedimento dos pacientes, particularmente em um contexto onde a exposição a opióides pode ser indesejável. Estudos de intervenções em dor relacionada a procedimentos devem

evitar o risco de viés através do uso de grupos de controle, ocultação de alocação e cegamento. A generalização dos achados do estudo pode ser melhorada pela inclusão de amostras heterogêneas de pacientes em UTI submetidos ao mesmo procedimento e por pacientes admitidos na UTI com um distúrbio conhecido de uso de opióides. Muitas pesquisas de dor de procedimentos têm usado a remoção de dreno torácico como procedimento paradigmático, provavelmente porque o protocolo de pesquisa pode ser padronizado mais facilmente do que com outros procedimentos e porque a remoção de dreno torácico representa um procedimento doloroso de UTI que frequentemente ocorre após cirurgia cardíaca. O grau em que os dados dos estudos de remoção de dreno torácico podem ser extrapolados para outros procedimentos de UTI que possam estar associados à dor ainda não está claro.

### Intervenções não farmacológicas para reduzir a dor

#### **Ciberterapia / Hipnose.**

*Perguntas:* A ciberterapia (realidade virtual [RV]) (vs não uso da ciberterapia) deve ser usada para o manejo da dor em adultos criticamente doentes?

A hipnose (vs não uso de hipnose) deve ser usada para o manejo da dor em adultos criticamente doentes?

*Recomendação:* Sugerimos não oferecer ciberterapia (RV) ou hipnose para o manejo da dor em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

*Fundamentação:* A ciberterapia é uma aplicação da RV postulada para reduzir a dor pós-operatória e a angústia na UTI. Um conjunto de cinco ambientes simulados foi exibido ao paciente por 30 minutos antes e depois da cirurgia (126). A hipnose foi administrada por um enfermeiro intensivista treinado em pacientes alertas da UTI e foi induzida usando a abordagem sinestésica (ou seja, a atenção do paciente focada em qualquer sensação corporal) ou centrada no sintoma real (dor ou ansiedade) (127). Um estudo avaliou 67 pacientes de UTI de cirurgia cardíaca antes e depois da intervenção de ciberterapia (126). A maioria (88%) relatou diminuição do nível de dor pós-operatória (MD, -3,75 cm na EAV 0-10), que correspondia a uma mudança de dor “grave a moderada” para “moderada a leve”. Embora o risco de viés fosse mínimo, a imprecisão (tamanho pequeno da amostra), a incapacidade de usar uma escala de intensidade da dor validada e as limitações metodológicas inerentes aos estudos observacionais levaram a uma qualidade geral muito baixa de evidências. Além disso, muitos fatores relacionados aos recursos (equipamento, tempo, ambiente da UTI e treinamento) tornam essa intervenção possivelmente impraticável. Portanto, o painel sugere que os médicos não usem a ciberterapia para o manejo da dor em adultos criticamente doentes.

A hipnose foi avaliada em 23 pacientes em UTI com queimaduras, em comparação com 23 controles históricos pareados (127). A primeira sessão de hipnose na UTI ocorreu em uma mediana de 9 dias (0 a 20 dias) após a lesão, e um nível adequado de hipnose foi obtido, em média, após 15 minutos. No dia seguinte à hipnose, avaliações repetidas de dor (até 12) encontraram que a hipnose estava associada a uma redução na EAV 0-10 (MD, -0,5 cm; IC 95%, -1,37 a +0,37; qualidade muito baixa). O consumo de opióides foi reduzido em comparação com controles históricos. Dentro do grupo de intervenção, o consumo de opióides foi menor em pacientes que receberam hipnose na admissão na UTI, em comparação com aqueles que não receberam. O risco de viés foi considerado muito grave devido a desfechos mal avaliados, variabilidade nos momentos de avaliação, intervenções simultâneas entre os grupos e averiguação não clara da exposição. Devido ao alto risco de viés e à imprecisão associada aos dados observacionais, a qualidade geral das evidências foi muito baixa. Muitos fatores (recursos, ambiente da UTI, treinamento extensivo e aceitabilidade do paciente) tornam essa opção possivelmente inviável de implementar. Portanto, o painel emitiu uma recomendação condicional contra o uso da hipnose para o manejo da dor em adultos criticamente doentes.

#### **Massagem.**

*Pergunta:* Massagem (vs não massagem) deve ser usada para o controle da dor em adultos criticamente doentes?

*Recomendação:* Sugerimos a oferta de massagem para tratamento da dor em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

*Observações:* As intervenções de massagem variaram no tempo da sessão (10 a 30 minutos), frequência (uma vez ou duas vezes), duração (de 1 a 7 dias) e área corporal (costas, pés e mãos, ou apenas mãos).

*Fundamentação:* A massagem para o manuseio da dor pós-operatória na UTI em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e abdominal (n = 751 e 265, respectivamente) foi investigada em cinco ECRs (65, 117, 128-130) (**Tabela Suplementar 7**, [Suplemento Digital Content 10], <http://links.lww.com/CCM/D768>). Os braços comparadores eram diferentes entre os estudos e incluíam cuidados padrão (117, 129, 130), atenção (129, 130) ou massagem simulada (ou seja, retenção de mãos) (65). A análise agrupada mostrou uma redução nos escores de intensidade da dor (0–10 VAS ou escala END) com o uso de massagem no primeiro dia após sua realização (MD, -0,8 cm; IC 95% -1,18 a -0,42; baixa qualidade). A administração repetitiva de massagem pareceu reduzir os escores de intensidade de dor com os MDs variando de -0,3 a -1,83 cm do dia 1 ao dia 5 (após os pacientes terem recebido alta da UTI). A qualidade geral da evidência foi baixa devido ao risco de viés e imprecisão.

Nenhum evento adverso foi relatado em relação à administração de massagem nos estudos incluídos. Recursos variaram entre estudos em que enfermeiros ou massagistas forneceram a intervenção. Treinamento mínimo (3-6 horas) foi fornecido aos enfermeiros. O painel percebeu que a viabilidade de usar a massagem para o tratamento da dor na UTI depende da duração da intervenção e dos recursos necessários, o que poderia afetar o custo.

### **Música.**

*Pergunta:* A musicoterapia (vs sem musicoterapia) deve ser usada para o manejo da dor em adultos criticamente doentes, para aliviar a dor tanto relacionada a procedimentos quanto não relacionada a procedimentos?

*Recomendação:* Sugerimos a oferta de musicoterapia para aliviar tanto a dor relacionada a procedimentos quanto não relacionada a procedimentos em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

*Fundamentação:* Entre os estudos avaliados, as intervenções musicais variaram em tipo de música (escolha do participante de uma pré-seleção de música ou harpa de música ao vivo), duração (10-45 min) e propósitos de gerenciamento de dor (relacionada a procedimentos ou não) nos estudos avaliados. Os participantes receberam fones de ouvido para ouvir música, exceto em um estudo em que música de harpa ao vivo foi tocada na sala de UTI (116). Intervenções musicais foram administradas uma vez na maioria dos estudos, exceto em dois estudos em que os participantes receberam a intervenção musical durante dois procedimentos de mobilização (115) e uma vez ao dia até um máximo de 3 dias (117) (**Tabela Suplementar 8, Suplemental Digital Content 11**, <http://links.lww.com/CCM/D769>).

A eficácia da música foi testada para tratamento da dor em três ECRs durante diferentes procedimentos, incluindo remoção de dreno torácico em 156 pacientes internados em UTI de cirurgia cardíaca (113), procedimento de clampagem após intervenções coronárias percutâneas em 66 pacientes (114) e durante dois procedimentos de mobilização em pacientes de UTI pós-operatória (115). Os braços comparadores eram diferentes entre os estudos e incluíam cuidados padrão e ruído de estática no rádio ou televisão (113), fones de ouvido acoplados a um CD player sem música (115) ou um período de descanso (114). A análise agrupada mostrou que a musicoterapia reduziu a intensidade da dor (0 a 10 END) (MD, -0,52 cm; IC 95%, -1,49 a +0,45; baixa qualidade).

Para o manejo da dor não relacionado a procedimentos, a eficácia da música foi testada em quatro estudos incluindo três ECRs com um total de 434 pacientes clínicos ou cirúrgicos da UTI (12, 116, 117, 131) e um estudo observacional pré / pós-teste com 87 pacientes de UTI de cirurgia cardíaca (132). Os braços comparadores incluíram o

tratamento padrão (117) ou um período de descanso (116, 131). Análises agrupadas mostraram que a música reduziu a intensidade da dor (0 a 10 END) (MD, -0,66 cm; IC 95%, -0,89 a -0,43; baixa qualidade). Essas reduções na intensidade da dor, tanto para o manejo da dor de procedimentos quanto não relacionada a procedimentos, não foram consideradas clinicamente significativas. No entanto, o potencial de benefício superou qualquer sinal de dano ou requisitos de recursos. Um grande ECR que descobriu que a musicoterapia dirigida para o indivíduo reduz a ansiedade e o uso de sedativos em adultos gravemente doentes não foi incluído no perfil de evidências para essa questão porque não relatou avaliações da dor (133).

A qualidade das evidências dos estudos incluídos foi considerada baixa (manejo da dor não relacionada a procedimentos) a muito baixo (manejo da dor durante o procedimento) devido ao risco de viés e à inconsistência nos resultados relatados entre os estudos. Não houve eventos adversos relatados relacionados à musicoterapia. No entanto, nove participantes não concluíram a intervenção musical em dois estudos porque não gostavam de música ou removiam seus fones de ouvido (114, 131). O painel percebeu que a música é uma intervenção segura para o controle da dor, mas a preferência do paciente deve ser considerada. A viabilidade foi levantada como uma questão pelo painel, dependendo dos recursos necessários para sua implementação, incluindo profissionais (por exemplo, músico e musicoterapeuta) e equipamentos (por exemplo, compra de músicas e fones de ouvido). Sala de armazenamento e medidas de higiene também devem ser consideradas.

### **Terapia com Frio.**

*Pergunta:* A terapia com frio (vs não uso de terapia com frio) deve ser usada para adultos criticamente doentes submetidos a um procedimento?

*Recomendação:* Sugerimos a oferta de terapia com frio para o manejo da dor em procedimentos em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

*Observações:* As compressas de gelo frio foram aplicadas por 10 minutos e envoltas em gaze, na área ao redor do dreno torácico antes de sua remoção.

*Fundamentação:* A terapia com frio para o controle da dor peri-procedimento durante a remoção de dreno torácico foi investigada em dois ECRs (n = 130 no total) em pacientes de UTI de cirurgia cardíaca (134, 135). Em um estudo, os efeitos da terapia com frio foram comparados com o tratamento usual (acetaminofeno oral a cada seis horas) (n = 40 por grupo) (134), enquanto no outro, um placebo com recipiente de água da torneira (n = 25 por grupo) foi usado como comparador (135). Embora uma análise agrupada dos estudos demonstrou uma redução não significativa na intensidade da dor (0-10 END) com terapia com frio (MD, -1,91 cm; IC 95%, -5,34 a +1,52; baixa qualidade), o painel

considerou que uma redução dessa magnitude na escala END foi clinicamente importante e consistente com reduções significativas de dor aguda (1,3 a 2,4 cm), conforme definido em um estudo com 700 pacientes pós-cirúrgicos (136).

Embora apenas a remoção de dreno torácico tenha sido investigada em um grupo homogêneo de pacientes de cirurgia cardíaca, o painel considerou que essa recomendação era generalizável para outros procedimentos e para uso em outras populações gravemente doentes. Nenhuma menção de possíveis efeitos indesejáveis relacionados ao uso de terapia com frio apareceu na literatura incluída; no entanto, o painel concordou que eles provavelmente serão triviais (a menos que o médico esqueça de remover o bloco de resfriamento após a remoção de dreno torácico). Um espaço adequado no congelador da UTI e um protocolo escrito para o uso desta intervenção serão necessários. Intervenções simples, baratas e amplamente disponíveis, como a terapia com frio, podem ser usadas com frequência em áreas com poucos recursos, onde os medicamentos podem não estar disponíveis.

### **Técnicas de relaxamento.**

*Pergunta:* Técnicas de relaxamento (vs não uso de técnicas de relaxamento) devem ser usadas para adultos gravemente doentes submetidos a um procedimento?

*Recomendação:* Sugerimos oferecer técnicas de relaxamento para o manejo da dor em procedimentos em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, muito pouca qualidade de evidência).

*Observações:* A técnica de relaxamento utilizada em cada estudo diferiu.

*Fundamentação:* As técnicas de relaxamento relacionadas à respiração foram testadas para o manejo da dor durante o procedimento e sincronizadas com a administração de opióides durante a remoção de dreno torácico em dois diferentes estudos controlados, avaliando um total de 88 pacientes de UTI em cirurgia cardíaca (137, 138). Em um estudo (137) (em que a técnica rápida de relaxamento administrada consistiu em instruir o paciente a inalar e prender a respiração por um momento; expirar e tornar-se flácido como uma boneca de pano; depois, começar a bocejar), os drenos torácicos foram removidos no final do bocejo. No segundo estudo (138), foi ensinado aos pacientes exercícios respiratórios que incluíam inspirar lentamente pelo nariz e exalar lentamente através dos lábios franzidos. Os pacientes foram encorajados a completar esses exercícios com os olhos fechados ou focalizando um objeto na sala. Os exercícios respiratórios foram iniciados 5 minutos antes da remoção do dreno torácico e continuaram durante a remoção de suturas e curativos e retirada do tubo.

A análise agrupada mostrou uma redução média na intensidade da dor (0–10 EAV) 15-30 minutos após a remoção do dreno torácico (MD, -2,5 cm; IC 95%, -4,18 a -

0,82; qualidade muito baixa). Uma redução desta magnitude é clinicamente importante (136). No entanto, a qualidade das evidências foi considerada muito baixa devido à imprecisão (tamanhos amostrais pequenos) e ao risco de viés. Embora uma técnica de relaxamento focada na respiração tenha sido avaliada em um grupo relativamente homogêneo de pacientes durante apenas um tipo de procedimento doloroso, o painel percebeu que essa recomendação era generalizável para outros procedimentos dolorosos e outras populações gravemente doentes. Possíveis efeitos indesejáveis relacionados ao relaxamento não foram mencionados nos estudos incluídos, e o painel percebeu que estes eram improváveis de ocorrer. O painel concordou que recursos e treinamento mínimos eram necessários para fornecer essa intervenção com segurança e eficiência. Portanto, relaxamento usando técnicas de respiração parece viável para implementar e aceitável para as partes interessadas. Informações escritas também podem ser fornecidas aos pacientes para ajudá-los a se familiarizar com as técnicas de relaxamento.

*Lacunas de evidências:* Os efeitos de intervenções não farmacológicas em adultos gravemente doentes, incapazes de autorrelato, permanecem desconhecidos. O papel de um membro da família no fornecimento de algumas intervenções (por exemplo, relaxamento, massagem e música) poderia ser explorado. Se o efeito coanalgesico da música depende das preferências musicais do paciente, deve ser considerado. Intervenções para reduzir a dor do procedimento devem ser avaliadas durante outros procedimentos que não a remoção de dreno torácico. Estudos de implementação que documentam a viabilidade e os custos associados relacionados ao uso dessas intervenções também são necessários. Estudos para determinar o efeito das técnicas de relaxamento em outros resultados, como o sono, também são necessários.

### **Avaliação e manejo da dor baseada em protocolos**

*Pergunta:* Um programa de avaliação e tratamento da dor baseado em protocolo (analgesia / analgo-sedação) deve ser usado no cuidado de adultos criticamente doentes quando comparado com os cuidados habituais?

*Declaração de Boas Práticas:* O manejo da dor em pacientes adultos internados em UTI deve ser orientado pela avaliação de rotina da dor e a dor deve ser tratada antes que um agente sedativo seja considerado.

*Recomendação:* Sugerimos a utilização de uma abordagem orientada pela avaliação, baseada em protocolos passo-a-passo, para o manejo da dor e da sedação em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, qualidade moderada das evidências).

*Observações:* Para esta recomendação, analgo-sedação é definida como sedação analgesia-primeiro (isto é, um analgésico [geralmente um opióide] é usado antes de um sedativo para atingir o objetivo de sedação) ou sedação

analgésica (isto é, um analgésico [geralmente um opióide] ) é usado ao invés de um sedativo para atingir a sedação alvo). A implementação dessa recomendação infere que as instituições devem ter um protocolo orientado por avaliação que ordene a avaliação regular da dor e sedação usando ferramentas validadas, forneça orientações claras sobre a escolha e a dosagem de medicamentos e torne o tratamento da dor uma prioridade em relação ao fornecimento de sedativos.

**Fundamentação:** Os cinco desfechos considerados críticos para a recomendação incluem intensidade da dor, exposição à medicação (analgésicos / sedativos), eventos adversos, duração da ventilação mecânica e tempo de internação na UTI (5, 106-110, 127, 139-156) (**Tabela Suplementar 9**, Supplemental Digital Content 12, <http://links.lww.com/CCM/D770>). A análise agrupada sugere que um programa de controle de dor e sedação baseado em protocolo (analgesia / analgo-sedação) comparado ao tratamento usual não afeta a incidência de infecção nosocomial, constipação, hipotensão, bradicardia ou exposição a opióides, mas reduz as necessidades de sedativos (SMD, -0,57, IC 95% -0,84 a -0,31, baixa qualidade), tempo de ventilação mecânica (MD, -1,26 d; IC 95%, -1,8 a -0,73; qualidade moderada), duração de internação na UTI (MD, -2,27 dias IC de 95%, -2,96 a -1,58, qualidade moderada) e intensidade da dor (0-10 EAV ou END) (MD, -0,35 cm; IC 95%, -0,22 a -0,49; baixa qualidade). Os membros do painel emitiram uma recomendação condicional porque os benefícios de uma abordagem baseada em protocolo não foram observados em todos os resultados críticos.

**Lacunas de evidências:** Para ser capaz de gerar fortes recomendações para o uso de um programa de analgesia / analgo-sedação baseada em protocolo, estudos randomizados futuros que abordam as seguintes questões devem ser completadas: 1) qual é o opióide ideal, ou outro analgésico, para usar no protocolo? 2) qual configuração de UTI ou população de pacientes é mais apropriada para o uso de tal protocolo? 3) quais são os benefícios potenciais de tais protocolos com base em sua capacidade de reduzir a dor ou evitar o uso de efeitos potencialmente nocivos dos sedativos? e 4) quais são as possíveis preocupações de segurança associadas a tais protocolos (por exemplo, abstinência de opióides, transtorno de uso de opióides no pós-hospitalar)?

## AGITAÇÃO / SEDAÇÃO

Sedativos são frequentemente administrados a pacientes críticos para aliviar a ansiedade, reduzir o estresse de serem mecanicamente ventilados e evitar danos relacionados à agitação (1). Esses medicamentos podem predispor ao aumento da morbidade dos pacientes (157, 158). O profissional de saúde deve determinar a indicação específica para o uso de sedativos. Se um sedativo for necessário, o estado atual de sedação do paciente deve ser avaliado e

então reavaliado com frequência usando escalas válidas e confiáveis (158-161). Em pacientes gravemente enfermos, a farmacocinética e farmacodinâmica imprevisíveis secundárias a interações medicamentosas, disfunção de órgãos, absorção inconsistente e ligação a proteínas, instabilidade hemodinâmica e acúmulo de drogas podem levar a eventos adversos (1, 162, 163).

As diretrizes de 2013 (1) sugeriram direcionar níveis leves de sedação ou usar tentativas diárias de despertar (112, 164-166) e minimizar os benzodiazepínicos (167) para melhorar os resultados em curto prazo (por exemplo, duração da ventilação mecânica e UTI). Além disso, os paradigmas da oferta de sedação e a medicação sedativa específica usada podem ter um impacto importante nos resultados pós-UTI, incluindo mortalidade em 90 dias, funcionalidade física, resultados neurocognitivos e psicológicos. Essas questões foram avaliadas nas presentes diretrizes por meio de três questões acionáveis e três descritivas. (Uma lista de tópicos priorizados está na **Tabela Suplementar 10** [Supplemental Digital Content 13, <http://links.lww.com/CCM/D771>], e os resultados da votação aparecem na **Tabela Suplementar 11** [Supplemental Digital Content 14, <http://links.lww.com/CCM/D772>].) Os resumos de evidências e as tabelas de evidências para decisão usadas para desenvolver recomendações para o grupo de agitação (sedação) estão disponíveis na **Tabela Suplementar 12** (Supplemental Digital Content 15, <http://links.lww.com/CCM/D773>), e os gráficos em floresta (*forest plot*) para todas as meta-análises concluídas estão disponíveis na **Figura Suplementar 3** (Supplemental Digital Content 16, <http://links.lww.com/CCM/D774>).

## Sedação Leve

**Pergunta:** A sedação leve (vs sedação profunda), independentemente do (s) agente (s) sedativo (s) utilizado (s), afeta significativamente os desfechos em adultos criticamente enfermos e ventilados mecanicamente?

**Recomendação:** Sugerimos a utilização de sedação leve (vs sedação profunda) em adultos criticamente enfermos, ventilados mecanicamente (recomendação condicional, baixa qualidade de evidência).

**Fundamentação:** As diretrizes de 2013 de Dor, Agitação e Delirium fizeram uma afirmação não classificada de que a manutenção de um nível de sedação mais leve encurtará o tempo até à extubação e reduzirá o tempo de permanência no hospital (1). Embora a diretriz anterior tenha definido sedação leve como escore da escala RASS maior ou igual a -2 e abertura ocular de pelo menos 10 segundos (112), esse nível de sedação é provavelmente mais profundo do que o necessário para o manejo de adultos mecanicamente ventilados em uma UTI. Não existe nenhuma definição aceita universalmente de sedação leve. Para abordar essa questão, avaliamos estudos em que sedação leve versus sedação profunda foram definidas *a priori*,

medidas e explicitamente relatadas com escalas objetivas descrevendo se os pacientes atingiram esses alvos de sedação leve, versus profunda, sistematicamente durante o tempo que permaneceram na UTI e no mínimo a cada 6 horas. Medidas substitutivas (por exemplo, níveis plasmáticos de sedativos) ou avaliações clínicas subjetivas de vigília não foram consideradas como parte da definição do nível de sedação. Estudos descrevendo uma tentativa de despertar espontâneo diário não foram considerados indicativos de uma abordagem de sedação leve porque relataram redução da sedação em um único ponto no tempo, em vez de durante todo o dia. Para os estudos que utilizaram escalas, como a RASS (159), considerou-se como sedação leve os escore de RASS de -2 a +1 (ou equivalente em outras escalas).

Oito ECRs satisfizeram nossos critérios de pesquisa (156, 168-174). Avaliamos o efeito da sedação leve versus profunda em desfechos considerados críticos pelo grupo de sedação e representantes de pacientes: mortalidade em 90 dias, tempo de extubação, delirium, traqueostomia, declínio funcional cognitivo e físico, depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Os resultados avaliados foram medidos principalmente após a alta da UTI e são diferentes dos desfechos de curto prazo avaliados na questão descritiva não-classificada da diretriz de 2013. A sedação leve não foi associada à mortalidade em 90 dias (RR, 1,01; IC95%, 0,80-1,27; qualidade moderada) (168, 169), mas foi associada a um tempo menor até a extubação (MD, -0,77d; 95 IC%, -2,04 a -0,50, baixa qualidade) (168-170) e redução taxa de traqueostomia (RR, 0,57; IC de 95%, 0,41-0,80; baixa qualidade) (170, 171). A sedação leve não foi associada a uma redução na incidência de delirium (RR, 0,96; 95% CI, 0,80-1,16; baixa qualidade) (168, 172), TEPT (RR, 0,67; IC 95%, 0,12-3,79; baixa qualidade) (156, 174), depressão (RR, 0,76; IC95%, 0,10-5,58; qualidade muito baixa) (156, 170), ou auto-extubação (RR, 1,29; IC 95%, 0,58-2,88; baixa qualidade) (168-170, 173). Nenhum ECR avaliou o impacto da sedação leve versus profunda no funcionamento cognitivo ou físico.

A qualidade geral do conjunto de evidências foi baixa. Tanto a magnitude da redução no tempo até a extubação quanto a taxa de traqueostomia foram consideradas pequenas; a magnitude do dano associado à auto-extubação não ficou estabelecida. Inicialmente, avaliamos os dados dos ECRs e, em seguida, revisamos estudos observacionais relacionados a desfechos em que os dados do ECR eram de baixa qualidade. Estudos observacionais sugeriram benefícios na redução do risco de morte aos 90 dias e no tempo até a extubação, mas não nos desfechos de delirium (166, 175, 176). Um recente estudo de coorte não considerado na evidência das diretrizes demonstra que a intensidade da sedação (soma das medições negativas da RASS pelo número de avaliações) independentemente, em uma relação dose-dependente crescente, prediz risco aumentado de morte, delirium e atraso

no tempo para extubação (177). A quantidade de sedação preferida pelos pacientes é provavelmente variável; alguns pacientes ou famílias podem preferir sedação mais profunda, mas essa preferência pode não ser considerada apropriada pelos clínicos, dados os desfechos adversos associados à sedação profunda. A incerteza sobre o custo-efetividade da sedação leve foi levada em consideração. Sedação leve foi considerada provavelmente aceitável para clínicos e pacientes e viável para ser implementada.

*Lacunas de evidências:* Apesar do amplo uso de escalas de sedação validadas, não há consenso disponível sobre a definição de sedação leve, moderada e profunda. É necessária uma exploração adicional do conceito de vigília e sedação leve. A relação entre a alteração dos níveis de sedação e a duração da sedação ao longo da permanência na UTI e os desfechos clínicos também é desconhecida. O efeito da profundidade da sedação nos desfechos pós-UTI, centrados no paciente, como mortalidade em 90 dias por todas as causas e função cognitiva, recuperação física, TEPT, ansiedade e sintomas depressivos, não foi bem avaliado em ECRs. Há também uma escassez de informações sobre a interação entre a escolha dos sedativos, profundidade de sedação e os fatores específicos do paciente que afetam essa relação. Finalmente, conforme descrito em outras partes dessas diretrizes, a relação entre o nível de sedação e a capacidade de avaliar dor, delirium e sono ainda não foi totalmente elucidada.

### **Interrupção Diária de Sedação / Sedação com Protocolo guiado por Enfermeiro**

*Pergunta:* Em adultos intubados criticamente doentes, existe uma diferença entre os protocolos de interrupção diária de sedação (IDS) e a sedação controlada pela enfermagem (SCE) na capacidade de alcançar e manter um nível de sedação leve?

*Declaração Não-Classificada:* Em intubados adultos criticamente doentes, protocolos de interrupção diária de sedação (IDS) e sedação controlada pela enfermagem (SCE) podem alcançar e manter um nível de sedação leve.

*Observações:* Uma IDS é definida como um período de tempo, a cada dia, durante o qual a medicação sedativa de um paciente é interrompida e os pacientes podem acordar e alcançar despertar e / ou alerta, definidos por ações objetivas como abrir olhos em resposta ao comando de uma voz, seguir comandos simples, e / ou ter uma pontuação de 4 a 7 na Escala de Agitação-Sedação (SAS) ou uma pontuação RASS de -1 a +1. Sedação controlada por enfermagem é definida como um protocolo estabelecido de sedação implementado pelos enfermeiros à beira do leito para determinar a escolha de sedativos e para titular esses medicamentos para atingir escores de sedação direcionados pela prescrição.

*Fundamentação:* Cinco estudos randomizados, prospectivos e não-cegos compararam os protocolos IDS

(Interrupção Diária de Sedação) e SCE (Sedação Controlada pela Enfermagem) aos cuidados habituais (178-182) (**Tabela Suplementar 13**, Supplemental Digital Content 17, <http://links.lww.com/CCM/D775>). Alguns estudos compararam o protocolo IDS ao “cuidado usual”, definido como um protocolo de SCE. A maioria dos estudos não objetivou ou avaliou especificamente a eficácia com que uma das técnicas atingiu níveis de sedação leve; em vez disso, eles avaliaram as diferenças nos escores totais de sedação entre os pacientes que estavam sendo tratados com IDS e SCE. Entre os cinco estudos, um total de 739 pacientes foram randomizados (IDS, n = 373; SCE, n = 366). Os benzodiazepínicos eram comumente prescritos para sedação em ambos os grupos, em geral pareados com opióides para analgesia. Dois estudos relataram que não houve diferença no nível de sedação alcançado entre IDS e SCE (178, 179). Os demais estudos parecem contraditórios: um observou maior RASS com IDS versus SCE (180), outro observou menor pontuação mediana de SAS com IDS versus SCE, mas não houve diferença na porcentagem de tempo que os pacientes permaneceram na faixa de sedação leve alvo (181). Um terceiro estudo relatou sedação mais leve com IDS do que com SCE (182).

Conforme descrito nestas diretrizes, os médicos devem ter como alvo um nível de sedação mais leve ao invés de um nível mais profundo em seus pacientes adultos intubados criticamente doentes, a menos que uma sedação mais profunda seja clinicamente indicada. Nossa revisão da literatura sugere que os protocolos IDS e SCE são seguros e não existem diferenças entre eles na obtenção e manutenção de um nível leve de sedação. Há, no entanto, algumas ressalvas importantes: primeiro, a maioria dos estudos que avaliaram os protocolos IDS e SCE o fizeram no contexto da sedação com benzodiazepínicos, que não são mais recomendados para sedação em pacientes criticamente enfermos; segundo, os protocolos de IDS podem estar associados ao aumento da carga de trabalho de enfermagem (179); e terceiro, um breve protocolo de IDS não deve ser usado para justificar o uso de sedação profunda pelo resto do dia, quando não é indicado. Como os níveis leves de sedação estão associados a melhores resultados e são necessários para facilitar outras intervenções, como testes de respiração espontânea e mobilização precoce, os profissionais de saúde devem se esforçar para atingir níveis leves de sedação na maioria dos pacientes na maior parte do tempo. A sedação leve, avaliada usando uma escala de sedação validada, pode ser obtida usando um SCE ou através de protocolos IDS (onde a sedação alvo é leve, enquanto os sedativos são infundidos).

*Lacunas de evidências:* A variabilidade na frequência de avaliação da sedação de enfermagem e o seu relato e a modalidade de administração sedativa (infusão vs bolus) diferem entre as instituições. A escolha sedativa mais frequente (benzodiazepínicos) descrita nos estudos pode não refletir a prática atual. As preferências do paciente e da

família e a educação sobre a profundidade da sedação dentro de uma faixa de “sedação leve” também devem ser consideradas. No entanto, pesquisas futuras devem se concentrar no efeito do nível de sedação nos resultados centrados no paciente.

### Escolha de Sedativo

Adultos criticamente doentes podem necessitar de sedação para reduzir a ansiedade e estresse, além de facilitar procedimentos invasivos e ventilação mecânica. Indicação de sedação, objetivos, farmacologia clínica e custo de aquisição são importantes determinantes na escolha de um agente sedativo. As diretrizes de Dor, Agitação e Delirium de 2013 sugerem (em uma recomendação condicional) que os sedativos não benzodiazepínicos (propofol ou dexmedetomidina) são preferíveis aos sedativos benzodiazepínicos (midazolam ou lorazepam) em adultos criticamente enfermos e ventilados mecanicamente, devido a desfechos aprimorados a curto prazo, como tempo de internação na UTI, duração de ventilação mecânica e delirium (1). Para as diretrizes atuais, consideramos tanto os resultados a curto quanto a longo prazo como críticos para a avaliação. Estes resultados incluíram o tempo até a extubação, o tempo para a sedação leve e o delirium, e os resultados a longo prazo, como mortalidade em 90 dias, função cognitiva e física, institucionalização e disfunção psicológica.

Pacientes cardíacos cirúrgicos eletivos são diferentes de pacientes clínicos e cirúrgicos criticamente doentes, cujo perfil de admissão raramente é eletivo e cuja permanência na UTI e a duração da ventilação mecânica são maiores. Portanto, separamos estudos descrevendo pacientes cardíacos cirúrgicos de rotina ventilados mecanicamente, e pacientes clínicos e cirúrgicos criticamente doentes, ventilados mecanicamente. Fatores farmacogenômicos que podem influenciar a resposta a sedativos e outros medicamentos em pacientes graves foram revisados (163).

### Cirurgia cardíaca

*Pergunta:* O propofol, quando comparado com um benzodiazepínico, deve ser usado para sedação em adultos mecanicamente ventilados após cirurgia cardíaca?

*Recomendação:* Sugerimos o uso de propofol sobre um benzodiazepínico para sedação em adultos sob ventilação mecânica após cirurgia cardíaca (recomendação condicional, baixa qualidade de evidência).

*Fundamentação:* Identificamos oito ECRs, sete dos quais compararam infusões de ambos os agentes sedativos (183-189) e um ECR comparou infusões de propofol a bolus de midazolam (190). Em pacientes cirúrgicos cardíacos, considerou-se uma redução no tempo para a sedação leve de pelo menos 30 minutos e redução do tempo até a extubação de pelo menos 1 hora para ser clinicamente

significativo. Dois pequenos RCTs (n = 70) relataram menor tempo para a sedação leve com propofol, quando comparado com benzodiazepínicos (MD, -52 min; 95% CI, -77 a -26; baixa qualidade) (185, 186). Sete RCTs (n = 409), incluindo um estudo usando apenas bolus de benzodiazepínicos, relataram menor tempo para extubação com propofol versus benzodiazepínico (MD, -1.4h; 95% CI, -2.2 a -0.6; baixa qualidade) (183–189). Não foi possível encontrar ECRs comparando os efeitos do propofol e do benzodiazepínico em outros desfechos críticos na população cirúrgica cardíaca. No geral, o painel julgou que as consequências desejáveis do uso de propofol provavelmente superam as consequências indesejáveis e, portanto, emitiram uma recomendação condicional que favorece o propofol sobre um benzodiazepínico.

### **Pacientes Clínicos e Cirúrgicos Não submetidos à Cirurgia Cardíaca**

*Perguntas:* O propofol, quando comparado com um benzodiazepínico, deve ser usado para sedação em adultos criticamente doentes e ventilados mecanicamente?

A dexmedetomidina, quando comparada ao benzodiazepínico, deve ser usada para sedação em adultos criticamente doentes e ventilados mecanicamente?

A dexmedetomidina, quando comparada ao propofol, deve ser usada para sedação em adultos criticamente doentes e ventilados mecanicamente?

*Recomendação:* Sugerimos tanto o uso de propofol quanto a dexmedetomidina sobre benzodiazepínicos para sedação em adultos gravemente enfermos e ventilados mecanicamente (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

*Fundamentação:* Avaliamos o efeito de propofol versus benzodiazepínicos, dexmedetomidina versus benzodiazepínicos e propofol versus dexmedetomidina em três análises separadas para os resultados considerados críticos. Na maioria dos estudos, os benzodiazepínicos foram administrados como infusões contínuas e não *bolus* intermitentes. Nós combinamos estudos usando midazolam e lorazepam. Em pacientes criticamente doentes, ventilados mecanicamente, um tempo menor para sedação leve de pelo menos 4 horas e tempo menor para extubação de pelo menos 8-12 horas (um turno de enfermagem) foi considerado clinicamente significativo.

**Propofol versus Benzodiazepínicos.** Sete ensaios (n = 357) (191-197) relataram menor tempo para sedação leve com propofol quando comparado com um benzodiazepínico (MD, -7,2 horas; 95% CI, -8,9 a -5,5; baixa qualidade). Nove estudos (n = 423) (191, 196-202) relataram menor tempo para extubação com propofol comparado com um benzodiazepínico (MD, -11,6 horas; 95% CI, -15,6 a -7,6; baixa qualidade). Apenas um ECR avaliou delirium e não encontrou diferença (196). Não há

dados disponíveis para outros resultados críticos. Embora o propofol tenha sido associado a um maior risco de auto-extubação (RR, 2,2; IC de 95%, 0,30-26,45; baixa qualidade), conclusões confiáveis para esse desfecho não podem ser feitas devido ao amplo intervalo de confiança (CI). Além disso, não ficou claro se as auto-extubações causaram algum dano (por exemplo, necessidade de reintubação). Embora essa seja uma consideração importante para os médicos do painel do grupo de sedação, os pacientes da UTI podem sentir o contrário. No geral, o painel julgou que as consequências desejáveis do uso de propofol provavelmente superam as consequências indesejáveis e, portanto, emitiram uma recomendação condicional que favorece o propofol sobre uma infusão de benzodiazepínicos.

### **Dexmedetomidina versus Benzodiazepínicos.**

Cinco ECRs (n = 1.052) avaliaram a duração da ventilação mecânica (167, 172, 202-204); três estudos (n = 969) avaliaram permanência na UTI (167, 172, 203); e quatro ECRs (n = 1.007) avaliaram a prevalência de delirium (167, 172, 203, 205). O estudo com o menor risco de viés (n = 366), Segurança Eficácia da Dexmedetomidina em Comparação com o Midazolam (SEDCOM), teve o maior benefício de tempo até a extubação (MD, -1,90 d; IC 95%, -2,32 para -1,48) e delirium (RR, 0,71; IC 95%, 0,61-0,83) com dexmedetomidina em comparação com uma infusão de benzodiazepínicos, e influenciou como a evidência foi graduada ao desenvolver esta recomendação (167).

Embora o estudo de Xu *et al* (205) também tenha mostrado redução do delirium com o uso de dexmedetomidina, e o estudo Dexmedetomidina Versus Midazolam para Sedação Contínua na UTI (MIDEX) (203) demonstrou um menor tempo de ventilação mecânica com dexmedetomidina sobre uma infusão de benzodiazepínicos, a análise agrupada de todos os estudos avaliados não mostrou um benefício significativo da dexmedetomidina em comparação com uma infusão de benzodiazepínicos em relação à duração de ventilação mecânica até a extubação (MD, -0,71 d; IC 95%, -1,87 a 0,45; baixa qualidade), tempo de permanência na UTI (MD, -0,23 dias, IC 95%, -0,57 a 0,11, baixa qualidade) e risco de delirium (RR, 0,81; IC 95%, 0,60–1,08; baixa qualidade). É digno de nota que o estudo MIDEX (203), no qual o delirium foi avaliado apenas uma vez 48 horas após a descontinuação da sedação, não mostrou melhora na prevalência de delirium com dexmedetomidina.

Os estudos SEDCOM (167) e o estudo Maximizando a Eficácia da Sedação e Reduzindo a Disfunção Neurológica (MENDS) (172) demonstraram uma maior incidência de bradicardia no grupo dexmedetomidina; nenhum estudo encontrou necessidade de intervenção para a bradicardia. No geral, o painel julgou que as consequências desejáveis do uso de dexmedetomidina provavelmente superam quaisquer consequências indesejáveis e, portanto, emitiram uma recomendação condicional que favorece a dexmedetomidina sobre um benzodiazepínico.

**Propofol versus Dexmedetomidina.** Três ECRs (n = 850) avaliaram o tempo até a extubação e não mostraram diferença nesse desfecho (202, 203, 206). Não há dados disponíveis para outros resultados críticos. Um único ECR, o estudo Propofol versus Dexmedetomidina para Sedação Contínua na UTI (PRODEX), mostrou uma diminuição na incidência de delirium com dexmedetomidina numa única avaliação 48 horas após a cessação da sedação (203). Os pacientes foram capazes de se comunicar de forma mais eficaz se sedados com dexmedetomidina quando comparados com o propofol (203). Não foram relatadas diferenças em bradicardia ou hipotensão entre os pacientes sedados com propofol e dexmedetomidina (203).

No geral, houve evidência de baixa qualidade para os desfechos avaliados, com um benefício moderado observado (tempo reduzido para sedação leve e extubação) quando ambos propofol e dexmedetomidina foram comparados com benzodiazepínicos. Nenhuma diferença importante nos resultados foi observada entre propofol e dexmedetomidina. Conforme relatado nesses estudos, o dano associado ao propofol ou à dexmedetomidina foi considerado mínimo e não clinicamente significativo. O custo-efetividade desses regimes sedativos foi incerto, pois os custos de aquisição de propofol e dexmedetomidina agora são menores do que quando foram inicialmente estudados. Além disso, o custo de aquisição desses agentes varia muito no mundo, dificultando a generalização da relação custo-benefício. No entanto, a incorporação de propofol e dexmedetomidina na prática foi considerada provavelmente aceitável e viável. Reconhecendo que a dexmedetomidina não deve ser usada quando a sedação profunda (com ou sem bloqueio neuromuscular) é necessária, os membros do painel julgaram que as consequências desejáveis e indesejáveis do uso de propofol (vs dexmedetomidina) foram equilibradas; portanto, eles emitiram uma recomendação condicional para usar ambos os agentes para sedação de adultos criticamente doentes. A implementação provavelmente dependerá da disponibilidade do medicamento e seu custo associado em instituições individuais.

**Lacunhas de evidências:** Estudos maiores e bem conduzidos que avaliem os resultados críticos que definimos precisam ser realizados. A extubação mais rápida e o aumento da sobrevida hospitalar, embora sejam considerados os blocos de construção de outros resultados a longo prazo, não são mais suficientes como os únicos descritores dos resultados centrados no paciente. Melhorias em muitos aspectos da sobrevivência, incluindo o retorno à antiga qualidade de vida, função independente e emprego, são significativas (207). Mais estudos avaliando o valor da comunicação do paciente com os membros da família durante e após os cuidados na UTI e as percepções dos pacientes, enquanto em uso de cada um desses sedativos, também são necessários; os membros do nosso painel de pacientes descreveram experiências subjetivas muito diferentes ao receberem sedativos que não puderam ser

traduzidos em conteúdo de recomendação de diretrizes. Considerações farmacocinéticas e farmacodinâmicas devem ser incorporadas tanto na escolha sedativa quanto nos métodos de oferta (162, 163). Por exemplo, os riscos e benefícios de uma estratégia de administração intermitente de benzodiazepínicos após o estabelecimento da analgesia precisam ser estudados contra o uso de infusões sedativas contínuas. As medicações benzodiazepínicas ainda constituem a base da terapia em áreas carentes de recursos; riscos e benefícios precisam ser estudados no contexto de seu custo. Além disso, o papel dos medicamentos sedativos no contexto de uma abordagem inicial com analgesia ou para complementar a analgo-sedação precisa ser mais bem estudado. O papel dos benzodiazepínicos *versus* propofol ou dexmedetomidina em pacientes com instabilidade hemodinâmica, necessidade de sedação profunda, risco de delirium ou sinais de abstinência alcoólica precisa ser estudado. Com o aumento do uso de propofol, estratégias para detectar precocemente a síndrome de infusão relacionada ao propofol são necessárias e estudos de registro em larga escala para caracterizar sua prevalência e riscos devem ser realizados. O papel das estratégias não-farmacológicas para reduzir a agitação, a ansiedade e a angústia em termos de escolha e requisitos sedativos é incerto e, portanto, nenhuma recomendação poderia ser feita a esse respeito.

### Monitoramento Objetivo da Sedação

**Pergunta:** As ferramentas de monitoramento de sedação objetivas (ferramentas baseadas no eletroencefalograma ou ferramentas como variabilidade da frequência cardíaca, actigrafia e potenciais evocados) são úteis no manejo da sedação em adultos intubados e criticamente doentes?

**Declarações Não-Classificadas:** A monitoração do Índice Bispectral (BIS) parece ser mais adequada para a titulação sedativa durante a sedação profunda ou o bloqueio neuromuscular, embora os dados observacionais também sugiram benefício potencial com sedação mais leve.

A sedação que é monitorada com o BIS em comparação com escalas subjetivas pode melhorar a titulação sedativa quando uma escala sedativa não pode ser utilizada.

**Fundamentação:** A literatura sobre ferramentas de monitoramento objetivas para sedação de estudos realizados em UTIs consiste principalmente em relatos de ferramentas baseadas em eletroencefalograma (particularmente o BIS). Poucos estudos realizados em UTI avaliaram os benefícios do desfecho (208-210). Os métodos usados para avaliar a precisão do BIS na UTI estão delineados na **Tabela Suplementar 14** (Supplemental Digital Content 18, <http://links.lww.com/CCM/D776>), e as características dos 32 estudos incluídos estão resumidas em **Tabela Suplementar 15** (Supplemental Digital Content 19, <http://links.lww.com/CCM/D777>) (161, 208–239).

Vários desafios comuns no desenho de pesquisa para esses estudos foram identificados. A relação entre os dados do eletroencefalograma e os dados subjetivos de sedação foi muitas vezes considerada constante e linear, mas essa é uma percepção imprecisa. Como a sedação se aprofunda e os pacientes não respondem, as escalas subjetivas de sedação atingem um valor mínimo (SAS 1 ou RASS -5), enquanto as ferramentas objetivas baseadas no eletroencefalograma podem continuar diminuindo até que um eletroencefalograma isoeletrico seja obtido (Supplemental Fig. 4, Supplemental Digital Content 20, <http://links.lww.com/CCM/D778>) (211). No outro extremo, com o aumento da agitação, as ferramentas objetivas atingem um máximo (isto é, um BIS 100), enquanto as escalas subjetivas continuam a descrever níveis crescentes de agitação (**Figura Suplementar 5**, Supplemental Digital Content 21, <http://links.lww.com/CCM/D779>) (211). Além disso, monitores objetivos, como o BIS, permitem a mensuração sem estimular o paciente, enquanto as escalas subjetivas de sedação exigem a avaliação da resposta do paciente aos estímulos de voz, físicos e até mesmo nocivos. Esta estimulação altera o estado preexistente do paciente e aumenta o valor do BIS; dependendo do tempo das medições do BIS (isto é, antes, durante ou após a estimulação), a concordância entre as duas técnicas de avaliação será afetada.

Os 32 estudos realizados em UTIs que compararam o BIS e a avaliação subjetiva da escala de sedação foram pontuados com base na sua abordagem de tempo entre a medição do BIS em relação à estimulação para avaliação subjetiva (0-4 pontos), tipo de estimulação (0-2 pontos), ajuste para sedação profunda (0-2 pontos) e se a qualidade do sinal do eletroencefalograma e a versão do software foram definidas (0-2 pontos) (161, 208-239). Estudos com menor potencial de confusão (4 pontos na questão do tempo) tendem a melhor concordância entre o BIS e escalas subjetivas ( $p = 0,09$ ), enquanto os estudos que não consideraram o efeito da estimulação subjetiva (pontuação 0 no tempo) tiveram o pior acordo entre o BIS e escalas subjetivas (ver a elipse vermelha na **Figura Suplementar 6**, Supplemental Digital Content 22, <http://links.lww.com/CCM/D780>).

Três estudos avaliaram o efeito do uso do BIS para avaliar a sedação em comparação com o uso de uma ferramenta subjetiva (209-211). Estes mostraram reduções no uso total de sedativos e tempos de despertar mais rápidos, apesar da sedação clínica semelhante (Ramsay 4) (208), uma redução nos eventos adversos relacionados a procedimentos (Ramsay 2-3) (209) e doses reduzidas de midazolam e fentanil, menos agitação, menor necessidade de traqueostomia e menor tempo de internação na UTI (210).

*Lacunas de evidências:* A metodologia de pesquisa para avaliar os monitores de sedação em UTI não foi padronizada, resultando em uma grande variabilidade no

desenho dos estudos, como observado acima. Definir melhores componentes e abordagens pode melhorar a qualidade dos estudos. Com o aprimoramento do rigor de pesquisa, comparações válidas entre as várias ferramentas objetivas de monitoramento de sedação e entre escalas objetivas e subjetivas de sedação podem ser possíveis. Pesquisas adicionais são necessárias para definir a melhor abordagem para lidar com questões como a profundidade da sedação (particularmente em uma época em que mais pacientes estão levemente sedados), estimulação durante a avaliação da sedação e como diferentes patologias do paciente (diagnósticos neurológicos versus não neurológicos) podem afetar a confiabilidade da ferramenta. Finalmente, mais estudos de resultados são necessários para confirmar se essas ferramentas melhoram os resultados dos pacientes ou reduzem o consumo de recursos de saúde em comparação com escalas subjetivas.

### Restrições Físicas

*Pergunta:* Quais são as taxas de prevalência, justificativa e resultados (danos e benefícios) associados ao uso de contenção física em adultos criticamente doentes intubados ou não intubados?

*Declarações Não-Classificadas:* Restrições físicas são frequentemente usadas para adultos criticamente doentes, embora as taxas de prevalência variem muito de país para país.

Os prestadores de cuidados intensivos relatam usar restrições para impedir a auto-extubação e a remoção de dispositivos médicos, evitar quedas e proteger o pessoal de pacientes combativos, apesar da falta de estudos demonstrando eficácia e preocupações de segurança associadas a restrições físicas (por exemplo, extubações não planejadas e maior agitação).

*Fundamentação:* Numa era direcionada à melhoria dos cuidados centrados no doente, o efeito que as restrições físicas têm nos cuidados e nos resultados dos adultos criticamente doentes continua a ser controverso. Restrições físicas são definidas como “qualquer método manual, dispositivo físico ou mecânico, material ou equipamento que imobilize ou reduza a capacidade de um paciente mover seus braços, pernas, corpo ou cabeça livremente” (240). Esta questão se concentra especificamente nas restrições físicas associadas ao tornozelo, ao punho ou à parte superior do tronco. O uso de contenção física varia muito, de 0% em alguns países europeus a mais de 75% na América do Norte (**Tabela Suplementar 16**, Supplemental Digital Content 23, <http://links.lww.com/CCM/D781>) (168, 241-261)). O tipo e a localização (por exemplo, pulso, tornozelo, parte superior do tronco) de restrições físicas variam de forma semelhante, com países ricos em recursos relatando o uso de restrições disponíveis comercialmente (242, 245-247, 249, 252, 255, 260, 262-268).

Os profissionais de saúde historicamente justificaram o uso de restrições físicas na UTI por várias razões, inclusive para aumentar a segurança do paciente (242, 249, 252, 262, 263); evitar a auto-extubação, o deslocamento do tubo e / ou a remoção de algum dispositivo (242, 246, 249, 255, 262, 263, 265, 266, 269); controlar o comportamento do paciente (249, 262, 265, 266, 269); proteger o pessoal de pacientes combativos (263); e prevenir quedas (242, 263, 266). Os motivos menos citados incluem os seguintes: preservar a postura / posicionamento do paciente (249, 266); falta de pessoal ou falta de supervisão durante a cobertura do intervalo (249, 263, 265); e conformidade com o paciente, membro da família ou outras sugestões do pessoal médico (265).

Até o momento, nenhum ECR explorou a segurança e a eficácia do uso de contenção física em adultos criticamente doentes. Os poucos estudos descritivos que exploram o uso de contenção física e os resultados em pacientes criticamente doentes relatam, paradoxalmente, taxas mais altas dos eventos que seu uso se destina a prevenir. Esses eventos incluem mais extubações não planejadas e reintubações frequentes (245, 247, 267, 268); maior remoção não intencional de dispositivos (268); mais tempo de permanência na UTI (245); aumento da agitação; maior uso de medicamentos benzodiazepínicos, opióides e antipsicóticos (244, 268); e aumento do risco de delirium ou desorientação (257, 259, 268, 270, 271).

Certos fatores modificáveis e não modificáveis parecem aumentar o risco de adultos criticamente doentes para o uso de contenção física. Esses fatores incluem o seguinte: idade avançada (250, 264); nível de excitação sem coma; condições neurológicas ou psiquiátricas, incluindo delirium (257, 258, 261, 268); tipo / estratégia sedativa (169, 242, 261, 272); uso de ventilação mecânica (242, 261, 263); uso de dispositivos invasivos (246, 250); relação enfermeiro-paciente e carga de trabalho percebida (242, 268, 271); e hora do dia (249). Curiosamente, os pacientes que participaram de um programa de mobilidade precoce (273) que receberam tratamento farmacológico precoce de delirium (272) e pacientes que tinham histórico de uso de álcool foram menos contidos (268).

As percepções dos pacientes de serem restringidos fisicamente durante a permanência na UTI variam, mas frequentemente provocam fortes respostas emocionais que persistem após a permanência na UTI (169, 269). Dada a prevalência, as consequências não intencionais e a percepção dos pacientes sobre o uso de contenção física, os prestadores de cuidados intensivos devem pesar de perto os riscos e benefícios dessa prática na UTI adulto antes de iniciar ou manter o uso de contenção física. Embora alguns países relatem um ambiente de UTI “livre de restrições”, pode ser possível que o uso de cuidadores de beira de leito e / ou contenções farmacológicas estejam aumentados.

*Lacunas de evidências:* Se os esforços para reduzir o uso de contenção física terão a consequência não intencional de aumentar a exposição dos pacientes a medicamentos sedativos e antipsicóticos potencialmente prejudiciais permanece incerto. O efeito que os padrões de pessoal de enfermagem, a educação da equipe e a participação do paciente / família têm sobre a incidência de uso de contenção física na UTI também ainda não foi determinado. Particularmente relevante para o cenário da UTI, a necessidade e a ética das restrições físicas durante os cuidados de final de vida precisam de maior exploração. Finalmente, o verdadeiro efeito que as restrições físicas exercem sobre os resultados relevantes para os pacientes deve ser explorado nos ECRs.

## DELIRIUM

O delirium é comum em adultos criticamente doentes. O delirium encontrado na UTI e em outros ambientes é considerado um estado patofisiológico equivalente. O delirium é um diagnóstico clínico; a maioria dos estudos detecta o delirium usando ferramentas de triagem, como o Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) ou o Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (274, 275). O delirium pode ser perturbador para os pacientes e parentes afetados e está associado a um resultado pior, e custos e permanências muito maiores na UTI e no hospital (276). Muitas lacunas de pesquisa existem nesta área (277). Nesta diretriz, abordamos seis questões acionáveis e cinco questões descritivas (ver lista de tópicos priorizados na **Tabela Suplementar 17** [Supplemental Digital Content 24, <http://links.lww.com/CCM/D782>] e os resultados da votação na **Tabela Suplementar 18** [Supplemental Digital Content 25, <http://links.lww.com/CCM/D783>]). Os resumos de evidências e as tabelas de evidências para decisão usadas para desenvolver recomendações para o grupo de delirium estão disponíveis na **Tabela Suplementar 19** (Supplemental Digital Content 26, <http://links.lww.com/CCM/D784>), e os gráficos em floresta (forest plots) para todas as meta-análises estão disponíveis na **Figura Suplementar 7** (Supplemental Digital Content 27, <http://links.lww.com/CCM/D785>).

### Fatores de risco

*Pergunta:* Quais fatores de risco predisponentes e precipitantes estão associados à ocorrência de delirium (ou seja, incidência, prevalência ou transição diária), duração do delirium ou gravidade em adultos criticamente doentes?

*Declaração Não-Classificada:* Para os seguintes fatores de risco, fortes evidências indicam que estão associados ao delirium em adultos criticamente doentes: “modificáveis” - uso de benzodiazepínicos e transfusões de sangue e “não modificáveis” - idade mais avançada, demência, coma anterior, cirurgia de emergência ou trauma pré-UTI, e escores de APACHE e ASA aumentados.

**Fundamentação:** Sessenta e oito estudos publicados de 2000 a novembro de 2015 que avaliaram delirium em adultos criticamente doentes não submetidos a cirurgia cardíaca, utilizando análise multivariada ou randomização, foram usados para avaliar variáveis como fatores de risco potenciais (**Tabela Suplementar 20**, Supplemental Digital Content 28, <http://links.lww.com/CCM/D786>). O risco de viés dos artigos recuperados foi pontuado (estudos de coorte utilizando a lista de verificação de qualidade da Scottish Intercollegiate Guidelines Network e ensaios controlados usando métodos Cochrane), e os estudos foram classificados como de alta, aceitável ou baixa qualidade (**Tabela Suplementar 21**, Supplemental Digital Content 29, <http://links.lww.com/CCM/D787>). Cada variável foi avaliada utilizando três critérios: 1) o número de estudos que a investigou; 2) a qualidade dessas investigações e 3) se existiu consistência nos estudos (ou seja, a direção da associação foi consistente para  $\geq 50\%$  dos estudos). As forças de associação não foram resumidas devido à heterogeneidade entre os estudos. Os seguintes critérios, não validados, foram usados para definir se havia evidências fortes, moderadas ou inconclusivas de que um fator de risco estava associado ao aumento do delirium: forte - mais do que ou igual a dois artigos de alta qualidade e consistência de associação; moderado - um artigo de alta qualidade e um ou mais artigos de qualidade aceitável com consistência de associação; e inconclusivos - achados inconsistentes e ausência de critérios para evidências fortes e para evidências moderadas (278). A avaliação dos fatores de risco predisponentes e precipitantes foi combinada porque estes foram estudados na maioria das investigações simultaneamente.

O uso de benzodiazepínicos e a administração de transfusões sanguíneas são os únicos dois fatores modificáveis com forte evidência de uma associação com delirium detectada pelas ferramentas de triagem (**Tabela Suplementar 22**, Supplemental Digital Content 30, <http://links.lww.com/CCM/D788>). Os fatores de risco não modificáveis com forte evidência de uma associação com o delirium incluem o aumento da idade, demência, coma anterior, cirurgia de emergência ou trauma pré-UTI e aumento dos escores APACHE e ASA. O sexo do paciente, o uso de opióides e a ventilação mecânica demonstraram cada um fortemente não alterar o risco de ocorrência de delirium. Existe evidência moderada que mostra o seguinte aumento do risco de delirium: história de hipertensão; admissão por causa de uma doença neurológica; trauma; e o uso de medicação psicoativa (por exemplo, antipsicóticos, anticonvulsivantes). Uma história de doença respiratória, internação clínica, uso de nicotina, diálise ou hemofiltração venovenosa contínua e uma pontuação mais baixa na Escala de Coma de Glasgow mostraram cada um que moderadamente que não aumentam o risco de delirium. Consulte a seção "Sedação" para uma revisão sobre como a escolha do sedativo pode afetar o delirium e a seção do

"Sono" sobre a relação entre o sono e o delirium. Para todos os outros potenciais fatores de risco associados ao delirium, as evidências atualmente permanecem inconclusivas.

## Previsão

**Pergunta:** O delirium pode ser previsto em adultos criticamente doentes?

**Declaração Não-Classificada:** Modelos preditivos que incluem fatores de risco de delirium no momento da admissão na UTI e nas primeiras 24 horas de internação na UTI foram validados e demonstraram ser capazes de prever o delirium em adultos criticamente doentes.

**Fundamentação:** Identificamos quatro estudos que utilizaram modelamento para prever o delírio na UTI (279-282), três dos quais foram considerados psicometricamente fortes (**Tabela Suplementar 23**, Supplemental Digital Content 31, <http://links.lww.com/CCM/D789>) (280-282). Destes, dois estudos tiveram como objetivo prever o delirium da UTI dentro de 24 horas após a admissão na UTI usando o PREDIção de DELIRium em pacientes de UTI (PRE-DELIRIC) (280, 281). Em um estudo multinacional, 10 preditores (idade, escore APACHE-II, categoria de internação, internação urgente, infecção, coma, sedação, uso de morfina, nível de ureia e acidose metabólica) permitiram um modelo com uma área sob a curva de Característica de Operação do Receptor (AUROC) de 0,77 (IC 95%, 0,74 - 0,79) (281). Em outro estudo multinacional de alta qualidade (282), foi construído um modelo para prever o delirium com características do paciente disponíveis na admissão na UTI. Este modelo precoce (E)-PRE-DELIRIC inclui nove preditores (idade, história de comprometimento cognitivo, histórico de abuso de álcool, ureia nitrogenada no sangue, categoria de internação, internação urgente, pressão arterial média, uso de corticosteroides e insuficiência respiratória) e foi encontrado uma AUROC de 0,76 (IC 95%, 0,73-0,77). Como os modelos PRE-DELIRIC e E-PRE-DELIRIC tinham valor preditivo semelhante, o modelo de escolha pode ser baseado na disponibilidade de preditores (**Tabela Suplementar 24**, Supplemental Digital Content 32, <http://links.lww.com/CCM/D790>). Ambos os modelos foram baseados em triagem apenas com o CAM-ICU.

**Lacunas de evidências:** Os futuros estudos etiológicos sobre o delirium devem focar os fatores de risco presumidos para os quais existem atualmente evidências inconclusivas e onde a possibilidade de modificação é provável. O efeito de uma redução nos fatores de risco de delirium conhecidos, incluindo comorbidades, sepse, abuso de nicotina e álcool, e o uso de opióides e esteroides sistêmicos na carga do delirium e no desfecho do paciente é desconhecido. Fatores de confusão são uma questão fundamental nesses estudos. Futuros estudos sobre fatores de risco de delirium devem, portanto, fazer ajustes adequados com base em fatores de risco previamente considerados (278).

## Avaliação

*Pergunta:* Devemos avaliar o delirium usando uma ferramenta válida (em comparação com a não realização dessa avaliação com uma ferramenta válida) em adultos criticamente doentes?

*Declaração de Boas Práticas:* Adultos criticamente doentes devem ser regularmente avaliados quanto ao delirium usando uma ferramenta válida.

*Observações:* As diretrizes anteriores forneceram avaliações psicométricas de instrumentos de rastreamento de dor, sedação e delirium (1). Uma reavaliação da psicometria para as ferramentas de rastreamento de delirium disponíveis não foi conduzida como parte destas diretrizes. O foco desta questão é o efeito de usar qualquer ferramenta de avaliação de delirium (vs nenhuma ferramenta de avaliação) na prática clínica.

*Fundamentação:* A maioria dos estudos sobre a avaliação do delirium combinam a intervenção de avaliação com uma ou mais estratégias de manejo (8, 110, 283), impedindo a capacidade de avaliar os desfechos relacionados ao monitoramento em si. Três estudos focaram especificamente nos efeitos da avaliação do delirium (284-286) e variaram significativamente no desenho e na escolha dos desfechos avaliados. Dois (284, 285) não encontraram relação entre a avaliação do delirium e o tempo de internação na UTI ou a duração da ventilação mecânica. Três estudos avaliaram o tempo até o diagnóstico e tratamento do delirium. Um estudo comparou a triagem usando o CAM-UTI versus avaliação clínica (285) e não relatou diferença no tempo para o diagnóstico ou tratamento com antipsicóticos. O braço CAM-ICU teve mais dias de medicação antipsicótica, mas a dose total de medicação antipsicótica administrada foi similar nos dois braços. O maior dos quatro estudos (286) comparou a implementação da ferramenta de avaliação e o uso de haloperidol, uma representação nesse estudo para a incidência e duração do delirium. Mais pacientes no período de pós-implementação foram tratados com haloperidol, mas em doses mais baixas e por menos tempo do que os pacientes no grupo de pré-implementação. Em um estudo cruzado, Reade et al (287) compararam um período de avaliação do CAM-UTI a um período de avaliações de enfermagem não estruturadas usando um formulário com uma definição de delirium. O braço CAM-ICU teve uma proporção significativamente menor de turnos de enfermagem com delirium e uma duração mais curta de delirium quando comparado com o período de avaliações não estruturadas. A detecção sistêmica de delirium pode elevar falsamente a prevalência relatada de delirium, tornando difícil capturar o verdadeiro impacto dos esforços de intervenção de redução do delirium nesse desfecho. As estratégias de implementação diferiram e as limitações de desenho significativas de cada estudo levaram a avaliações de evidência de baixa e muito baixa qualidade. Estes estudos estão resumidos na **Tabela Suplementar 25** (Supplemental

Digital Content 33, <http://links.lww.com/CCM/D791>). Embora nenhum dos estudos tenha relatado danos ao paciente, esse nível de qualidade e a heterogeneidade no desenho do estudo e nos resultados impedem uma recomendação. Essa evidência não pode estabelecer se o rastreamento do delirium sozinho é benéfico.

Em vez de uma recomendação classificada, emitimos uma Declaração de Boas Práticas não classificada, uma vez que os benefícios potenciais do monitoramento do delírio superam de longe quaisquer possíveis desvantagens. Resumir a literatura e avaliar a qualidade das evidências não foi viável devido à complexidade dos estudos. O principal benefício potencial do monitoramento do delirium é o reconhecimento precoce que pode acelerar a avaliação e a intervenção clínica. A detecção precoce pode levar à identificação imediata e correção (quando possível) da etiologia, garantia de atendimento a pacientes que experimentam sintomas angustiantes, tratamento (farmacológico ou não farmacológico) e avaliações da eficácia do tratamento. Múltiplos estudos em ambientes de UTI e não-UTI descobriram que, sem ferramentas validadas de rastreamento, enfermeiras e médicos à beira do leito não reconhecem o delirium (285, 287-294).

Quais são as consequências de não se reconhecer o delirium, além da possível detecção precoce das causas do delirium subjacente? O delirium é uma experiência angustiante para os pacientes da UTI, suas famílias e funcionários da UTI (295–298). Embora não comprovado, tal sofrimento pode ser mitigado por discussões entre funcionários e pacientes / famílias sobre o delirium. O monitoramento regular do delirium pode fornecer uma base para essas discussões (299). Estudos qualitativos sobre as experiências na UTI destacam consistentemente que os pacientes com delirium sentem maior confiança e incentivo dos familiares versus funcionários (295, 300). A detecção precoce e a identificação do delirium podem beneficiar os pacientes, promovendo a confiança quando ocorrem sintomas assustadores.

O rastreamento de delirium usando o CAM-ICU ou o ICDSC é rápido (2-5 min) (284, 286). Uma revisão sistemática recente atualizou as propriedades psicométricas das ferramentas de triagem de delirium para adultos criticamente doentes (301). A sensibilidade e especificidade das ferramentas de triagem de delirium quando comparadas com a avaliação clínica e sua reprodutibilidade e confiabilidade quando as ferramentas de triagem são substituídas por um diagnóstico clínico variam entre as populações de UTI (por exemplo, UTI de cirurgia cardíaca ou pacientes com lesão neurológica) (51, 302, 303). Uma publicação recente (304) descreve uma nova ferramenta validada (a ICU-7) para documentar a gravidade do delirium e sugere que a gravidade está associada a pior desfecho. Quase todos os ensaios clínicos que investigam estratégias para prevenir e / ou tratar o delirium são baseados em

ferramentas de avaliação do delirium. A generalização de qualquer estudo focado em delirium se baseia nesses instrumentos na prática clínica. Como as características das ferramentas (e seus fatores de confusão) são mais bem descritas, os resultados dessas investigações ajudarão a orientar futuros ensaios clínicos.

As desvantagens do rastreamento do delirium devem ser consideradas. Um rastreamento falso-positivo, embora raro com o CAM-ICU ou o ICDSC, pode resultar em tratamento farmacológico ou não farmacológico desnecessário. O uso de antipsicóticos na UTI está frequentemente associado à sua continuação e administração prolongada após a UTI e alta hospitalar (305-307). A triagem de delirium pode ser onerosa para a equipe de enfermagem (287). No contexto dos critérios necessários para gerar uma declaração de melhores práticas, sentimos que os benefícios da avaliação generalizada do delirium com o CAM-ICU ou o ICDSC superam de longe quaisquer potenciais desvantagens.

*Lacunias de evidências:* O conjunto atual de evidências que apoiam as avaliações de dor e agitação, que foram estudadas por mais tempo que o delirium, pode fornecer alguma orientação para pesquisas futuras no monitoramento do delirium (19, 106, 110, 308-310). Alguns estudos (18, 310) sugerem que a capacidade das ferramentas de avaliação de melhorar os resultados dos pacientes pode estar associada à intensidade da estratégia de treinamento utilizada e às iniciativas de melhoria de qualidade implantadas. Um estudo observacional recente (311) encontrou uma associação entre alta adesão ao monitoramento do delirium (isto é, avaliações em  $\geq 50\%$  dos dias da UTI) e melhora nos resultados dos pacientes (isto é, menor mortalidade hospitalar, menor tempo de internação na UTI e menor tempo de ventilação mecânica). Estudos futuros devem incluir várias populações de cuidados intensivos, como pacientes com diagnósticos neurológicos primários. A falta de estudos de alta qualidade investigando o efeito da avaliação do delirium ressalta as lacunas na compreensão da relação entre a avaliação do delirium e os resultados centrados no paciente, as decisões de tratamento, a satisfação do paciente e da família e a satisfação pessoal da equipe.

### Nível de Despertar e Avaliação

*Pergunta:* O nível de despertar influencia as avaliações de delirium com uma ferramenta de triagem validada?

*Declaração Não-Classificada:* O nível de despertar pode influenciar as avaliações de delirium com uma ferramenta de triagem validada.

*Fundamentação:* Quatro estudos de coorte observacionais examinaram as avaliações do delirium em diferentes níveis de vigília e sedação, conforme avaliado pelo CAM-ICU, ICDSC e RASS (312–315). Como muitos pacientes com RASS de  $-3$  foram considerados “incapazes

de avaliar”, os dados são limitados a uma avaliação da influência de um intervalo de RASS de 0 a  $-2$  na positividade do delirium. Esses dados não permitem a discriminação entre o delirium potencialmente induzido por sedativos em comparação com aquele relacionado a outras alterações patológicas (com ou sem sedação).

Um total de 12.699 avaliações de delirium (97% envolvendo o CAM-ICU) foram avaliados em pacientes com um RASS entre 0 e  $-2$ . A probabilidade de uma avaliação positiva do delirium foi significativamente maior (77% vs 23%;  $p < 0,0001$ ) quando os pacientes tinham uma RASS  $-2$  (vs um RASS de  $-1$  a 0), o que poderia sugerir que o nível de despertar influencia as avaliações do delirium. No entanto, como o delirium pode apresentar um nível de despertar diminuído, nenhuma inferência pode ser feita a partir desses dados (**Tabela Suplementar 26**, Supplemental Digital Content 34, <http://links.lww.com/CCM/D792>). Além do estudo de Patel et al (312), no qual 12% dos pacientes nos quais o delirium estava presente durante a infusão de sedativos resolveram o delirium em até 2 horas após a interrupção da infusão, nenhum outro estudo questionou se uma avaliação positiva do delirium foi resultado de como a sedação concomitante afeta o resultado do paciente ou se a sedação representa apenas um problema de confusão para a avaliação do paciente. Dado que os estudos até o momento mostraram que o delirium está associado a piores desfechos, mesmo quando um nível de despertar deprimido está presente, os clínicos não devem atualmente descartar o significado clínico do delirium nesse cenário (316-318).

*Lacunias de evidências:* Os efeitos do nível de despertar no delírio necessitam de mais estudos. Isso inclui o impacto do delirium em diferentes níveis de despertar nas avaliações de delirium (com ou sem exposição concomitante a sedativos) em desfechos importantes, como alta hospitalar e comprometimento cognitivo a longo prazo.

## Resultados

### Delirium

*Perguntas:* Quais são os resultados de curto e longo prazo do delirium em adultos criticamente doentes e estes resultados têm relação causal com o delirium?

*Declarações Não-Classificadas:* A triagem de delirium positivo em adultos criticamente doentes está fortemente associada ao comprometimento cognitivo aos 3 e 12 meses após a alta da UTI (316–319) e pode estar associada a um período mais prolongado de internação (257, 279, 316, 320-327).

O delirium em adultos criticamente doentes mostrou consistentemente NÃO estar associado ao TEPT (328-333) ou ao estresse pós-UTI (316, 333-336).

O delirium em adultos gravemente enfermos NÃO tem sido consistentemente associado ao aumento da

permanência na UTI (257, 258, 272, 279, 318, 320-326, 334, 337-352), alta para um local diferente do domicílio (257, 342 344, 353, 354), depressão (330, 356), funcionalidade / dependência (330, 334, 350, 353, 354, 357-360) ou mortalidade (316, 357).

**Fundamentação:** Apesar do fato de que 48 estudos envolvendo 19.658 pacientes descrevem os resultados potenciais associados com o delirium da UTI, a complexa relação que liga o delirium a esses desfechos ainda não foi totalmente definida (257, 258, 279, 316-326, 330-332, 334-354, 356-358, 360-365) (**Tabela Suplementar 27**, Supplemental Digital Content 35, <http://links.lww.com/CCM/D793>). Ressaltamos que essas associações não implicam causalidade e que elas destacam áreas para estudos futuros, particularmente aquelas que envolvem cognição. Outra lacuna significativa nos dados dos desfechos de delirium da UTI inclui o dano psicológico que o delirium exerce em tempo real para pacientes, familiares e cuidadores.

### **Delirium Rapidamente Reversível**

**Pergunta:** Quais são os resultados a curto e longo prazo do delirium rapidamente reversível?

**Declaração Não-Classificada:** O delírio rapidamente reversível está associado a desfechos semelhantes aos dos pacientes que nunca experimentam delirium.

**Fundamentação:** Um estudo observacional prospectivo com avaliações cegas inscreveu 102 pacientes (312) e descobriu que os resultados (permanência em UTI e hospitalar, alta e mortalidade de 1 ano) foram semelhantes entre os 12 pacientes que desenvolveram delirium rapidamente reversível, relacionado à sedação, e os 10 pacientes que nunca experimentaram delirium. A maioria dos pacientes (n = 80) que apresentavam delirium ou delirium nem sempre rapidamente reversível teve desfechos piores do que os pacientes com delirium rapidamente reversível, relacionado à sedação, ou que nunca desenvolveram delirium. Esses dados preliminares sugerem que, para um pequeno grupo de pacientes com delirium rapidamente reversível, o delirium não está associado aos resultados clínicos adversos especificamente mensurados. Avaliações de delirium devem ser realizadas antes e depois de uma interrupção diária de sedação (despertar espontâneo diário) para identificar esses subtipos de delirium.

### **Prevenção Farmacológica e Tratamento**

#### **Prevenção.**

**Pergunta:** Um agente farmacológico (vs não uso deste agente) deve ser usado para “prevenir” o delirium em todos os adultos criticamente doentes?

**Recomendação:** Sugerimos não usar o haloperidol, um antipsicótico atípico, dexmedetomidina, um inibidor da  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) redutase (isto

é, estatina) ou cetamina para prevenir o delirium em todos os adultos criticamente doentes (recomendação condicional, muito baixa a baixa qualidade de evidência).

**Fundamentação:** Os resultados considerados críticos para esta recomendação incluíram a incidência e duração do delirium, duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e mortalidade. Estudos isolados, randomizados, de adultos que foram admitidos na UTI para cuidados pós-operatórios foram revisados para o haloperidol (366); o antipsicótico atípico risperidona (367); e dexmedetomidina (368). Cada estudo relatou uma redução significativa na incidência de delirium que favorece o agente farmacológico: haloperidol IV dose programada (n = 457) após cirurgia não cardíaca (RR 0,66; IC 95% 0,45-0,97; baixa qualidade) (366); uma dose única de risperidona (n = 126) após cirurgia cardíaca eletiva (RR, 0,35; IC95%, 0,16-0,77; baixa qualidade) (366); e dexmedetomidina de dose baixa programada (n = 700) após cirurgia não cardíaca (Odds ratio [OR], 0,35; IC de 95%, 0,22 a 0,54; baixa qualidade) (368). Um ECR duplo-cego, controlado por placebo e publicado recentemente, de 1.789 adultos criticamente doentes e sem delirium, não incluído no perfil de evidência, encontrou que a administração de doses baixas de haloperidol IV na UTI até o desenvolvimento de delirium não ajudou a prevenir o delirium ou afetar a sobrevida em 90 dias (369). Outro sugeriu que a administração noturna de doses baixas de dexmedetomidina em adultos criticamente doentes com escores APACHE-II de 22 (DP 7,8) foi associada a uma proporção significativamente maior de pacientes que permaneceram livres de delirium (80% vs 54%; p = 0,008) durante a permanência na UTI (370).

Apesar da redução consistente na incidência de delirium em cada estudo, nenhum relatou uma diferença estatisticamente significativa e / ou clinicamente significativa para qualquer um dos outros resultados que o grupo considerou críticos. Os estudos randomizados que informaram esta questão incluíram pacientes adultos cirúrgicos com uma gravidade da doença menor que a metade, em média, dos pacientes (predominantemente clínicos) da UTI representados nesses estudos (366-368). Dada a forte associação entre a gravidade da doença e a ocorrência de delirium (365), os dados derivados de pacientes cirúrgicos com baixa gravidade da doença devem ser interpretados com cautela.

Muitos pacientes criticamente enfermos agudos têm delirium no momento da admissão na UTI e, portanto, as estratégias de prevenção do delirium podem não se aplicar a essa proporção da população da UTI. Dada essa lacuna de evidência e a falta de generalização de cada população de estudo para a população adulta em estado crítico, a recomendação atual reflete a preocupação do painel de que os riscos e custos potenciais de expor uma grande proporção da população adulta criticamente doente a um ou mais

medicamentos, com o objetivo de prevenir o delirium, superará qualquer benefício.

Três estudos de coorte sugerem que, quando o uso de estatina é interrompido durante uma doença crítica, a ocorrência de delirium aumenta (371–373). No entanto, um estudo randomizado recente de pacientes de cirurgia cardíaca sem delirium admitidos na UTI (não incluídos no perfil de evidências para essa questão) descobriu que o uso de atorvastatina no pré-operatório não afetou a incidência de delirium (374). O papel de um antagonista do receptor NMDA para a prevenção primária do delirium em adultos criticamente doentes estava sendo avaliado prospectivamente em um estudo randomizado no momento do desenvolvimento da diretriz. Um grande ECR recente descobriu que uma única dose sub-ansesésica de cetamina, administrada no período perioperatório, não diminuía o delirium em adultos mais velhos após cirurgias de grande porte, alguns dos quais necessitavam de internação na UTI (375).

### **Tratamento do Delirium Subsindrômico.**

*Pergunta:* Deve-se usar um agente farmacológico (contra o não uso deste agente) para “tratar o delirium subsindrômico” em todos os adultos gravemente doentes com delirium subsindrômico?

*Recomendação:* Sugerimos não usar o haloperidol ou um antipsicótico atípico para tratar o delirium subsindrômico em adultos criticamente doentes (recomendações condicionais, muito baixa a baixa qualidade de evidência).

*Fundamentação:* O delirium subsindrômico é parte de um espectro dos sintomas de delirium que prediz o resultado, está presente quando o escore do ICDSC é de 1-3 em 8 e ocorre em cerca de 30% dos adultos criticamente doentes (342). Um paciente criticamente doente que desenvolve delirium subsindrômico, comparado a um que não desenvolve delirium (ICDSC,  $\geq 4$ ) nem delirium subsindrômico, tem maior probabilidade de morrer na UTI, passar mais tempo hospitalizado e ter alta para uma instalação de cuidado de longo prazo ao invés do domicílio (342). A duração do delirium subsindrômico, quando avaliada com o uso do CAM-ICU, é um preditor independente do aumento das chances de institucionalização (376). Os resultados considerados críticos para esta recomendação incluíram a incidência, duração e gravidade do delirium; duração da ventilação mecânica; permanência na UTI; e mortalidade. Ambos os ECRs usaram o ICDSC para identificar pacientes com delirium subsindrômico e com síndrome completa (ICDSC,  $\geq 4$ ). O uso regular de haloperidol 1 mg a cada 6 horas, quando comparado ao placebo em 60 adultos mecanicamente ventilados, não foi associado a uma mudança na incidência, duração ou tempo de delírio para o primeiro episódio de delirium; dias de ventilação mecânica; ou permanência na UTI em pacientes

clínicos e cirúrgicos criticamente doentes (377). A risperidona (0,5 mg a cada 8 horas), quando comparada ao placebo em 101 pacientes de cirurgia cardíaca, associou-se à redução da probabilidade de transição de delirium subsindrômico para síndrome completa (RR, 0,41; IC95%, 0,02–0,86) (378).

Apesar desta redução na incidência de delirium, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas e / ou clinicamente significativas para nenhum dos outros resultados considerados críticos pelo grupo. Dadas essas lacunas de evidência, benefício clínico questionável e a potencial falta de aplicabilidade dos dados do estudo de Hakim et al (378) a toda população clínica e cirúrgica criticamente doente com maior gravidade da doença e diferentes fatores de risco para o delirium, a recomendação atual reflete a preocupação do painel com os riscos de expor até 35% de todos os adultos criticamente doentes à terapia antipsicótica (379). O papel da dexmedetomidina, um inibidor da HMG-CoA redutase (isto é, uma estatina), ou um antagonista do NMDA (por exemplo, cetamina) como tratamento para o delirium subsindrômico, não foi avaliado num ensaio randomizado.

### **Tratamento do Delirium**

*Pergunta:* Um agente farmacológico (vs não uso deste agente) deve ser usado para tratar o delirium em todos os adultos criticamente doentes com delirium?

*Antipsicótico / estatina.*

*Recomendação:* Sugerimos não usar rotineiramente o haloperidol, um antipsicótico típico, ou um inibidor da HMG-CoA redutase (ou seja, uma estatina) para tratar o delirium (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

*Fundamentação:* Os resultados considerados mais críticos para esta questão incluíram duração do delirium, duração da ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e mortalidade. Um total de seis ensaios clínicos randomizados foram identificados: haloperidol (n = 2) (380, 381), antipsicóticos atípicos (quetiapina) (n = 1) (382), ziprasidona (n = 1) (380), olanzapina (n = 1) (383) e uma estatina (isto é, rosuvastatina) (n = 1) (384). Um recente estudo randomizado de adultos criticamente enfermos, não incluído no perfil de evidências, mostrou que altas doses de sinvastatina não reduzem os dias gastos com delirium e coma (385). Nenhuma evidência foi encontrada para informar uma recomendação em relação ao uso de um antagonista de NMDA (por exemplo, cetamina) para tratamento com delirium.

Esta evidência sugere que o uso do antipsicótico típico, haloperidol; um antipsicótico atípico (por exemplo, quetiapina, ziprasidona); ou uma estatina não foi associada a uma duração mais curta do delirium, uma duração reduzida de ventilação mecânica ou permanência na UTI, ou a uma mortalidade diminuída. Embora os estudos randomizados

que informaram esta questão fossem realizados em pacientes clínicos e cirúrgicos que estavam gravemente doentes, cada um usou medicação de resgate antipsicótica aberta para agitação ou alucinações (368, 380- 384, 386). A administração desses medicamentos abertos ao grupo placebo nesses estudos pode influenciar os resultados dessas investigações em direção à hipótese nula. Os efeitos indesejáveis do haloperidol e antipsicóticos atípicos permanecem incertos, dadas as pequenas amostras dos estudos disponíveis.

Embora essa recomendação desencoraje o uso “rotineiro” de agentes antipsicóticos no tratamento do delirium, pacientes que experimentam sofrimento significativo secundário a sintomas de delirium, como ansiedade, medo, alucinações ou delírios, ou que estão agitados e podem ser fisicamente prejudiciais à eles próprios ou outros, podem se beneficiar do uso de curto prazo do haloperidol ou de um antipsicótico atípico até que esses sintomas angustiantes se resolvam com base na experiência clínica do painel. Os pacientes que iniciam com um antipsicótico para delirium na UTI geralmente permanecem desnecessariamente com esses medicamentos após a alta (305-307). A exposição continuada ao medicamento antipsicótico pode resultar em morbidade e custo financeiro significativos. Os membros do painel julgaram que as consequências indesejáveis do uso de haloperidol ou de um antipsicótico atípico superam em muito os benefícios potenciais para a maioria dos adultos com delirium e, portanto, emitiram uma recomendação condicional contra seu uso rotineiro.

#### *Dexmedetomidina*

**Recomendação:** Sugerimos o uso de dexmedetomidina para delirium em adultos mecanicamente ventilados, quando a agitação está impedindo o desmame / extubação (recomendação condicional, baixa qualidade de evidência).

**Fundamentação:** O único ECR usado para avaliar o papel da dexmedetomidina como tratamento de agitação impedindo a liberação do ventilador em pacientes com delirium rastreou 21.500 pacientes intubados de 15 UTIs para registrar os 71 pacientes do estudo e foi encerrado precocemente porque o montante do financiamento (do fabricante da dexmedetomidina) foi utilizado (386). Embora dexmedetomidina (vs placebo) tenha sido associada a um pequeno, mas estatisticamente significativo aumento nas horas livres de ventilador nos primeiros 7 dias após o estudo randomizado (MD, 17,3 h; IC 95%, 4,0-33,2; qualidade muito baixa), seu uso não afetou nem a permanência na UTI, nem a permanência no hospital, nem o local de disposição do paciente na alta hospitalar. Os pacientes geralmente não receberam opióides; parte da agitação pode ter sido relacionada à dor; e o número de pacientes inscritos com abstinência aguda de álcool não foi relatado.

Os membros do painel julgaram que as consequências desejáveis do uso de dexmedetomidina para pacientes em UTI ventilados mecanicamente com agitação, impedindo o desmame / extubação, superavam as potenciais consequências indesejáveis associadas ao seu uso; portanto, eles emitiram uma recomendação condicional apoiando seu uso na população restrita de adultos criticamente doentes. O papel da dexmedetomidina em pacientes com delirium sem agitação ou com agitação que não impede a liberação do ventilador permanece incerto. Recomendações sobre a escolha da sedação em adultos gravemente enfermos mecanicamente ventilados no contexto de delirium podem ser encontradas nas recomendações sobre escolha de sedativos.

**Lacunas de evidências:** Estudos avaliando estratégias de prevenção farmacológica precisam avaliar pacientes sem delirium, inscrever pacientes clínicos gravemente doentes, identificar subgrupos de pacientes nos quais os benefícios de prevenção do delirium são maiores e avaliar resultados clinicamente significativos. Para melhorar a metodologia de tais ensaios de tratamento subsindrômico, nossa compreensão da significância, características e mensuração do delirium subsindrômico precisa se expandir. Além disso, futuros estudos devem ter como alvo sintomas específicos (por exemplo, ansiedade) em vez de delirium subsindrômico como um todo. Estudos de tratamento com delirium devem se concentrar em populações de UTI de alto risco mais homogêneas, uma vez que a causa do delirium (e, portanto, a resposta à terapia) pode ser diferente. O sofrimento sintomático (por exemplo, agitação) e o resultado cognitivo e funcional a longo prazo devem ser avaliados. Medicamentos que mostraram em pequenos estudos redução dos sintomas do delirium (por exemplo, ácido valpróico) devem ser rigorosamente avaliados. Finalmente, inovações sistêmicas são necessárias para garantir que os pacientes não permaneçam indefinidamente em uso de medicamentos como antipsicóticos após o início para tratamento sintomático durante um episódio de delirium na UTI.

## **Prevenção e Tratamento Não Farmacológico**

### **Componente único**

**Pergunta:** Deve-se usar uma estratégia de componente único, não-farmacológica, não apenas focada na melhoria do sono ou na mobilização precoce (*versus* essa estratégia) para reduzir o delirium em adultos criticamente doentes?

**Recomendação:** Sugerimos não usar terapia de luz brilhante para reduzir o delirium em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, qualidade moderada de evidência).

**Fundamentação:** Os estudos de delirium na UTI sobre intervenções não farmacológicas concentraram-se em um fator de risco modificável com uma única intervenção ou

vários fatores de risco modificáveis com intervenções multicomponentes (**Tabela Suplementar 28**, Supplemental Digital Content 36, <http://links.lww.com/CCM/D794>). Para os fins destas diretrizes, uma questão abordou estudos de intervenção única e uma questão abordou estudos de intervenção multicomponente. A incidência, a prevalência e a duração do delirium foram considerados os desfechos mais importantes nas duas questões. A permanência na UTI, a permanência no hospital e a mortalidade hospitalar também foram considerados resultados críticos para essas questões. Terapia de luz brilhante, participação da família nos cuidados e um programa psicoeducacional foram as únicas intervenções de componente único que foram estudadas na UTI.

Três estudos examinaram os efeitos da terapia de luz, que não demonstrou efeito benéfico na incidência de delirium ou permanência na UTI (387-389). Um estudo antes-depois avaliou o efeito da participação familiar no cuidado (390). Os membros do painel julgaram que as consequências indesejáveis do uso de terapia de luz brilhante superaram os possíveis efeitos desejáveis associados ao seu uso e, portanto, emitiram uma recomendação condicional contra seu uso.

### **Multicomponente**

*Pergunta:* Uma estratégia multicomponente, não farmacológica (vs sem essa estratégia) deve ser usada para reduzir o delirium em adultos gravemente doentes?

*Recomendação:* Sugerimos a utilização de uma intervenção multicomponente e não farmacológica focada (mas não limitada a) redução de fatores de risco modificáveis para o delirium, melhoria da cognição e otimização do sono, mobilidade, audição e visão em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade de evidência).

*Observações:* Estas intervenções multicomponentes incluem (mas não estão limitadas a) estratégias para reduzir ou encurtar o delirium (por exemplo, reorientação, estimulação cognitiva, uso de relógios); melhorar o sono (por exemplo, minimizar a luz e o ruído); melhorar a vigília (isto é, redução da sedação); reduzir a imobilidade (por exemplo, reabilitação / mobilização precoce); e reduzir a deficiência auditiva e / ou visual (por exemplo, permitir o uso de dispositivos como aparelhos auditivos ou óculos).

*Fundamentação:* Os estudos de intervenção multicomponente avaliaram um conjunto de intervenções. Muitos exemplos de pacotes multicomponentes (8, 283, 391-396) mostraram melhores resultados em adultos criticamente doentes (**Tabela Suplementar 29**, <http://links.lww.com/CCM/D795>, Supplemental Digital Content 37). Estudos-piloto sugeriram que a combinação precoce de terapia cognitiva e fisioterapia durante a doença crítica é viável e segura (391) e que a utilização de intervenções multicomponentes não farmacológicas em pacientes de UTI é viável (392). Estudos de intervenções

multicomponentes, muitos dos quais não foram randomizados, focam o comprometimento cognitivo (por exemplo, reorientação, estimulação cognitiva, música, uso de relógios); sedação / interrupção do sono (por exemplo, redução da sedação, minimização da luz e do ruído); imobilidade (reabilitação / mobilização precoce); e deficiência auditiva e visual (por exemplo, uso de aparelhos auditivos e óculos). No geral, o uso dessas estratégias reduziu significativamente o delirium (cinco estudos, n = 1318; OR, 0,59; IC95%, 0,39-0,88) (392-396). Além disso, a duração do delirium na UTI (16 vs 20 h) (395), a permanência na UTI (387) e a mortalidade hospitalar diminuíram (393).

Outra abordagem multi-intervenção, o despertar e coordenação respiratória, monitoramento e manejo do delirium e pacote de exercício precoce e mobilidade (ABCDE), foi significativamente associado com menos delirium (n = 296; 49% vs 62%; OR, 0,55; 95% IC, 0,33 a 0,93) (7) quando avaliados em um estudo antes-depois em um hospital. Quando um pacote (*bundle*) ABCDEF revisado e ampliado (que inclui um enfoque em “F”, engajamento da Família) foi avaliado em um estudo de coorte maior, multicêntrico, de antes e depois, e onde o delirium também foi avaliado usando o CAM-ICU, uma análise ajustada mostrou que melhorias na conformidade com o pacote foram significativamente associadas à redução da mortalidade e mais dias na UTI sem coma ou delirium (9). Efeitos adversos não foram relatados nestes estudos de intervenção não farmacológica. Seis de oito pequenas intervenções dos estudos foram heterogêneas, e os estudos com resultados positivos foram observacionais. Os membros do painel julgaram que as consequências desejáveis de usar qualquer uma dessas intervenções multicomponentes para reduzir o delírio superaram quaisquer possíveis consequências indesejáveis e, portanto, emitiram uma recomendação condicional apoiando seu uso.

*Lacunas de Evidência:* No geral, a certeza das evidências que apoiam intervenções de componente único e multicomponentes é baixa. Como o delirium quase sempre tem uma etiologia multifatorial, as intervenções multicomponentes são plausivelmente mais promissoras do que as intervenções isoladas. No entanto, uma grande lacuna na compreensão dos dados disponíveis é a incerteza sobre quais intervenções resultam no efeito. O papel das famílias na redução do estresse do paciente e na facilitação de intervenções de prevenção e manejo do delirium não farmacológico requer mais pesquisas. A experiência de pacientes com delirium não foi avaliada qualitativamente. Alguns artigos descrevem as mesmas intervenções de forma diferente (2); definições consistentes devem ser estabelecidas.

## IMOBILIDADE (REABILITAÇÃO/ MOBILIZAÇÃO)

Sobreviventes de doenças críticas frequentemente experimentam muitas sequelas de longo prazo, incluindo fraqueza muscular adquirida na UTI (FMAUTI). A FMAUTI pode estar presente em 25 a 50% dos pacientes críticos (397) e está associada a prejuízos na sobrevida a longo prazo, no funcionamento físico e na qualidade de vida dos pacientes (398–400). Um fator de risco importante para a FMAUTI é o repouso no leito (398, 401). A segurança, a viabilidade e os benefícios da reabilitação e mobilização realizados no ambiente da UTI foram avaliados como possíveis meios de mitigar a FMAUTI e o funcionamento físico prejudicado.

Como destacado nas diretrizes de 2013 (1), a reabilitação / mobilização pode ser benéfica como parte das estratégias de manejo do delirium. Além disso, existem importantes associações entre as práticas de analgesia e sedação e o estado de dor e sedação com a participação dos pacientes na reabilitação / mobilização na UTI (402). Dada a crescente literatura neste campo e a interação de reabilitação / mobilização com dor, agitação e delirium, este tópico foi introduzido como uma nova parte da presente diretriz. Uma questão acionável e três questões descritivas foram abordadas (ver lista de tópicos priorizados na **Tabela Suplementar 30** [Supplemental Digital Content 38, <http://links.lww.com/CCM/D796>] e resultados de votação na **Tabela Suplementar 31** [Supplemental Digital Content 39, <http://links.lww.com/CCM/D797>]) (403). Um glossário de intervenções de reabilitação / mobilização e resultados relevantes para este tópico pode ser encontrado na **Tabela Suplementar 32** (Supplemental Digital Content 40, <http://links.lww.com/CCM/D798>). Os sumários de evidências e as tabelas de evidências para decisão usadas para desenvolver recomendações para o grupo de imobilidade (reabilitação / mobilização) estão disponíveis na **Tabela Suplementar 33** (Supplemental Digital Content 41, <http://links.lww.com/CCM/D799>), e os gráficos de floresta para todas as meta-análises estão disponíveis na **Figura Suplementar 8** (Supplemental Digital Content 42, <http://links.lww.com/CCM/D800>).

### Eficácia e Benefício

*Pergunta:* Para adultos criticamente doentes, a reabilitação ou mobilização (realizada no leito ou fora dela) é benéfica para melhorar os resultados do paciente, família ou sistema de saúde em comparação com os cuidados habituais, uma intervenção diferente de reabilitação / mobilização, placebo, ou intervenção simulada?

*Recomendação:* Sugerimos reabilitação ou mobilização em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, evidência de baixa qualidade).

*Observações:* A reabilitação é um “conjunto de intervenções destinadas a otimizar a funcionalidade e reduzir a incapacidade em indivíduos com um problema de saúde” (404). A mobilização é um tipo de intervenção dentro da reabilitação que facilita o movimento de pacientes e gasta energia com o objetivo de melhorar os resultados do paciente (405). Essa recomendação apoia a realização de intervenções de reabilitação / mobilização sobre os cuidados habituais ou sobre intervenções similares com duração reduzida, frequência reduzida ou início tardio. A implementação desta recomendação será influenciada por questões relacionadas à viabilidade, particularmente relacionadas à variabilidade na disponibilidade de pessoal adequado e recursos para realizar intervenções de reabilitação / mobilização em UTIs.

*Fundamentação:* Foi estudada uma ampla variedade de populações de doentes críticos (ver critérios de elegibilidade do estudo na **Tabela Suplementar 34** [Supplemental Digital Content 43, <http://links.lww.com/CCM/D801>]). Estudos avaliaram diferentes tipos de intervenções e diferentes períodos para iniciar a intervenção, o que nos impede de fazer recomendações mais específicas nessas áreas. Os comparadores para as intervenções incluíram a reabilitação ou mobilização nos cuidados habituais; intervenções de reabilitação ou mobilização com duração ou frequência reduzidas; ou um tempo maior para o início das atividades em comparação com o grupo de intervenção. Conforme descrito abaixo, cinco desfechos foram avaliados para essa questão. Três resultados adicionais (função cognitiva, saúde mental e tempo de retorno ao trabalho e resultados econômicos relacionados) não puderam ser avaliados devido a dados inadequados.

Identificamos um total de 16 ECRs (391, 406–420) (**Tabela Suplementar 25**, Supplemental Digital Content 33, <http://links.lww.com/CCM/D791>) que atenderam aos nossos critérios de elegibilidade e relatados em cinco desfechos críticos. As estimativas agrupadas de seis ECRs (304 pacientes) mostraram que a reabilitação / mobilização melhorou a força muscular na alta da UTI (MD na pontuação do Medical Research Council [variação, 0-60]: 6,24 pontos [IC 95%, 1,67–10,82; baixa qualidade de evidência]) (408–410, 414, 415, 420). A duração da ventilação mecânica (11 ECRs, 1.128 pacientes) foi reduzida em 1,31 dias (IC 95%, -2,44 a -0,19; evidência de baixa qualidade) (406–409, 411, 413–416). Para a qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo instrumento *36-Item Short Form Health Survey* (Questionário Curto de Pesquisa de Saúde com 36 Itens - SF-36) dentro de dois meses de alta em quatro ECRs (303 pacientes), uma melhora moderada foi observada (SMD, 0,64 [IC 95%, -0,05 a 1,34]), mas não foi alcançada significância estatística, com uma classificação geral de baixa qualidade das evidências (412, 416–418). Para os dois resultados críticos restantes, em 13 ECRs (1.421 pacientes), não houve efeito sobre a mortalidade hospitalar (qualidade moderada

das evidências) (391, 407, 408, 410-418, 420). A função física foi avaliada pelo teste “Timed Up and Go” (TUG) em três ECRs (209 pacientes) e a Função Física no Teste de UTI (Physical Function in ICU Test) em três ECRs (209 pacientes), sem efeito significativo de reabilitação / mobilização (moderada qualidade de evidência) (391, 411, 414, 416, 420). A incidência de eventos adversos para os pacientes foi muito baixa, com base em cinco ensaios e oito estudos observacionais (qualidade moderada das evidências).

A reabilitação / mobilização foi avaliada como viável, aceitável para as principais partes interessadas e, provavelmente, parece ser custo-efetiva, com base em dados preliminares. Além disso, evidências indiretas (421), juntamente com uma discussão com membros do painel (incluindo um representante dos pacientes na UTI), sugerem que os pacientes provavelmente valorizarão os benefícios da reabilitação / mobilização. Dado um pequeno benefício das intervenções de reabilitação / mobilização (realizadas no leito e fora do leito) e a baixa qualidade geral das evidências, os membros do painel concordaram que as consequências desejáveis para os pacientes provavelmente superam as consequências indesejáveis e emitiram uma recomendação condicional favorecendo intervenções de reabilitação / mobilização.

### Segurança e Risco

*Pergunta:* Para adultos criticamente doentes, a reabilitação / mobilização (realizada na cama ou fora da cama) é comumente associada a eventos de segurança ou danos relacionados ao paciente?

*Declaração Não-Classificada:* Eventos de segurança graves ou danos não ocorrem comumente durante a reabilitação física ou mobilização.

*Fundamentação:* Os dados de 10 estudos observacionais e nove ECRs (**Tabela Suplementar 35**, Supplemental Digital Content 44, <http://links.lww.com/CCM/D802>) foram revistos para responder a esta questão. Eventos graves de segurança ou danos foram definidos como uma mudança no estado fisiológico ou uma lesão que exigia uma intervenção. Esses eventos foram raros, com apenas 15 eventos relatados durante mais de 12.200 sessões em 13 estudos (283, 391, 416-418, 422-429). Uma taxa de incidência para esses eventos não pôde ser calculada porque as informações sobre o número de pacientes em risco e / ou o número de sessões de reabilitação / mobilização por paciente não foram consistentemente ou claramente relatados em muitos estudos.

A maioria dos eventos de segurança ou danos foi relacionada à respiração, com quatro dessaturações que exigiram um aumento na FiO<sub>2</sub> (423, 429) e três extubações não planejadas (285). Ocorreram três eventos musculoesqueléticos: uma queda (427), uma ruptura do

tendão de Aquiles (418) e uma exacerbação de poliartralgia (416). Ocorreram dois eventos cardiovasculares: uma urgência hipertensiva (391) e um episódio de síncope (416). Em geral, o dano ao paciente relacionado à reabilitação / mobilização é raro; esta conclusão é apoiada por uma recente meta-análise (430).

### Indicadores para o Início

*Pergunta:* Para adultos criticamente doentes, que aspectos do estado clínico do paciente são indicadores para o início seguro da reabilitação / mobilização (realizada no leito e fora do leito)?

*Declarações Não-Classificadas:* Os principais indicadores para iniciar com segurança a reabilitação / mobilização incluem estabilidade cardiovascular, respiratória e neurológica.

Infusões vasoativas ou ventilação mecânica não são barreiras para iniciar a reabilitação / mobilização, supondo que os pacientes estejam estáveis com o uso dessas terapias.

*Fundamentação:* início seguro de reabilitação física ou mobilização foi avaliado em 17 estudos (283, 391, 407, 408, 413, 416-418, 424-426, 429, 431-435), que envolveram 2.774 pacientes e relataram critérios cardiovasculares, respiratórios ou neurológicos (**Tabela Suplementar 36**, Supplemental Digital Content 45, <http://links.lww.com/CCM/D803>). Os dados desses estudos foram sumarizados e a opinião de especialistas foi usada para determinar as faixas sugeridas para critérios cardiovasculares, respiratórios, neurológicos e outros critérios relevantes, dentro dos quais a reabilitação / mobilização pode ser iniciada com segurança (Tabela 1). Embora esses parâmetros tenham sido baseados em pesquisa clínica com a aplicação clínica interpretada por meio de opinião de especialistas, eles não devem substituir o julgamento clínico. Todos os limiares devem ser interpretados ou modificados, conforme necessário, no contexto dos sintomas clínicos individuais dos pacientes, valores esperados, tendências recentes e quaisquer metas ou objetivos prescritos pelo médico.

### Indicadores para Interrupção

*Pergunta:* Para pacientes adultos criticamente enfermos, que aspectos do estado clínico do paciente são indicadores de que a reabilitação / mobilização (realizada no leito e fora do leito) deve ser interrompida?

*Declarações Não-Classificadas:* Os principais indicadores para interromper a reabilitação / mobilização incluem o desenvolvimento de nova instabilidade cardiovascular, respiratória ou neurológica.

Outros eventos, como queda ou mau funcionamento do dispositivo médico e estresse do paciente, também são indicações para parar.

**Fundamentação:** Os indicadores para interromper a reabilitação / mobilização foram relatados em 14 estudos (283, 391, 407, 408, 413, 416, 418, 424, 425, 429, 431-434) que envolveram 2.617 pacientes (**Tabela Suplementar 37**, Supplemental Digital Content 46, <http://links.lww.com/CCM/D804>). Critérios de interrupção específicos para instabilidade cardiovascular, respiratória ou neurológica foram identificados. Os dados desses estudos foram resumidos, e a opinião dos especialistas foi usada para determinar os critérios cardiovasculares, respiratórios, neurológicos e outros critérios relevantes para interromper a reabilitação / mobilização (Tabela 1). Embora esses parâmetros tenham sido baseados em pesquisa clínica com aplicação clínica interpretada por meio de opinião de especialistas, eles não devem substituir o julgamento clínico.

**Lacunas de evidências:** O campo de reabilitação / mobilização baseada na UTI está em um estágio inicial, com um conjunto de evidências em rápida evolução. Muitas questões de pesquisa continuam pendentes. As orientações importantes para futuras pesquisas incluem a compreensão das diferenças nos resultados dos pacientes de acordo com o tipo de intervenção e o tempo, frequência, duração e intensidade das intervenções. O modo de prestação de intervenção, incluindo a perícia / treinamento do pessoal que presta intervenções, precisa de investigação adicional. A influência das condições do paciente (por exemplo, estado funcional pré-UTI, presença de delirium e sedação, perda de massa muscular e disfunção nervosa e muscular) nos resultados dos pacientes após intervenções de reabilitação / mobilização deve ser examinada. Esses fatores podem ajudar a identificar possíveis subgrupos de pacientes criticamente doentes que possam obter o maior benefício das intervenções de reabilitação / mobilização. Além disso, métodos para avaliar a experiência do paciente durante a reabilitação / mobilização, particularmente em pacientes críticos que não verbalizam, são necessários. O relato padronizado de detalhes de intervenção (por exemplo, tempo, frequência, duração e intensidade), potenciais eventos de segurança e resultados a curto e a longo prazo facilitarão as comparações entre estudos e contextos. Finalmente, pesquisas futuras devem continuar a avaliar as propriedades de mensuração de medidas de resultados de curto e longo prazo para determinar as abordagens mais eficazes e eficientes para avaliar os efeitos da reabilitação / mobilização.

## INTERRUPÇÃO DO SONO

O sono inadequado é uma queixa comum e uma fonte de sofrimento para muitos pacientes graves (436, 437). A interrupção do sono em pessoas criticamente doentes pode ser grave e caracteriza-se por fragmentação do sono, ritmos circadianos anormais, aumento do sono leve (estágio N1 + N2) e diminuição do sono de ondas lentas (estágio N3) e movimentos oculares rápidos (REM) (438– 440). A interação de medicamentos, doença crítica, delirium, perfusão cerebral

e sono é complexa, mas é importante e é um foco crescente de pesquisa. Um glossário dos termos relacionados ao sono usados nesta seção pode ser encontrado na **Tabela Suplementar 38** (Supplemental Digital Content 47, <http://links.lww.com/CCM/D805>), e uma visão geral do sono normal e sua arquitetura como caracterizada pela polissonografia pode ser encontrada na **Tabela Suplementar 39** (Supplemental Digital Content 48, <http://links.lww.com/CCM/D806>).

Além do distúrbio emocional, há a hipótese de que o distúrbio do sono contribua para o delirium na UTI (441-443), a duração prolongada da ventilação mecânica (444), o desarranjo da função imunológica (445, 446) e a disfunção neurocognitiva. Dado que o sono é um fator de risco potencialmente modificável que influencia a recuperação em adultos criticamente doentes, este tópico foi introduzido na presente diretriz e é abordado em quatro questões acionáveis e seis descritivas (ver lista de tópicos priorizados na **Tabela Suplementar 40** [Supplemental Digital Content 49, <http://links.lww.com/CCM/D807>] e os resultados da votação na **Tabela Suplementar 41** [Supplemental Digital Content 50, <http://links.lww.com/CCM/D808>]). Os resumos de evidências e as tabelas de evidências para decisão usadas para desenvolver recomendações para o grupo de sono interrompido estão disponíveis na **Tabela Suplementar 42** (Supplemental Digital Content 51, <http://links.lww.com/CCM/D809>), e os gráficos de floresta para todas as meta-análises concluídas estão disponíveis na **Figura Suplementar 9** (Supplemental Digital Content 52, <http://links.lww.com/CCM/D810>).

## Caracterização

### **Criticamente doente versus saudável**

**Pergunta:** Como o sono em adultos criticamente doentes difere do sono normal em adultos saudáveis?

**Declarações Não-Classificadas:** O tempo de sono total (TST) e a eficiência do sono são geralmente normais.

A fragmentação do sono, a proporção do tempo gasto em sono leve (estágios N1 + N2) e o tempo gasto dormindo durante o dia (*versus* durante a noite) são maiores.

A proporção de tempo gasto em sono profundo (estágio N3 de sono e REM) é menor.

A qualidade subjetiva do sono é reduzida.

**Fundamentação:** Pequenos estudos sugerem que o TST e a eficiência do sono são normais durante a doença crítica, embora exista uma considerável variabilidade entre pacientes (443, 447). Durante a doença crítica, a proporção de tempo gasto em sono leve (estágios N1 + N2) é aumentada e o tempo gasto em sono profundo (estágios N3 + sono REM) é reduzido (438, 440, 448-450). A fragmentação do sono (ou seja, o número de superficializações do sono e despertares por hora) é maior em adultos criticamente

doentes do que indivíduos saudáveis (449, 451, 452). Entre adultos saudáveis expostos ao ambiente da UTI, constatou-se que o sono diurno aumenta a cada dia gasto no ambiente da UTI e representa um terço do sono total (453). Em adultos criticamente doentes, a proporção de sono total durante o sono diurno tem se mostrado tão alta quanto 57% (444, 454).

A qualidade subjetiva do sono é gravemente alterada durante a doença crítica; os pacientes avaliam sua qualidade de sono na UTI como sendo consideravelmente pior do que o sono em casa (449, 455, 456).

**TABELA 1. Resumo dos Critérios de Segurança para Iniciar e Parar a Reabilitação ou Mobilização Física Realizada no Leito e Fora do Leito**

Sistema	Iniciando Sessões de Reabilitação / Mobilidade <sup>a</sup>	Parando as Sessões de Reabilitação / Mobilidade <sup>a</sup>
<b>Sistema</b>	<b>A reabilitação ou mobilidade pode ser “iniciada” quando TODOS os seguintes parâmetros estiverem presentes:</b>	<b>A reabilitação ou mobilidade deve ser “interrompida” quando houver QUALQUER um dos seguintes parâmetros:</b>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A frequência cardíaca está entre 60 e 130/min,</li> <li>• A pressão arterial sistólica está entre 90 e 180 mmHg, ou</li> <li>• A pressão arterial média está entre 60 e 100 mmHg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A frequência cardíaca diminui abaixo de 60 ou aumenta acima de 130 / min,</li> <li>• A pressão arterial sistólica diminui abaixo de 90 ou aumenta acima de 180 mmHg, ou</li> <li>• Pressão arterial média diminui abaixo de 60 ou aumenta acima de 100 mmHg</li> </ul>
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A frequência respiratória é entre 5 e 40 / min</li> <li>• SpO<sub>2</sub> ≥ 88%</li> <li>• FiO<sub>2</sub> &lt;0,6 e pressão expiratória final positiva &lt;10</li> <li>• As vias aéreas (tubo endotraqueal ou traqueostomia) estão adequadamente protegidas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A taxa respiratória diminui abaixo de 5 ou aumenta acima de 40 respirações / min</li> <li>• SpO<sub>2</sub> diminui abaixo de 88%</li> <li>• Preocupações quanto à segurança adequada das vias aéreas (tubo endotraqueal ou traqueostomia)</li> </ul>
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capaz de abrir os olhos ao chamado</li> </ul> <p>Além disso, os seguintes sinais e sintomas clínicos devem estar “ausentes”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmia nova ou sintomática</li> <li>• Dor no peito possivelmente relacionada a isquemia miocárdica</li> <li>• Trauma ou lesão espinhal instável</li> <li>• Fratura instável</li> <li>• Sangramento gastrointestinal ativo ou descontrolado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações na consciência, tais como não seguir instruções, atordoamento, combativo ou agitado</li> </ul> <p>Além disso, se os seguintes sinais clínicos, sintomas ou eventos se desenvolverem e parecerem clinicamente relevantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmia nova / sintomática</li> <li>• Dor no peito possivelmente relacionada a isquemia miocárdica</li> <li>• Assincronia com ventilador</li> <li>• Queda</li> <li>• Sangramento</li> <li>• Remoção ou avaria de dispositivo médico</li> <li>• Desconforto relatado pelo paciente ou observada pelo clínico</li> </ul>
Outro	<p>As sessões de mobilização podem ser realizadas com o seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispositivos de acesso vascular femoral, com exceção das bainhas femorais, nas quais a mobilização do quadril é geralmente evitada</li> <li>• Durante a terapia de substituição renal contínua</li> <li>• Infusão de medicamentos vasoativos</li> </ul>	

SpO<sub>2</sub> = saturação de oxigênio.

<sup>a</sup> Baseado em estudos clínicos publicados e opinião de especialistas, mas não deve ser um substituto para o julgamento clínico. Todos os limites devem ser interpretados ou modificados, conforme necessário, no contexto dos sintomas clínicos individuais dos pacientes, valores “normais” e tendências recentes, enquanto no hospital, e quaisquer metas ou objetivos prescritos pelo médico.

### **Delirium Versus Sem Delirium**

*Pergunta:* O sono é diferente em adultos criticamente doentes, se o delirium (vs sem delirium) estiver presente?

*Declarações Não-Classificadas:* A presença de delirium pode não afetar o TST, a eficiência do sono ou a fragmentação do sono.

A influência do delirium na proporção do tempo gasto em sono leve (N1 + N2) versus sono profundo (N3) é desconhecida.

O sono REM é menor se o delirium estiver presente.

O delirium está associado a uma maior interrupção do ciclo de sono circadiano e aumento do sono durante o dia.

Se o delirium afeta a qualidade subjetiva relatada do sono, ainda não está claro.

**Fundamentação:** O delirium não foi avaliado na maioria dos estudos de sono com polissonografia na UTI. Quatro estudos avaliaram o sono com polissonografia em adultos criticamente doentes com delirium que foi avaliado com uma ferramenta de triagem validada (443, 447, 457). Dois dos estudos excluíram pacientes que receberam sedação (443, 447). O TST e a eficiência do sono são semelhantes entre pacientes delirantes e não-delirantes (443, 447). Um pequeno estudo de pacientes com ventilação não invasiva (VNI) encontrou que a fragmentação do sono é semelhante, independentemente da presença de delirium (443). A influência do delirium na proporção do tempo gasto em sono leve (N1 + N2) (vs sono N3 mais profundo) não foi relatada em nenhum dos estudos. A quantidade de sono REM foi significativamente menor em pacientes com delirium (443). Os dias com delirium foram maiores naqueles pacientes com uma quantidade muito baixa de sono REM, sugerindo que existe uma associação entre a quantidade de sono REM e o delirium (442). Um estudo descobriu que o delirium está associado a uma maior interrupção do ciclo de sono circadiano, como evidenciado pelo sono diurno tornando-se uma proporção maior do TST (443). A qualidade subjetiva de sono relatada mais alta foi associada à menor incidência de delirium em um estudo observacional (312) e, em um ECR, o uso do tampão de ouvido reduziu o delirium e melhorou a qualidade subjetiva do sono (458). Em um estudo de melhoria da qualidade do sono “pré-pós”, os pacientes avaliaram seu sono antes e durante o protocolo multicomponente do sono de forma semelhante, embora significativamente menos pacientes tivessem coma / delirium durante a intervenção (459). O relato subjetivo de qualidade do sono por pacientes com delirium pode não ser confiável.

### **Ventilação Mecânica versus Sem Ventilação Mecânica**

**Pergunta:** O sono é diferente em adultos criticamente doentes que são mecanicamente ventilados (vs não ventilados mecanicamente)?

**Declarações Não-Classificadas:** O uso de ventilação mecânica em adultos criticamente doentes pode piorar a fragmentação do sono, a arquitetura e o ritmo circadiano (sono diurno) em comparação com o sono normal, mas esses efeitos são frequentemente variáveis e ainda não foram totalmente investigados.

O uso de ventilação mecânica (vs períodos sem ventilação mecânica) em pacientes com insuficiência respiratória pode melhorar a eficiência do sono e reduzir a fragmentação, mas os dados são limitados.

**Fundamentação:** A ventilação e o sono compartilham relações complexas e recíprocas. Durante o sono, o consumo de oxigênio e a produção de CO<sub>2</sub> diminuem, levando a uma redução fisiológica da ventilação em comparação com a vigília. Pressão de suporte excessiva, assincronia do

ventilador ou alarmes do ventilador podem provocar superficialização do sono e interrupções do sono. Para os fins desta questão, “ventilados” referiam-se a pacientes ventilados mecanicamente (invasiva e não invasivamente) e “não ventilados” como pacientes que respiram sem assistência respiratória (ou seja, sem pressão de suporte, os pacientes podem estar recebendo pressão positiva contínua nas vias aéreas). Apenas estudos que incorporaram avaliação polissonográfica foram avaliados.

Embora três estudos de polissonografia tenham comparado grupos distintos ventilados e não ventilados (451, 454, 461), dois estudos avaliaram os mesmos pacientes antes e após a assistência ventilatória (451, 454). Durante a ventilação, a duração do sono foi menor do que o normal (241, 443, 448, 453, 454, 462-464), normal (438, 465) ou maior que o normal (466, 467). Os índices de superficialização do sono são menores durante a ventilação (460), e a fragmentação do sono é menor com a VNI do que sem ventilação (243, 443, 448, 453, 454, 462-464).

A fragmentação do sono é maior durante a ventilação mecânica (vs sem ventilação) (449) e VNI (vs sem ventilação) (454). A proporção de tempo gasto no estágio N3 de sono é reduzida em adultos criticamente doentes ventilados (0–27%) (438, 439, 448, 449, 453, 462, 464, 467–473), assim como a proporção de tempo gasto em sono REM é reduzida (0-14%) (241, 438, 440, 443, 448, 450, 451, 453, 454, 462, 464-473). O índice de fragmentação do sono durante a ventilação mecânica varia de 18 a 35 superficializações do sono e despertares por hora de sono (241, 438, 440, 443, 448, 450, 451, 453, 454, 462, 464-474). Suspeita-se que as superficializações do sono relacionados à respiração sejam um fator importante envolvido na fragmentação do sono em adultos criticamente doentes, relatado em um estudo como causador de 19% (11-30) de superficializações do sono e despertares do sono (241, 438, 440, 448, 450 451, 453, 454, 460, 462, 464-474). Entre adultos criticamente doentes ventilados, estudos mostram consistentemente que, entre pacientes ventilados, a proporção de tempo gasto no sono diurno varia de 36% a 57% e é maior do que em pacientes não ventilados (438, 440, 443, 450, 453, 454 470).

Comparando a ventilação mecânica (vs sem ventilação mecânica) em adultos gravemente doentes, três estudos mostraram maior TST durante a ventilação mecânica (241, 436, 438), enquanto um estudo não mostrou diferença (461). Em pacientes com traqueostomia, a mediana (intervalo interquartil) da eficiência do sono é maior durante a ventilação (61% [38–74]) do que sem suporte ventilatório (44% [9–63]) (451). Dois estudos mostraram que a fragmentação do sono é significativamente menor durante a ventilação mecânica (vs sem ventilação) (472, 473), enquanto um estudo não mostrou diferença (451). Dois estudos não mostraram diferença significativa nos estágios do sono, enquanto um estudo mostrou melhor arquitetura do

sono com menos sono leve (estágio N1) e mais sono profundo (estágios 3 e sono REM) durante períodos com VNI do que sem VNI (454).

**Lacunias de evidências:** São necessários estudos adicionais para definir a influência da doença crítica, delirium e ventilação mecânica na qualidade do sono. Uma avaliação sistemática do delirium deve ser feita paralelamente ao registro polissonográfico (472). Entre os estudos, considerável variabilidade foi relatada em relação a todos os parâmetros do sono. Essas discordâncias podem ser devidas a vários fatores, como tempo total de gravação, qualidade das gravações, experiência do apontador (consciência do sono atípico), os critérios usados para analisar o sono (isto é, regras de Rechtschaffen et Kales *versus* Drouot-Watson) (457, 475, 476), gravidade da doença, dias de permanência na UTI no dia da avaliação polissonográfica, tipo do sedativo e profundidade de sedação, e se o delirium está presente. A harmonização em regras de pontuação e práticas de registro (por exemplo, registro sistemático de níveis de ruído e estado mental) e o estudo de grupos homogêneos de pacientes podem ajudar a avaliar a prevalência de alterações do sono em pacientes criticamente enfermos. Dados detalhados sobre potenciais interruptores do sono são importantes quando se avalia a fragmentação do sono. O efeito da interrupção do sono nos resultados de curto e longo prazo clinicamente relevantes em grandes grupos de pacientes homogêneos permanece incerto. Finalmente, ferramentas confiáveis para avaliar a interrupção do ritmo circadiano ainda precisam ser identificadas.

### Prevalência do Sono Incomum / Dissociado

**Pergunta:** Qual é a prevalência de padrões de sono incomuns ou dissociativos em adultos criticamente doentes?

**Declaração Não-Classificada:** A prevalência de padrões de sono incomuns ou dissociados é altamente variável e depende das características do paciente.

**Fundamentação:** O sono atípico, caracterizado por ondas  $\delta$  sem qualquer organização cíclica e pela ausência de complexos K e fusos do sono, que são considerados as características definidoras do eletroencefalograma do estágio N2 do sono, foi relatado pela primeira vez em pacientes sedados (438). A vigília patológica é frequentemente associada ao sono atípico e é caracterizada por um eletroencefalograma lento não-reativo e pela dissociação entre os ritmos do eletroencefalograma e a vigília comportamental. Durante o sono atípico, não incluído nas regras convencionais de pontuação do eletroencefalograma de Rechtschaffen e Kales, o eletroencefalograma pode exibir ondas  $\delta$  ou  $\theta$  (evocativas do sono) em pacientes acordados ou ondas  $\alpha$ - $\beta$  (sugestivas de vigília) em um paciente comatoso (457, 476).

Onze estudos relataram a prevalência dos padrões anormais do eletroencefalograma do sono que satisfazem os critérios para o sono atípico (438, 440, 443, 450, 457, 464, 476-481). Em pacientes de UTI não sedados ou levemente sedados, a prevalência do padrão de eletroencefalograma anormal do sono varia de 23% a 31% (440, 443, 450, 457, 480). Quando são utilizados critérios para excluir pacientes com fatores conhecidos para esses padrões eletroencefalográficos anormais (por exemplo, recebendo sedativos / opióides, coma de delirium ou sepse ou história de epilepsia), a prevalência de sono atípico torna-se inexistente (0%) (464). Em pacientes sedados, a prevalência de pelo menos um padrão de eletroencefalograma dissociado (vigília ou sono dissociados) varia de 60% a 97% (438, 476, 481), e a prevalência de padrões de eletroencefalograma de sono incomum isolados varia de 50% a 70%. (475, 481). A variabilidade na presença daqueles fatores (isto é, sedação, sepse e delirium) que sabidamente influenciam os padrões anormais do eletroencefalograma do sono provavelmente explica a variabilidade na prevalência entre os estudos (438, 440, 457, 476).

**Lacunias de evidências:** As gravações do sono em adultos criticamente doentes devem ser cuidadosamente examinadas para identificar novos padrões de sono incomuns ou dissociativos usando abordagens publicadas e critérios específicos (457, 476). As características clínicas dos pacientes com esses padrões incomuns e seus mecanismos e desfechos associados, tanto durante quanto após a internação na UTI, devem ser investigadas.

### Fatores de risco

#### Antes da Admissão na UTI

**Pergunta:** Quais fatores de risco que existem antes do início da doença crítica afetam a qualidade do sono em adultos criticamente enfermos na UTI?

**Declaração Não-Classificada:** Pacientes que relatam sono de má qualidade e / ou uso de auxílio farmacológico para dormir em casa têm maior probabilidade de relatar sono de má qualidade na UTI.

**Fundamentação:** Os seguintes fatores existentes antes do início da doença crítica foram examinados para determinar se afetam a qualidade do sono na UTI: sexo feminino, idade avançada, qualidade ruim do sono em casa, uso regular de medicamentos para dormir em casa e condições clínicas preexistentes (por exemplo, hipertensão, diabetes, câncer e doenças da tireoide) (**Tabela Suplementar 43**, Supplemental Digital Content 53, <http://links.lww.com/CCM/D811>). Destes, apenas “relato de sono de má qualidade em casa” (459, 482, 483) e “uso regular de uma ajuda farmacológica para dormir em casa” (450, 482) foram consistentemente relatados em mais de um estudo

como associados à percepção de menor qualidade de sono na UTI.

### ***Durante a Permanência na UTI***

*Pergunta:* Quais fatores de risco adquiridos na UTI afetam a qualidade do sono em adultos gravemente doentes?

*Declaração Não-Classificada:* Dor, estímulos ambientais, interrupções relacionadas à assistência médica, fatores psicológicos, fatores respiratórios e medicamentos afetam a qualidade do sono na UTI.

*Fundamentação:* Fatores percebidos pelo paciente que contribuem para o sono de má qualidade entre adultos criticamente doentes foram relatados de acordo com sua gravidade (grau em que interromperam o sono) ou incidência (frequência com que foram relatados) em 12 estudos observacionais (455, 456, 460, 482, 484-492) (**Tabela Suplementar 44**, Supplemental Digital Content 54, <http://links.lww.com/CCM/D812>). Os fatores mais frequentemente citados pelos pacientes como perturbadores do sono foram ruídos, dor e desconforto, imobilidade / restrição de movimentos, intervenções de cuidados de enfermagem e preocupação / ansiedade / medo (449, 455, 456, 482, 484-490, 492, 493). Quatro estudos (449, 456, 482, 492) usaram o Questionário “Sono no Centro de Terapia Intensiva (UTI)” (455) para avaliar a gravidade da interrupção do sono causada por sete fatores extrínsecos (ambientais) (classificados em uma escala de 1– 10 com 1 sendo sem interrupção e 10 interrupções significativas). Os três principais fatores extrínsecos relatados que perturbaram o sono foram ruídos, iluminação e intervenções de enfermagem (por exemplo, banhos). Todos os sete fatores, incluindo os três primeiros, classificaram 5 ou menos na escala de 10 pontos de interrupção do sono (455, 482, 484). Quando os pacientes da UTI foram solicitados a classificar 35 fatores intrínsecos e extrínsecos em uma escala de 0 a 4 (com base em quão perturbador cada fator era para dormir), os principais fatores intrínsecos foram dor, incapacidade de se sentir confortável, o leito e procedimentos sendo realizados no paciente (456, 485-490, 492, 493). Uma lista completa dos fatores identificados pelo paciente está resumida na Tabela 2.

Além de pedir aos pacientes que identifiquem fatores que interrompem o sono, outros estudos mediram o sono objetivamente usando polissonografia ou actigrafia e tentaram correlacionar fatores de risco com várias medidas de sono. Fatores que se mostraram correlacionados com a interrupção do sono em análises univariadas incluem gravidade da doença (494), delirium (442, 443), hipoxemia e alcalose (494), receber um benzodiazepínico (442) ou propofol (464), assincronia paciente-ventilador (454), respiração espontânea (vs mecanicamente suportada) (452) e um modo espontâneo de ventilação (vs. um modo controlado) (472, 495). Verificou-se que o ruído se correlaciona temporalmente com a superficialização do sono, mas parece ser responsável por apenas 10 a 17% de todos os despertares (449, 455, 482, 484). Apenas um estudo incluiu análise multivariada e descobriu que a presença de um tubo endotraqueal (isto é, recebendo ventilação mecânica) parecia conferir melhor qualidade ao sono (460). O sono de pacientes individuais pode ser afetado diferentemente por vários fatores de risco (por exemplo, alguns pacientes podem ficar mais incomodados com o ruído do que outros pacientes) e pelo significado ou relevância para os pacientes (por exemplo, alguns pacientes sentem-se mais confortáveis ouvindo a enfermeira por perto, enquanto outros sentem-se incomodados por isto) e a disposição intrínseca do paciente (por exemplo, susceptibilidade a se sentir preocupado, com medo ou desconfortável em circunstâncias semelhantes).

**TABELA 2. Lista de fatores que os pacientes relatam como prejudiciais ao sono**

Meio Ambiente	Fisiológico e Fisiopatológico
Ruído (447, 453, 454, 480, 483-488, 490, 491)	Dor (454, 483-486, 488, 490, 491)
Luz (241, 453, 454, 480, 482-484, 486-488)	Desconforto (454, 483, 486, 488, 490)
Conforto da cama (483, 486-488)	Sentindo muito calor ou muito frio (484, 486, 488)
Atividades em outros leitos (483, 486, 487)	Dificuldade respiratória (484, 491)
Visitantes (clínico ou familiar) (483)	Tosse (484, 491)
Sistema de ventilação do quarto (483)	Sede (484, 486) e fome (486, 488)
Lavagem das mãos pelos médicos (483)	Náusea (484, 488)
Mal cheiro (486, 488)	Necessidade de uso de comadre / mictório (486, 488)
Relacionado ao Cuidado	Psicológico
Cuidados de Enfermagem (447, 453, 480, 482-484, 486, 488, 491)	Ansiedade / preocupação / estresse (483, 484, 486, 489-491)
Procedimentos com paciente (447, 453, 480, 482, 483, 487, 488)	Medo (485, 486, 489)
Medidas de sinais vitais (442, 448, 475, 477, 481, 483)	Ambiente desconhecido (485, 488, 491)
Testes diagnósticos (447, 453, 480, 483)	Desorientação temporal (454, 486)
Administração de medicação (447, 453, 480, 482)	Solidão (488, 491)
Mobilidade restrita por equipos de soro / cateteres (454, 486, 488)	Falta de privacidade (485, 488)
Equipamento de monitoramento (454, 486, 488)	Vestuário hospitalar (486, 488)
Máscara de oxigênio (486, 488)	Ausência de rotina de dormir (483)
Tubo endotraqueal (491)	Não saber os nomes das enfermeiras (486)
Cateteres urinários (486)	Não entender termos médicos (486)

*Lacunas de evidências:* Estudos usando questionários e entrevistas, enquanto centrados no paciente, estão sujeitos a viés de memória e excluem pacientes que não são capazes de autorrelato devido à sedação, delirium, demência ou lesão cerebral aguda. Além disso, os pacientes podem ter um sono que é severamente fragmentado com micro superficializações, mas os pacientes podem não ser capazes de identificar os fatores de interrupção do sono porque não foram totalmente despertados do sono. Os estudos que usam polissonografia são limitados àqueles que podem ser analisados por critérios padrão e excluem eletroencefalogramas altamente anormais ou aqueles com sinais de eletroencefalograma de baixa qualidade. Estudos correlacionando vários fatores com o sono prejudicado na polissonografia não provam causalidade, apenas associação, e foram apenas associações muito fracas na análise univariada.

## Resultados

*Pergunta:* O sono e as alterações do ritmo circadiano “durante” a internação na UTI afetam os resultados durante e / ou após a permanência na UTI em adultos criticamente enfermos?

*Declarações Não-Classificadas:* Embora exista uma associação entre a qualidade do sono e a ocorrência de delirium em adultos criticamente doentes, uma relação de causa-efeito não foi estabelecida.

Uma associação entre a qualidade do sono e a duração da ventilação mecânica, o tempo de permanência na UTI e a mortalidade na UTI em adultos criticamente doentes permanece obscura.

Os efeitos da qualidade do sono e alterações do ritmo circadiano nos desfechos em pacientes críticos após a alta da UTI são desconhecidos.

*Fundamentação:* Um conjunto de estudos ajuda a responder a estas questões (**Tabela Suplementar 45, Supplemental Digital Content 55**, <http://links.lww.com/CCM/D813>). Frequentemente, a baixa qualidade do sono é considerada um fator de risco potencialmente modificável para o delirium da UTI; vários estudos avaliaram essa relação. Adultos criticamente doentes que são gravemente privados de sono têm 30% mais chances de ter alterações no estado mental (441). Estudos subsequentes de polissonografia apoiaram ainda mais essa associação (442, 451). Adultos criticamente doentes com privação importante de REM (442, 451) e ruptura do ciclo de sono circadiano (evidenciada por uma maior proporção de sono durante o dia) são mais propensos a apresentar delirium (451). A má qualidade do sono também foi considerada um fator de risco independente (496) para o delirium da UTI na cirurgia cardíaca. Além disso, estudos observacionais antes e depois de pacotes multidisciplinares que incluem protocolos de aprimoramento do sono mostraram diminuir a prevalência de delirium (312, 454), embora em apenas um estudo a eficiência do sono tenha melhorado com a intervenção (312). Embora exista uma associação entre a qualidade do sono e a ocorrência de delirium, ainda não se sabe se o sono ruim é causa de delirium.

O uso de um protocolo de prevenção de delirium multicomponente que incorporou um protocolo não-farmacológico de melhora do sono foi associado a menor duração do delírio e mais dias livres de ventilador (497). A relação do sono com esses desfechos ainda não está clara, já que o sono não foi medido no estudo. Pacientes com sono anormal (aumento do sono diurno; redução do REM) apresentaram maior probabilidade de falha da VNI e necessitaram de intubação e ventilação mecânica (443). Em um pequeno estudo de pacientes com TCE moderado / grave, a melhora da consolidação do ciclo de atividade e repouso ( $\geq 80\%$  de atividade diurna) foi associado a menor

tempo de internação na UTI e no hospital (498). Entre os pacientes em que o sono anormal foi percebido como causa da falência tardia da VNI, as permanências na UTI foram maiores e as taxas de mortalidade na UTI e no hospital foram maiores (443). Um estudo de melhoria da qualidade não mostrou diferença na mortalidade com o seu uso, apesar do delirium ser reduzido (459). A presença de padrões de sono organizados em pacientes com TCE recente é preditiva de melhora na sobrevida (479). Apesar de vários estudos terem encontrado que o sono permanece perturbado após a alta da UTI, nenhum estudo foi encontrado na literatura avaliando o efeito do sono na UTI nos desfechos após a alta da UTI.

*Lacunhas de evidências:* Estudos disponíveis não podem elucidar completamente a relação entre alterações do sono em pacientes graves e resultados importantes como a ocorrência de delirium, duração da ventilação mecânica, permanência na UTI e mortalidade e são inadequados para confirmar até mesmo se existe uma associação entre as alterações do sono em adultos criticamente doentes e desfechos importantes, como ocorrência de delirium, duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e mortalidade. O sono inadequado pode afetar negativamente o sistema imunológico, o controle glicêmico e o bem-estar psicológico de indivíduos saudáveis, de modo que entender se há efeitos clínicos nesses e em outros resultados em adultos criticamente doentes é de grande importância. Estudos que combinem esses desfechos com medidas confiáveis do sono na UTI beira do leito, enquanto controlam os múltiplos outros fatores associados a esses desfechos, são necessários. Além disso, estudos são necessários para determinar os efeitos da qualidade do sono na UTI nos resultados pós-UTI.

## Monitorização

*Pergunta:* A monitorização fisiológica deve ser rotineiramente usada clinicamente para avaliar o sono em adultos gravemente doentes?

*Recomendação:* Sugerimos não usar rotineiramente a monitorização fisiológica do sono clinicamente em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

*Observações:* A monitorização fisiológica refere-se ao uso de actigrafia, análise bispectral (BIS), eletroencefalograma e polissonografia para determinar se um paciente está dormindo ou acordado. Esta monitorização especificamente “não” inclui a monitorização do sono percebido pelos pacientes por uma avaliação validada (por exemplo, o Richards Campbell Sleep Questionnaire) ou avaliação subjetiva informal à beira do leito.

*Fundamentação:* Nenhum dos cinco desfechos críticos escolhidos para essa questão (isto é, ocorrência de

delirium, duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI, mortalidade na UTI e satisfação do paciente) foram estudados. Estudos observacionais avaliaram o papel da monitorização fisiológica do sono em outros resultados (**Tabela Suplementar 46**, Supplemental Digital Content 56, <http://links.lww.com/CCM/D814>). A monitorização fisiológica identificou os distúrbios respiratórios do sono em pacientes com síndromes coronarianas agudas (499, 500), mas o impacto dessa avaliação não foi determinado. Quando a atividade motora (medida por actigrafia) foi comparada com as avaliações de sono e sedação por enfermeiros em uma pequena série de adultos mecanicamente ventilados (501), os movimentos dos membros correlacionaram-se com os índices neurológicos medidos. O uso de registros de eletroencefalograma obtidos por polissonografia de pacientes com encefalopatia não-traumática (479) e traumática (480) concluiu que a presença de elementos reconhecidos do sono estava associada a um prognóstico favorável. Finalmente, três pequenos estudos descobriram que a polissonografia pode ser usada para otimizar o método de suporte ventilatório mecânico em pacientes internados em UTI na insuficiência respiratória aguda (443, 502, 503). Apesar desses papéis potenciais para a polissonografia, seu uso rotineiro na UTI não é viável.

O painel chegou a essa recomendação com base na falta de evidências de alta qualidade combinadas com o alto custo dos recursos necessários para implementar a maioria das tecnologias relevantes. A monitorização e interpretação fisiológica têm limitações significativas, conforme descrito acima. Além disso, nenhum estudo investigou a monitorização do sono em uma população não selecionada da UTI, questionando, assim, a generalização dos dados disponíveis.

Embora a monitorização fisiológica do sono de rotina não seja recomendada, enfatizamos que os médicos “deveriam” indagar rotineiramente sobre o sono dos pacientes ou tentar monitorá-lo usando um dos instrumentos de avaliação validados, como o Questionário de Sono de Richards Campbell ou por avaliação informal à beira do leito. O Questionário de Sono de Richards Campbell demonstrou ser uma ferramenta válida e confiável em adultos criticamente doentes para avaliar a percepção do paciente sobre seu próprio sono, se estiverem alertas e orientados (504).

O sono inadequado é considerado um dos estresses mais comuns experimentados pelos pacientes críticos (435, 437). Perguntar sobre o sono dos pacientes pode servir para validar as preocupações dos pacientes e de suas famílias e é um primeiro passo necessário para abordar uma intervenção. O sono observado por enfermeiros (439, 448, 505, 506) superestimou o TST quando comparado com a avaliação polissonográfica. Quando as percepções do sono pelo enfermeiro e pelo paciente são comparadas, o

enfermeiro pode às vezes superestimar a percepção da qualidade do sono dos pacientes (485, 492, 505, 507).

*Lacunas de evidências:* a melhor maneira de medir o sono em pacientes críticos continua a ser debatida (476, 508). A monitorização rotineira de qualquer atividade cerebral na UTI permanece desafiador. O problema de monitorar o sono é ainda mais complicado pelo fato de que a atividade elétrica do cérebro sozinha (isto é, o eletroencefalograma) é insuficiente para determinar os estágios do sono, a atividade circadiana e os distúrbios respiratórios do sono. Um sistema simplificado e generalizável para monitorizar o sono na UTI que seja resistente à mudança na fisiologia do paciente crítico e passível de uso regular no ambiente da UTI aumentaria nossa compreensão da relação entre os resultados do sono e da UTI. Em contraste com indivíduos saudáveis, os pacientes criticamente enfermos apresentam variações nos estados de vigília e padrões de eletroencefalograma, não apenas devido a estados naturais de sono / vigília, mas também devido a medicamentos sedativos e delirium. Se o sono induzido por sedativos oferece os mesmos benefícios restauradores que o sono natural é desconhecido. Grandes estudos são necessários para determinar o melhor método de medição e classificação do sono e para medir como os fatores individuais (sono, sedação, encefalopatia induzida por doença) ou uma combinação destes fatores afetam os resultados dos pacientes, incluindo a satisfação do paciente. O custo e o dispêndio de tempo para realizar a polissonografia dificultaram a pesquisa da mensuração do sono e dos desfechos do sono. Outras técnicas de medição, como eletroencefalograma limitado e eletroencefalograma processado, podem fornecer dados valiosos, mas estudos comparando-os à polissonografia são necessários para validar esses métodos.

### **Intervenções não farmacológicas para melhorar o sono**

Uma descrição dos modos de ventilação avaliados nesta seção de questões e os métodos usados para identificar estudos e resumir dados podem ser encontrados na **Tabela Suplementar 47** (Supplemental Digital Content 57, <http://links.lww.com/CCM/D815>).

#### **Modo Ventilatório**

*Pergunta:* Deve-se utilizar ventilação assistido-controlada durante a noite (vs ventilação de pressão de suporte) para melhorar o sono em adultos gravemente doentes?

*Recomendação:* Sugerimos usar ventilação assistido-controlada durante a noite (vs ventilação de pressão de suporte) para melhorar o sono em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

*Fundamentação:* Muitos dos resultados considerados críticos ou importantes pelo painel para esta

questão não foram avaliados e reportados. Estimativas agrupadas de três estudos (n = 61) (469, 472, 473) descobriram que a ventilação assistida-controlada (vs ventilação de pressão de suporte) foi associada a um aumento na eficiência do sono (MD, 18,33%; IC 95%, 7,89-28,76, qualidade moderada). Embora as estimativas combinadas de dois estudos (472, 473) (n = 41) descobriram que a ventilação assistida-controlada (vs ventilação de pressão de suporte) não estava associada a uma diferença na porcentagem de gasto de TST no estágio 1 (MD, 0,31%; IC%, -5,17 a 5,79; baixa qualidade) ou estágio 2 de sono (DM, 5,29%; IC95%, -4,38 a 14,97; muito baixa qualidade), ela foi associada com mais tempo gasto no sono REM (MD, 2,79% IC 95%, 0,53-5,05, baixa qualidade). Embora a qualidade tenha sido considerada baixa, dados os potenciais benefícios dessa intervenção, seu baixo risco e o fato de todos os ventiladores terem capacidade de modo assistido-controlado, foi feita uma recomendação condicional para usar ventilação no modo de assistido-controlado durante a noite para melhorar o sono. No entanto, para aqueles pacientes que permanecem dessincronizados, apesar de todos os esforços para melhorar os ajustes do ventilador na modalidade de assistido-controlado, os clínicos terão que tomar uma decisão caso a caso para devolver o paciente à ventilação de pressão de suporte ou considerar a sedação, considerando os efeitos deletérios de propofol e benzodiazepínicos na qualidade do sono e sincronia.

*Pergunta:* Deve-se usar um modo adaptativo de ventilação durante a noite (vs ventilação de pressão de suporte) para melhorar o sono em adultos criticamente doentes?

*Recomendação:* Não fazemos recomendações quanto ao uso de um modo adaptativo de ventilação durante a noite (vs ventilação de pressão de suporte) para melhorar o sono em adultos criticamente doentes (sem recomendação, com qualidade muito baixa de evidência).

*Fundamentação:* Cinco pequenos ensaios cruzados controlados, randomizados, compararam um modo adaptativo de ventilação versus um modo de suporte pressórico primariamente em adultos críticos doentes, avaliando os resultados considerados importantes pelo painel, mas nenhum foi considerado crítico. Os modos adaptativos estudados foram: suporte pressórico ajustado automaticamente (473), ventilação assistida proporcional (462), ventilação assistida proporcional com fatores de ganho ajustáveis pela carga (468, 471) e ventilação assistida ajustada de forma neutra (465). A viabilidade também pode ser preocupante porque algumas UTIs podem não ter ventiladores ou equipe treinada para fornecer um modo de ventilação adaptativo. Com base nessas questões e na relutância em emitir uma recomendação com base neste pequeno estudo unicêntrico devido a preocupações de viabilidade / disponibilidade em

outros centros, não pudemos fazer uma recomendação sobre o uso de ventilação adaptativa à noite.

### **Ventilador Não-invasivo Dedicado**

*Pergunta:* Entre os adultos criticamente doentes que necessitam de VNI, deve-se usar um ventilador dedicado à VNI (em comparação a um ventilador de UTI padrão com capacidade de VNI) para melhorar o sono?

*Recomendação:* Sugerimos usar um ventilador dedicado de VNI ou um ventilador de UTI padrão para adultos criticamente doentes que requerem VNI para melhorar o sono (recomendação condicional, qualidade muito baixa de evidência).

*Fundamentação:* Apenas um pequeno ensaio randomizado estava disponível para responder a esta questão e não avaliou a maioria dos resultados definidos (454). Nenhuma diferença significativa foi demonstrada entre o uso de um ventilador dedicado à VNI e um ventilador de UTI padrão em relação à eficiência do sono; percentual do tempo gasto no estágio 1, estágio 2, estágio 3/4 ou sono REM; ou índice de fragmentação do sono. Em comparação com os períodos fora da VNI, o sono durante a VNI resultou em aumento do sono REM e estágio 3/4 com uma redução no índice de fragmentação do sono. Com base no exposto, os pacientes com insuficiência respiratória aguda hipercápnica melhoraram a qualidade do sono durante a VNI em comparação com a VNI, mas recomendamos que qualquer tipo de ventilador, dependendo da viabilidade e conveniência, seja aceitável para pacientes internados em UTI que requerem VNI.

*Lacunas de evidências:* Os estudos que compararam o sono entre a ventilação assistida e ventilação controlada nos modos assistido-controlado e adaptativo e nos modos de ventilação adaptativo e assistido-controlado não foram publicados. Os estudos usaram a polissonografia para medir o sono em vários modos, mas nenhum desses estudos avaliou a percepção do sono pelos pacientes.

### **Aromaterapia / Acupressão / Música**

*Pergunta:* Deve-se usar aromaterapia, acupressão ou música à noite (vs não a usar) para melhorar o sono em adultos criticamente doentes?

*Recomendação:* Sugerimos não usar aromaterapia, acupressão ou música durante a noite para melhorar o sono em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade de evidência [aromaterapia e acupressão]; muito baixa qualidade de evidência [música]).

*Fundamentação:* Dois ECRs pequenos, não-cegos (509, 510) avaliaram o uso da aromaterapia para melhorar o sono em pacientes conscientes e comunicativos em UTI.

Nenhum efeito adverso foi relatado, mas uma análise agrupada demonstrou nenhum efeito com seu uso (vs não uso) na qualidade do sono relatada pelo paciente (MD, 0,02 pontos; 95% CI, -0,36 a 0,41; baixa qualidade) e a qualidade geral da evidência foi baixa. Embora uma intervenção de baixo custo e que geralmente é considerada segura, a falta de benefício comprovado para o sono, além de alguma preocupação com o uso de potenciais irritantes respiratórios em uma população de UTI, levou o painel a fazer uma recomendação condicional contra a aromaterapia na UTI.

Um pequeno ECR (n = 85) (511) avaliou o uso de acupressão em pacientes internados em UTI com baixa gravidade de doença. Pesquisadores que participaram de um curso de treinamento de acupuntura aplicaram pressão por 3 minutos para cada um dos seis acupontos entre 19:00 e 22:00 horas e descobriram que a acupressão (vs não uso de acupressão) estava associada a um aumento da duração do sono quando avaliada por actigrafia (MD, 0,5 h; IC 95%, 0,09-0,91; baixa qualidade) ou pelo enfermeiro (MD, 1,1 h; IC 95%, 0,39-1,81; baixa qualidade) e menos sonolência diurna na Escala de Sonolência de Stanford (MD, 0,4 pontos, IC 95%, 0,66-0,14, baixa qualidade). Dado o alto risco de viés para o estudo único incluído, o pequeno número de pacientes incluídos, o custo de ter um médico treinado fornecendo acupressão, e a falta de disponibilidade desta modalidade em muitos centros, decidimos sugerir contra o uso de acupressão para melhorar o sono em adultos criticamente doentes. Para as instituições com pessoal treinado e especializado, no entanto, pode ser uma intervenção razoável, especialmente se solicitada pelos pacientes.

Um pequeno RCT (n = 28) (512) avaliou o efeito de tocar música ao piano (quatro peças sedativas com duração de 45 min) nos desfechos do sono (durante as primeiras 2 horas da noite) em adultos criticamente doentes. A música teve um pequeno efeito na melhoria da qualidade do sono (avaliada pela Escala de Sono de Verran e Snyder-Halpern) (MD, 48 pontos; 95% CI, 34,5–130,5; muito baixa qualidade) e eficiência do sono (avaliada por polissonografia) (MD, 2,3%; IC 95%, 27,3–32,0; qualidade muito baixa). Dada a baixa qualidade das evidências (não-cego, ruído ambiente não controlado) e os recursos necessários para instituir essa intervenção, o painel fez uma recomendação condicional contra o uso da música para melhorar o sono em adultos criticamente doentes. A música pode desempenhar um papel na redução da dor (ver seção de dor) e ansiedade na UTI (133). Se os pacientes (ou suas famílias) o solicitarem, isso deve ser considerado.

### **Ruído e Redução de Luz**

*Pergunta:* As estratégias de redução de ruído e luz (vs não usar essas estratégias) devem ser usadas à noite para melhorar o sono em adultos criticamente doentes?

**Recomendação:** Sugerimos usar estratégias de redução de ruído e luz para melhorar o sono em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

**Fundamentação:** Dois ECRs (458,513) e dois estudos observacionais (514, 515) avaliaram estratégias para reduzir o ruído e a luz da UTI à noite através do uso de tampões auditivos com ou sem o uso de viseiras. O uso de tampões e viseiras (vs controle) na primeira noite de internação na UTI pós-cirurgia cardíaca manteve a qualidade do sono no nível pré-operatório (513). A aplicação de protetores auriculares (vs sem tampões auditivos) em adultos criticamente doentes não medicados melhorou a qualidade do sono relatada pelo paciente e reduziu o delirium (458). Análise agrupada de dois estudos observacionais da UTI (n = 164) encontrou que a aplicação de protetores auriculares (vs sem tampões de ouvido) foi associada a uma maior proporção em atingir mais de 4 horas de sono (RR 1,2; IC95% 0,64– 2.24; baixa qualidade) (513, 515). A qualidade geral da evidência foi baixa devido à falta de cegamento, uma população de pacientes que não estavam criticamente doentes e a recusa de alguns pacientes em manter os tampões de ouvido inseridos. Os tampões auriculares, com ou sem viseiras, representam uma intervenção de baixo custo que pode ser aplicada em todas as UTIs para melhorar a qualidade do sono e reduzir o delirium. Em geral, os pacientes, particularmente aqueles que não conseguem iniciar o sono, devem ser questionados se querem essa intervenção e os tampões auriculares devem sempre ser removidos pela manhã.

**Lacunas de evidências:** Estratégias não farmacológicas focadas na melhoria do sono na UTI precisam ser avaliadas em grandes estudos randomizados, incluir pacientes de UTI com maior gravidade da doença e avaliar rigorosamente o efeito dessas intervenções na qualidade do sono. O grupo de pacientes na UTI que pode obter o maior benefício dessas intervenções precisa ser elucidado.

### **Intervenções farmacológicas para melhorar o sono**

Diante dos desafios de promover a ocorrência natural do sono na UTI, os pacientes e seus familiares podem pedir medicação para melhorar o sono. Embora sua solicitação deva ser sempre considerada, essa pressão e nossos esforços para prestar cuidados compassivos às vezes levam à administração de medicamentos que são pouco testados quanto à segurança e eficácia em pacientes de UTI e que podem aumentar o risco de polifarmácia e delirium, em vez de promoverem realmente o sono. As intervenções farmacológicas foram consideradas por tipo de droga / classe e foram revisadas pelo painel apenas por seu efeito na promoção do sono.

**Pergunta:** Deve-se usar uma medicação para promover o sono (ou seja, melatonina, dexmedetomidina ou

propofol) (versus não usar um medicamento) para melhorar o sono em adultos criticamente doentes?

### **Melatonina.**

**Recomendação:** Não fazemos recomendações sobre o uso de melatonina para melhorar o sono em adultos criticamente doentes (sem recomendação, com baixa qualidade de evidência).

**Fundamentação:** Três pequenos ensaios aleatorizados controlados com placebo (n= 60) que avaliaram a administração noturna da melatonina foram revistos. O primeiro descobriu que a administração de 10 mg de melatonina à noite (vs placebo) a 12 pacientes na UTI com insuficiência respiratória crônica estava associada a melhorias não significativas tanto na qualidade quanto na quantidade do sono (avaliada pelo BIS) (516). Um segundo ECR que avaliou 3 mg de melatonina durante a noite (ou placebo) em 16 pacientes em uma população semelhante e avaliou o sono usando actigrafia chegou a uma conclusão semelhante (517). Um terceiro ECR que comparou 3 mg de melatonina (ou placebo) a 32 pacientes que também foram internados em UTI com insuficiência respiratória crônica, como os dois primeiros estudos, não encontraram diferença discernível na duração do “sono noturno observado” pela avaliação da enfermeira à beira do leito (518). As limitações de avaliar o sono na UTI usando o BIS, actigrafia ou escalas subjetivas de enfermagem em vez de polissonografia foram destacadas anteriormente nas diretrizes.

A fabricação de melatonina nos Estados Unidos não é regulada pela Food and Drug Administration (FDA); preocupações quanto à qualidade e consistência do produto (519) impediram que muitos hospitais o acrescentassem ao seu formulário. A melatonina está, no entanto, associada a relativamente poucos efeitos adversos (por exemplo, sedação leve e dor de cabeça) e é de baixo custo. O painel decidiu não fazer nenhuma recomendação devido ao equilíbrio percebido entre resultados desejáveis e indesejáveis e a falta de evidências de alta qualidade.

Ramelteon, um agonista do receptor de melatonina aprovado pela FDA, foi avaliado em um único estudo (não incluído nesta análise) para prevenir o delirium em idosos (520). Um pequeno número de pacientes nesse estudo estava criticamente doente; no entanto, não houve melhora demonstrável na qualidade subjetiva do sono. Semelhante à melatonina, poucos eventos adversos são relatados com a medicação, mas a promoção do sono não foi comprovada e o custo é maior do que o da melatonina. Um ECR recente, de centro único, duplo-cego e controlado por placebo, também não incluído nesta análise, descobriu que a administração de 8 mg de ramelteon às 20:00 horas todos os dias a adultos gravemente doentes sem delirium foi associada a uma redução significativa na ocorrência de delirium (521).

### **Dexmedetomidina.**

**Recomendação:** Não fazemos recomendações quanto ao uso de dexmedetomidina à noite para melhorar o sono (sem recomendação, baixa qualidade de evidência).

**Justificativa:** Dois estudos randomizados (n = 74) avaliaram os efeitos da dexmedetomidina em adultos criticamente doentes, ventilados mecanicamente, que necessitaram de sedação (470) e em pacientes gravemente doentes, não mecanicamente ventilados, não necessitando de infusão contínua de medicação sedativa (521). Ambos os estudos demonstraram que a dexmedetomidina aumentou o sono no estágio 2 (MD, 47,85% min; IC95%, 24,05-71,64; qualidade moderada) e diminuiu no estágio 1 do sono (MD, -30,37%; IC95%, -50,01 a -10,73; qualidade moderada), cada um dos quais o painel considerou como resultados favoráveis (470, 521). Nenhum destes estudos, no entanto, demonstrou uma diminuição na fragmentação do sono ou um aumento no sono profundo ou no sono REM, que são considerados os estágios mais restauradores do sono e, portanto, potencialmente mais importantes para a recuperação. Um terceiro ensaio observacional, não incluído nesta análise, corroborou esses achados em relação à arquitetura do sono e observou a preservação dos ciclos dia-noite quando a dexmedetomidina foi administrada durante a noite em pacientes em UTI sob ventilação mecânica (522). Um ECR duplo-cego, controlado por placebo, recentemente publicado, de 100 adultos criticamente doentes sem delirium que receberam sedativos, e não incluídos no perfil de evidência, descobriu que a administração de dexmedetomidina em baixas doses não alterou os escores do Questionário de Avaliação do Sono de Leeds entre a dexmedetomidina e grupo placebo (370).

Consideração foi dada a uma recomendação condicional em favor do uso de dexmedetomidina à noite com o único propósito de promoção do sono; no entanto, as preocupações clínicas incluem seu alto custo, efeitos colaterais hemodinâmicos e possibilidade de generalização dos estudos existentes. Se uma infusão de sedativo for indicada para um adulto criticamente doente hemodinamicamente estável durante a noite, a dexmedetomidina pode ser uma opção razoável devido ao seu potencial para melhorar a arquitetura do sono (523). Veja a seção de sedação para uma avaliação mais detalhada da escolha sedativa em adultos criticamente doentes.

### **Propofol.**

**Recomendação:** Sugerimos não usar o propofol para melhorar o sono em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, baixa qualidade das evidências).

**Fundamentação:** Dois ECRs compararam propofol com benzodiazepínicos (454,524) e um comparou propofol com placebo (525). Nenhuma melhora demonstrável no sono ocorreu com propofol em comparação com placebo. Além disso, propofol foi associado com a supressão do sono REM, efeitos colaterais hemodinâmicos e depressão respiratória, por vezes, necessitando de ventilação mecânica. Apesar de recomendarmos contra o uso de propofol com o único propósito de melhorar o sono em pacientes graves, esta recomendação não pretende abordar seu uso em pacientes que necessitam de sedação para procedimentos ou contínua.

Outros medicamentos administrados com a intenção de melhorar o sono em pacientes críticos incluem antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos atípicos e hipnóticos, como benzodiazepínicos e agonistas dos receptores benzodiazepínicos. Atualmente, não há informações suficientes para considerar uma recomendação de qualquer medicamento para ajudar a promover o sono em pacientes graves. Embora seus efeitos adversos sejam bem descritos, seus benefícios em termos de promoção do sono são desconhecidos.

**Lacunas de evidências:** Faltam estudos grandes e bem controlados de medicamentos administrados à noite com o único propósito de promover a promoção do sono em pacientes criticamente doentes. Isto é especialmente verdadeiro para medicamentos como antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos atípicos que são frequentemente usados para este fim, porque eles são menos propensos a precipitar um episódio de delirium, têm menos efeitos depressores hemodinâmicos e respiratórios, e porque seus efeitos colaterais sedativos sugerem a possibilidade de promoção do sono. Esses medicamentos, no entanto, devem ser rigorosamente estudados para avaliar sua eficácia nesta população para determinar se os benefícios justificam seus possíveis danos.

### **Protocolo de Promoção do Sono**

**Pergunta:** Um protocolo de promoção do sono deve ser usado para melhorar o sono em adultos gravemente doentes?

**Recomendação:** Sugerimos usar um protocolo multicomponente promotor do sono em adultos criticamente doentes (recomendação condicional, evidência de qualidade muito baixa).

**Fundamentação:** Os protocolos são uma forma comum de incorporar múltiplas intervenções de uma só vez numa diretriz de prática clínica (526), incluindo as descritas abaixo para a melhoria da qualidade do sono em doentes em estado crítico. Os protocolos de promoção do sono elegíveis para inclusão variaram em seus componentes, conforme

descrito abaixo (459, 527-529). Todos incluíam a oferta de protetores auriculares e viseiras para pacientes que poderiam optar por usá-los ou interromper seu uso, se desejassem, e dois também incluíam o uso de música relaxante (459, 526). Entre os dois compostos de uma combinação mais complexa de intervenções, uma especificava uma diretriz farmacológica que desencorajava o uso de medicamentos sedativos conhecidos por alterar o sono e / ou precipitar o delirium e introduzia intervenções em estágios durante um período de 5 meses (459). Em todos os estudos, os protocolos foram aplicados a todos os pacientes da UTI e não foram direcionados a um subconjunto de pacientes sabidamente de má qualidade do sono.

Os desfechos críticos examinados foram os estágios do sono, duração do sono, fragmentação do sono, ritmo circadiano, delirium, duração da ventilação mecânica, mortalidade, tempo de internação (UTI e hospital) e experiência do paciente. Os dados publicados atualmente contêm quatro estudos relatando resultados relevantes para essa questão, um ECR (527) e três estudos observacionais (459, 528, 529) (**Tabela Suplementar 48** [Supplemental Digital Content 58, <http://links.lww.com/CCM/D816>]). Um pequeno RCT em pacientes de cirurgia de coração aberto demonstrou que tampões de ouvido, viseiras e música relaxante melhoraram a qualidade do sono autorrelatada (528). Entre os três estudos observacionais antes e depois, encontrou-se uma melhora no sono em uma população mista de UTI (529), enquanto os outros dois não (459, 528). Análise agrupada dos três estudos demonstrou uma redução global na prevalência de delirium com um protocolo de promoção do sono (RR, 0,62, 95% CI, 0,42-0,91; muito baixa qualidade). Um dos estudos observacionais usou uma intervenção semelhante a Hu et al (527), tampões para os ouvidos, viseiras e música, enquanto os outros dois testaram intervenções mais complexas incluindo alterações ambientais, nomeadamente agrupamento de cuidados para minimizar as interrupções noturnas e mobilização precoce. (459, 529). Um estudo também incluiu especificamente orientações farmacológicas, administração de zolpidem a pacientes sem delirium e haloperidol ou um antipsicótico atípico para pacientes com delirium (459). Em um esforço para minimizar a influência dos medicamentos nos resultados, Patel et al (529) excluíram pacientes que receberam sedativos nas 24 horas anteriores à inclusão. Quais das intervenções, ou quais combinações das intervenções, são eficazes para melhorar o sono e reduzir o delírio não podem ser discernidas dos estudos acima. A evidência geral foi baixa ou muito baixa qualidade devido ao risco de confusão, imprecisão e o potencial de risco de viés nos estudos incluídos. O painel fez uma recomendação condicional com base no potencial de benefício (por exemplo, redução de delirium) e dano antecipado mínimo. O painel reconheceu, no entanto, que implementar e sustentar protocolos multifacetados de prática clínica pode ser intensivo em recursos (530).

*Lacunas de evidências:* Pesquisas futuras devem investigar quais das intervenções, ou quais combinações das intervenções, são eficazes para melhorar o sono e reduzir o delirium. O efeito na redução do delirium nos estudos revisados é notável, mas menos demonstrável na qualidade do sono, reforçando que mais trabalhos sobre a avaliação do sono em adultos criticamente doentes são necessários, como recomendado acima. Embora existam milhares de publicações sobre a ciência da implementação de diretrizes de prática clínica baseadas em evidências, relativamente poucas abordam a melhoria do sono em pacientes adultos criticamente enfermos; este tópico específico se beneficiaria de uma investigação mais aprofundada. A mortalidade, o tempo de internação na UTI e a duração da ventilação mecânica foram relatados nos estudos revisados, mas os números eram muito pequenos para tirar quaisquer conclusões. Estas, bem como a experiência do paciente e os resultados de longo prazo, centrados no paciente, como a qualidade do sono, a saúde psicológica e os determinantes da qualidade de vida, como a vida autônoma, permanecem inexplorados.

*Comentários conclusivos sobre o sono:* Os estudos até o momento são consistentes em demonstrar que os pacientes em estado crítico dormem mal como resultado dos fatores do paciente e da UTI. A importância de melhorar o sono nesta população pode não ser comprovada por ECR, mas é intuitiva e, pelo menos, poderia ser considerada uma importante medida de conforto que melhoraria a qualidade de vida dos pacientes na UTI, senão outros resultados. Embora apenas alguns poucos estudos de intervenção tenham sido publicados, os dados disponíveis sugerem que uma abordagem protocolizada de multicomponentes para melhorar o sono que favoreça medidas não farmacológicas pode oferecer aos nossos pacientes a melhor chance de uma noite de sono melhor. Pesquisas futuras precisam se concentrar em métodos melhorados para medir o sono e na implementação de intervenções direcionadas aos resultados centrados no paciente. Hábitos de sono são altamente variáveis entre indivíduos saudáveis; portanto, uma abordagem mais individualizada deve ser considerada.

## RESUMO

Milhares de horas foram investidas pelos autores dessas diretrizes, que por sua vez foram apoiados por colaboradores formais e informais, ao longo dos 3,5 anos necessários para produzir esse esforço. Como especialistas sob mandato da Society of Critical Care Medicine, procuramos fornecer as informações recentes que os médicos precisam para cuidar melhor de adultos criticamente enfermos (531, 532) usando os processos mais rigorosos e transparentes à nossa disposição. Como esse processo não garante necessariamente a aceitabilidade entre provedores de conhecimento e usuários (533), estabelecemos maneiras de tratar de questões relacionadas à prática relevantes e centradas no paciente à dor, quanto à sedação, ao delirium, à imobilidade e ao sono. A diversidade de nossos especialistas (534), representando muitas profissões em três continentes, gerou discussões vigorosas sobre abordagens clínicas e aspectos assistenciais que diferiam pela disponibilidade geográfica (de intervenções medicamentosas, por exemplo) e pela cultura institucional. Como não limitamos nossas revisões a publicações em inglês, as evidências reunidas para apoiar nossas recomendações representam literatura de todo o mundo.

Os fundamentos da recomendação, alimentados pelo debate e pela discussão, retornaram à experiência de beira do leito - e à perspectiva do que era melhor para os pacientes - mantida por todos participantes do painel e os especialistas em metodologia. Em seções adicionadas a essas diretrizes desde sua última versão de 2013 (1) (reabilitação / mobilidade e sono), procuramos esclarecer definições conceituais, dentro desses domínios de pesquisa de cuidados intensivos, relativamente novos. Queríamos torná-los acessíveis para facilitar a incorporação deles no raciocínio complexo de gerenciamento de pacientes que qualquer clínico em cuidados críticos pode considerar. Nós desafiamos práticas comuns como administrar antipsicóticos a pacientes delirantes. Convidamos os clínicos a expandir as intervenções propostas em comparação com as diretrizes de 2013 (1); um exemplo é a consideração de múltiplas abordagens coanalgésicas farmacológicas e não farmacológicas para o paciente na UTI. Quando as evidências publicadas eram insuficientes, limitadas a uma população restrita ou intervenção específica (por exemplo, para analgesia usada em procedimentos), ou completamente ausentes para responder às questões que formulamos, estruturamos descritores de lacunas de evidências para informar aos clínicos onde estava a incerteza, e pretendemos fornecer informações suficientes para informar e convidar pesquisadores para lidar com essas lacunas.

Estamos conscientes das limitações inerentes ao nosso trabalho. Os requisitos de “boa evidência” para estudos randomizados envolvendo muitos pacientes têm suas ressalvas; o desalinhamento na prática (535) e os

fatores de confusão diagnósticos (312) foram, na medida do possível, considerados, mas os fatores “desconhecidos”, com o potencial de influenciar evidências, provavelmente existem. Um exemplo é a recente introdução da estratificação por fragilidade (536) em estudos envolvendo os criticamente doentes, o que não pôde ser considerado porque essa comorbidade não havia sido levada em consideração em grande parte da literatura que justifica nossas recomendações. Outra limitação é o fato de que, apesar de todos os pacientes terem sido admitidos em uma UTI, tanto as razões que levaram à admissão na UTI quanto a gravidade da doença variaram consideravelmente, garantindo a adaptação individualizada de nossas recomendações às considerações individuais do paciente. Um grau de incerteza é tão inerente à prática clínica quanto ao processo de pesquisa e suas conclusões resultantes (537). A busca por tornar a nossa tomada de decisão e inovações interativas transparentes e acessíveis motivou o artigo de métodos que foi preparado separadamente desta iniciativa de diretrizes (13).

Por fim, o desenvolvimento de diretrizes como essas não garante seu uso (538). Alguns programas educacionais e o fornecimento de feedback em relação à obtenção de analgesia e metas de desempenho direcionadas à sedação têm sido desapontadores e ineficazes quando estudados prospectivamente (3, 4). Consideramos a eficácia e as limitações de diferentes métodos de disseminação e abordagens pertinentes aos tópicos desta diretriz em uma publicação separada como uma ferramenta para informar as iniciativas de programação educacional e melhoria de qualidade que irão evoluir a partir dessa diretriz (2). Além de preencher a lacuna entre o conhecimento que coletamos e sua aplicação, acreditamos que isso fornecerá apoio tangível aos clínicos, interessados e tomadores de decisão na implementação de qualidade em dor, agitação, delírio, mobilidade precoce e sono, além de promover a aplicação daquilo que entendemos ser útil na prestação de cuidados excelentes.

## AGRADECIMENTOS

Reconhecemos os muitos colaboradores diretos e indiretos desse esforço: Margaret McIvor, uma sobrevivente da UTI cuja contribuição foi limitada por doença subsequente; estudantes, estagiários e colegas (Julie C. Reid, PT, MSc; Anastasia Newman, PT, MSc; David J. Gagnon, PharmD; Lauren E. Payne, PharmD; Nicole Kovacic, PharmD; Kimia Honarmand, MD, MSc; Jamie Le, MD; Sindu Mohan, MD; Peter J. Hurh, MD; Justin D. Dumont, DO, MS; M. Farhan Nasser, MD; Venkat R. Venna, MD; Aparna Nallagangula, MBBS; Kimberly J. Terry, PharmD e Jeremy R. DeGrado, PharmD) ajudaram na triagem de resumos e textos completos, supervisionada por vários autores; membros do grupo Grading of Recommendations Assessment,

Development and Evaluation – GRADE (Fayez Alshamsi, MD) que forneceram ajuda na análise de dados; Charlie Kishman, MSL, que iniciou a pesquisa bibliográfica como uma continuação de sua contribuição para as diretrizes do PAD de 2013; Matt Duprey, PharmD, por seu valioso apoio na reunião de 2017 no Havaí; Lori Harmon e Sylvia Quintanilla, que forneceram orientação e infraestrutura organizacional; e Deb McBride que escreveu e editou o artigo final. O esforço dos coautores do painel não teria sido possível sem o apoio explícito e implícito de colegas, familiares e amigos. O tempo comprometido com a iniciativa Dor, Agitação / Sedação, Delirium, Imobilidade (reabilitação / mobilização) e Sono (ruptura) teve que ser pesado contra a disponibilidade para enfrentar desafios pessoais e profissionais. Desejamos agradecer a todos aqueles que assumiram outras responsabilidades, facilitando indiretamente a criação e a redação dessas diretrizes. Finalmente, gostaríamos de agradecer aos pacientes, professores e colegas que inspiraram esse esforço e que nos desafiaram a honrar e enfrentar o desafio desse esforço acadêmico.

A iniciativa *ICU Liberation* da *Society of Critical Care Medicine* está dedicada a fornecer recursos e ferramentas de implementação relacionadas à prevenção e ao gerenciamento da dor, agitação, delírio e imobilidade. Visite o site da ICU Liberation Campaign (<http://www.iculiberation.org/About/Pages/default.aspx>) para obter informações adicionais.

## REFERÊNCIAS

1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al; American College of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306
2. Balas MC, Weinhouse GL, Denehy L, et al: Interpreting and implementing the 2018 Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption Clinical Practice Guideline. *Crit Care Med* 2018; 46:1464–1470
3. Walsh TS, Kydonaki K, Antonelli J, et al; Development and Evaluation of Strategies to Improve Sedation Practice in Intensive Care (DESIST) Study Investigators: Staff education, regular sedation and analgesia quality feedback, and a sedation monitoring technology for improving sedation and analgesia quality for critically ill, mechanically ventilated patients: A cluster randomised trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:807–817
4. Khan BA, Fadel WF, Tricker JL, et al: Effectiveness of implementing a wake up and breathe program on sedation and delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2014; 42:e791–e795
5. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, et al: Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg* 2010; 111:451–463
6. Kamdar BB, Yang J, King LM, et al: Developing, implementing, and evaluating a multifaceted quality improvement intervention to promote sleep in an ICU. *Am J Med Qual* 2014; 29:546–554
7. Balas MC, Burke WJ, Gannon D, et al: Implementing the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle into everyday care: Opportunities, challenges, and lessons learned for implementing the ICU Pain, Agitation, and Delirium Guidelines. *Crit Care Med* 2013; 41:S116–S127

8. Hoyer EH, Friedman M, Lavezza A, et al: Promoting mobility and reducing length of stay in hospitalized general medicine patients: A quality-improvement project. *J Hosp Med* 2016; 11:341–347
9. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW: Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: Implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *Crit Care Med* 2017; 45:171–178
10. Selva A, Sanabria AJ, Pequeño S, et al: Incorporating patients' views in guideline development: A systematic review of guidance documents. *J Clin Epidemiol* 2017; 88:102–112
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–926
12. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al; GRADE Working Group: GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 353:i2089
13. Devlin JW, Skrobik Y, Rochweg B, et al: Methodological Innovation in Creating Clinical Practice Guidelines: Insights From the 2018 Society of Critical Care Medicine Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption Guideline Effort. *Crit Care Med* 2018; 46:1457–1463
14. The Joint Commission: New and revised standards related to pain assessment and management. 2017. Available at: [https://www.jointcommission.org/assets/1/18/Joint\\_Commission\\_Enhances\\_Pain\\_Assessment\\_and\\_Management\\_Requirements\\_for\\_Accredited\\_Hospitals1.PDF](https://www.jointcommission.org/assets/1/18/Joint_Commission_Enhances_Pain_Assessment_and_Management_Requirements_for_Accredited_Hospitals1.PDF). Assessed January 5, 2018
15. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al: A prospective study of pain at rest: Incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2007; 107:858–860
16. Puntillo KA, Max A, Timsit JF, et al: Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The *Europain@* study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:39–47
17. Loeser JD, Treede RD: The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008; 137:473–477
18. McCaffery M, Alexander Beebe A: *Pain: Clinical Manual for Nursing Practice*. St. Louis, Mosby, 1994
19. Merskey H, Bogduk N; Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain: *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. Seattle, WA, IASP Press, 1994
20. Vervest AC, Schimmel GH: Taxonomy of pain of the IASP. *Pain* 1988; 34:318–321
21. de Jong A, Molinari N, de Lattre S, et al: Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: A prospective interventional study (the NURSE-DO project). *Crit Care* 2013; 17:R74
22. Georgiou E, Hadjibalassi M, Lambrinou E, et al: The impact of pain assessment on critically ill patients' outcomes: A systematic review. *Biomed Res Int* 2015; 2015:503830
23. Puntillo KA, Naidu R: Chronic pain disorders after critical illness and ICU-acquired opioid dependence: Two clinical conundra. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22:506–512
24. Macintyre PE, Huxtable CA, Flint SL, et al: Costs and consequences: A review of discharge opioid prescribing for ongoing management of acute pain. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42:558–574
25. Yi P, Pryzbylowski P: Opioid induced hyperalgesia. *Pain Med* 2015; 16(Suppl 1):S32–S36
26. Carroll KC, Atkins PJ, Herold GR, et al: Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: A multisite study. *Am J Crit Care* 1999; 8:105–117
27. Puntillo K, Weiss SJ: Pain: Its mediators and associated morbidity in critically ill cardiovascular surgical patients. *Nurs Res* 1994; 43:31–36
28. Al Sutari MM, Abdalrahim MS, Hamdan-Mansour AM, et al: Pain among mechanically ventilated patients in critical care units. *J Res Med Sci* 2014; 19:726–732
29. Navarro-García MA, Marín-Fernández B, de Carlos-Alegre V, et al: Preoperative mood disorders in patients undergoing cardiac surgery: Risk factors and postoperative morbidity in the intensive care unit. *Rev Esp Cardiol (English Edition)* 2011; 64:1005–1010

30. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, et al: Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: Findings from the SUPPORT research investigations. For the SUPPORT investigators. Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatment. *Crit Care Med* 1996; 24:1953–1961
31. Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, et al: Detecting pain in traumatic brain injured patients exposed to common procedures in the ICU: Typical or atypical behaviors. *Clin J Pain* 2014; 30:960–969
32. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, et al: Pain behaviors observed during six common procedures: Results from Thunder Project II. *Crit Care Med* 2004; 32:421–427
33. Faigelas B, Howie-Esquivel J, Miaskowski C, et al: Predictors and use of nonpharmacologic interventions for procedural pain associated with turning among hospitalized adults. *Pain Manag Nurs* 2013; 14:85–93
34. Stotts NA, Puntillo K, Bonham Morris A, et al: Wound care pain in hospitalized adult patients. *Heart Lung* 2004; 33:321–332
35. Stotts NA, Puntillo K, Stanik-Hutt J, et al: Does age make a difference in procedural pain perceptions and responses in hospitalized adults? *Acute Pain* 2007; 9:125–134
36. Stanik-Hutt JA, Soeken KL, Belcher AE, et al: Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. *Am J Crit Care* 2001; 10:252–259
37. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Puntillo KA, et al: Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: A descriptive study. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24:20–27
38. Puntillo K, Gélinas C, Chanques G: Next steps in ICU pain research. *Intensive Care Med* 2017; 43:1386–1388
39. Chanques G, Viel E, Constantin JM, et al: The measurement of pain in intensive care unit: Comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain* 2010; 151:711–721
40. Gélinas C: Management of pain in cardiac surgery ICU patients: Have we improved over time? *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23:298–303
41. Rahu MA, Grap MJ, Ferguson P, et al: Validity and sensitivity of 6 pain scales in critically ill, intubated adults. *Am J Crit Care* 2015; 24:514–523
42. Karahan A, Ersayın A, Yıldırım F, et al: Comparison of three rating scales for assessing pain intensity in an intensive care unit. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 20:50–55
43. Gélinas C: The Faces Pain Thermometer: A new tool for critically ill adults. *Perspect Infirm* 2007; 4:12–20
44. Gélinas C, Klein K, Naidech AM, et al: Pain, sedation, and delirium management in the neurocritically ill: Lessons learned from recent research. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:236–243
45. Terai T, Yukioka H, Asada A: Pain evaluation in the intensive care unit: Observer-reported faces scale compared with self-reported Visual Analog Scale. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:147–151
46. Rahu MA, Grap MJ, Cohn JF, et al: Facial expression as an indicator of pain in critically ill intubated adults during endotracheal suctioning. *Am J Crit Care* 2013; 22:412–422
47. Paulson-Conger M, Leske J, Maidl C, et al: Comparison of two pain assessment tools in nonverbal critical care patients. *Pain Manag Nurs* 2011; 12:218–224
48. Gélinas C, Puntillo KA, Levin P, et al: The Behavior Pain Assessment Tool for critically ill adults: A validation study in 28 countries. *Pain* 2017; 158:811–821
49. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, et al: Patients and ICU nurses' perspectives of non-pharmacological interventions for pain management. *Nurs Crit Care* 2013; 18:307–318
50. Dehghani H, Tavangar H, Ghandehari A: Validity and reliability of Behavioral Pain Scale in patients with low level of consciousness due to head trauma hospitalized in intensive care unit. *Arch Trauma Res* 2014; 3:e18608
51. Yu A, Teitelbaum J, Scott J, et al: Evaluating pain, sedation, and delirium in the neurologically critically ill-feasibility and reliability of standardized tools: A multi-institutional study. *Crit Care Med* 2013; 41:2002–2007
52. Echeagaray-Benites C, Kapoustina O, Gélinas C: Validation of the use of the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) with brain surgery patients in the neurosurgical intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2014; 30:257–265
53. Joffe AM, McNulty B, Boitor M, et al: Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in brain-injured critically ill adults. *J Crit Care* 2016; 36:76–80
54. Lee J, Jung J, Noh JS, et al: Perioperative psycho-educational intervention can reduce postoperative delirium in patients after cardiac surgery: A pilot study. *Int J Psychiatry Med* 2013; 45:143–158
55. Li Q, Wan X, Gu C, et al: Pain assessment using the Critical-Care Pain Observation Tool in Chinese critically ill ventilated adults. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48:975–982
56. Kwak EM, Oh H: Validation of a Korean translated version of the Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) for ICU patients. *J Korean Acad Nurs* 2012; 42:76–84
57. Vázquez M, Pardavila MI, Lucia M, et al: Pain assessment in turning procedures for patients with invasive mechanical ventilation. *Nurs Crit Care* 2011; 16:178–185
58. Nürnberg Damström D, Saboonchi F, Sackey PV, et al: A preliminary validation of the Swedish version of the Critical-Care Pain Observation Tool in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:379–386
59. Liu Y, Li L, Herr K: Evaluation of two observational pain assessment tools in Chinese critically ill patients. *Pain Med* 2015; 16:1622–1628
60. Puntillo KA, Neuhaus J, Arai S, et al: Challenge of assessing symptoms in seriously ill intensive care unit patients: Can proxy reporters help? *Crit Care Med* 2012; 40:2760–2767
61. Bae KH, Jeong IS: Pain perception of nurses and pain expression of patients in critical care units. *J Korean Acad Nurs* 2014; 44:437–445
62. Desbiens NA, Mueller-Rizner N: How well do surrogates assess the pain of seriously ill patients? *Crit Care Med* 2000; 28:1347–1352
63. Aïssaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, et al: Validation of a Behavioral Pain Scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2005; 101:1470–1476
64. Arbour C, Gélinas C: Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26:83–90
65. Boitor M, Martorella G, Arbour C, et al: Evaluation of the preliminary effectiveness of hand massage therapy on postoperative pain of adults in the intensive care unit after cardiac surgery: A pilot randomized controlled trial. *Pain Manag Nurs* 2015; 16:354–366
66. Chanques G, Payen JF, Mercier G, et al: Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: An adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med* 2009; 35:2060–2067
67. Chen HJ, Chen YM: Pain assessment: Validation of the physiologic indicators in the ventilated adult patient. *Pain Manag Nurs* 2015; 16:105–111
68. Gélinas C, Arbour C: Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: Similar or different? *J Crit Care* 2009; 24:628.e7–628.e17
69. 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
70. Kapoustina O, Echeagaray-Benites C, Gélinas C: Fluctuations in vital signs and behavioural responses of brain surgery patients in the intensive care unit: Are they valid indicators of pain? *J Adv Nurs* 2014; 70:2562–2576
71. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al: Assessing pain in critically ill sedated patients by using a Behavioral Pain Scale. *Crit Care Med* 2001; 29:2258–2263
72. Siffleet J, Young J, Nikoletti S, et al: Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2007; 16:2142–2148
73. Young J, Siffleet J, Nikoletti S, et al: Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2006; 22:32–39
74. Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, et al: Can fluctuations in vital signs be used for pain assessment in critically ill patients with a traumatic brain injury? *Pain Res Treat* 2014; 2014:175794
75. Hadjistavropoulos T, Craig KD: A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: A communications model. *Behav Res Ther* 2002; 40:551–570

76. Broucqsaault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, et al: Measurement of heart rate variability to assess pain in sedated critically ill patients: A prospective observational study. *PLoS One* 2016; 11:e0147720
77. Chanques G, Tarri T, Ride A, et al: Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: A diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth* 2017; 119:812–820
78. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, et al: Monitoring the nociception level: A multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput* 2013; 27:659–668
79. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, et al: Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients. *J Crit Care* 2009; 24:472.e9–472.e13
80. Lukaszewicz AC, Dereu D, Gayat E, et al: The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2015; 120:1297–1300
81. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, et al: Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care* 2013; 17:R161
82. White PF, Kehlet H, Neal JM, et al; Fast-Track Surgery Study Group: The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: From multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007; 104:1380–1396
83. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, et al: Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: A double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:527–531
84. Memis D, Inal MT, Kavalci G, et al: Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. *J Crit Care* 2010; 25:458–462
85. Cantais A, Schnell D, Vincent F, et al: Acetaminophen-induced changes in systemic blood pressure in critically ill patients: Results of a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2016; 44:2192–2198
86. Beloeil H, Delage N, Nègre I, et al: The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: A prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004; 98:395–400
87. Payen JF, Genty C, Mimoz O, et al: Prescribing nonopioids in mechanically ventilated critically ill patients. *J Crit Care* 2013; 28:534.e7–534.12
88. Kim K, Kim WJ, Choi DK, et al: The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: A randomized, double-blind, prospective study. *J Int Med Res* 2014; 42:684–692
89. Chanques G, Sebbane M, Constantin JM, et al: Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2011; 106:336–343
90. Corbonnois G, Iohom G, Lazarescu C, et al: Unilateral permanent loss of vision after nefopam administration. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32:e113–e115
91. Durrieu G, Olivier P, Bagheri H, et al; French Network of Pharmacovigilance Centers: Overview of adverse reactions to nefopam: An analysis of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21:555–558
92. Godier A, Babinet A, el Metaoua S, et al: A new cause of postoperative confusion syndrome: Nefopam. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21:538–539
93. Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, et al: Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Pain* 2016; 157:2854–2864
94. Wang L, Johnston B, Kaushal A, et al: Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth* 2016; 63:311–325
95. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, et al: The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:843–847
96. Pandey CK, Bose N, Garg G, et al: Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barré syndrome: A double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002; 95:1719–1723
97. Pandey CK, Raza M, Tripathi M, et al: The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2005; 101:220–225
98. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarén E, et al: Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: A randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2011; 106:873–881
99. Joshi SS, Jagadeesh AM: Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann Card Anaesth* 2013; 16:180–185
100. Insler SR, O'Connor M, Samonte AF, et al: Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9:541–546
101. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al: Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009642
102. Hynninen MS, Cheng DC, Hossain I, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47:1182–1187
103. Oberhofer D, Skok J, Nesek-Adam V: Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. *World J Surg* 2005; 29:446–449
104. Wick EC, Grant MC, Wu CL: Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: A review. *JAMA Surg* 2017; 152:691–697
105. Soriano SG: Neurotoxicity of ketamine: Known unknowns. *Crit Care Med* 2012; 40:2518–2519
106. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, et al; DOLOREA Investigators: Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: A post hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009; 111:1308–1316
107. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
108. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al: Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2031–2036
109. Robinson BR, Mueller EW, Henson K, et al: An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 2008; 65:517–526
110. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al: Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:1691–1699
111. 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; 36:427–433
112. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
113. Broscius SK: Music: An intervention for pain during chest tube removal after open heart surgery. *Am J Crit Care* 1999; 8:410–415
114. Chan MF: Effects of music on patients undergoing a C-clamp procedure after percutaneous coronary interventions: A randomized controlled trial. *Heart Lung* 2007; 36:431–439
115. Cooke M, Chaboyer W, Schluter P, et al: The effect of music on discomfort experienced by intensive care unit patients during turning: A randomized cross-over study. *Int J Nurs Pract* 2010; 16:125–131
116. Chiasson AM, Linda Baldwin A, McLaughlin C, et al: The effect of live spontaneous harp music on patients in the intensive care unit. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:428731
117. Kshetry VR, Carole LF, Henly SJ, et al: Complementary alternative medical therapies for heart surgery patients: Feasibility, safety, and impact. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:201–205
118. Casey E, Lane A, Kuriakose D, et al: Bolus remifentanyl for chest drain removal in ICU: A randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:1380–1385
119. Ahlers SJ, van Gulik L, van Dongen EP, et al: Efficacy of an intravenous bolus of morphine 2.5 versus morphine 7.5 mg for procedural

- pain relief in postoperative cardiothoracic patients in the intensive care unit: A randomised double-blind controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40:417–426
120. Robleda G, Roche-Campo F, Sendra MÀ, et al: Fentanyl as pre-emptive treatment of pain associated with turning mechanically ventilated patients: A randomized controlled feasibility study. *Intensive Care Med* 2016; 42:183–191
121. Akrofi M, Miller S, Colfar S, et al: A randomized comparison of three methods of analgesia for chest drain removal in postcardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2005; 100:205–209
122. Van Allen NR, Krafft PR, Leitzke AS, et al: The role of volatile anesthetics in cardioprotection: A systematic review. *Med Gas Res* 2012; 2:22
123. Bryden FM, McFarlane H, Tunstall ME, et al: Isoflurane for removal of chest drains after cardiac surgery. *Anaesthesia* 1997; 52:173–175
124. Puntillo K, Ley SJ: Appropriately timed analgesics control pain due to chest tube removal. *Am J Crit Care* 2004; 13:292–301; discussion 302; quiz 303
125. Singh M, Gopinath R: Topical analgesia for chest tube removal in cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:719–722
126. Mosso-Vázquez JL, Gao K, Wiederhold BK, et al: Virtual reality for pain management in cardiac surgery. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014; 17:371–378
127. Berger MM, Davadant M, Marin C, et al: Impact of a pain protocol including hypnosis in major burns. *Burns* 2010; 36:639–646
128. Asadzaker M, Fathizadeh A, Haidari A, et al: The effect of foot and hand massage on postoperative cardiac surgery pain. *Indian J Nucl Med* 2011; 3:165–169
129. Piotrowski MM, Paterson C, Mitchinson A, et al: Massage as adjuvant therapy in the management of acute postoperative pain: A preliminary study in men. *J Am Coll Surg* 2003; 197:1037–1046
130. Mitchinson AR, Kim HM, Rosenberg JM, et al: Acute postoperative pain management using massage as an adjuvant therapy: A randomized trial. *Arch Surg* 2007; 142:1158–1167
131. Jaber S, Bahloul H, Guétin S, et al: Effects of music therapy in intensive care unit without sedation in weaning patients versus non-ventilated patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26:30–38
132. Özer N, Karaman Özlü Z, Arslan S, et al: Effect of music on postoperative pain and physiologic parameters of patients after open heart surgery. *Pain Manag Nurs* 2013; 14:20–28
133. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, et al: Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:2335–2344
134. Gorji HM, Nesami BM, Ayyasi M, et al: Comparison of ice packs application and relaxation therapy in pain reduction during chest tube removal following cardiac surgery. *N Am J Med Sci* 2014; 6:19–24
135. Sauls J: The use of ice for pain associated with chest tube removal. *Pain Manag Nurs* 2002; 3:44–52
136. Cepeda MS, Africano JM, Polo R, et al: What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain* 2003; 105:151–157
137. Houston S, Jesurum J: The quick relaxation technique: Effect on pain associated with chest tube removal. *Appl Nurs Res* 1999; 12:196–205
138. Friesner SA, Curry DM, Moddeman GR: Comparison of two pain management strategies during chest tube removal: Relaxation exercise with opioids and opioids alone. *Heart Lung* 2006; 35:269–276
139. Aday AW, Dell'orfano H, Hirling BA, et al: Evaluation of a clinical pathway for sedation and analgesia of mechanically ventilated patients in a cardiac intensive care unit (CICU): The Brigham and Women's Hospital Levine CICU sedation pathways. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2:299–305
140. Awissi DK, Bégin C, Moisan J, et al: I-SAVE study: Impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: An economic evaluation. *Ann Pharmacother* 2012; 46:21–28
141. Dale CR, Bryson CL, Fan VS, et al: A greater analgesia, sedation, delirium order set quality score is associated with a decreased duration of mechanical ventilation in cardiovascular surgery patients. *Crit Care Med* 2013; 41:2610–2617
142. Degrado JR, Anger KE, Szumita PM, et al: Evaluation of a local ICU sedation guideline on goal-directed administration of sedatives and analgesics. *J Pain Res* 2011; 4:127–134
143. Diby M, Romand JA, Frick S, et al: Reducing pain in patients undergoing cardiac surgery after implementation of a quality improvement postoperative pain treatment program. *J Crit Care* 2008; 23:359–371
144. Egerod I, Jensen MB, Herling SF, et al: Effect of an analgo-sedation protocol for neurointensive patients: A two-phase interventional nonrandomized pilot study. *Crit Care* 2010; 14:R71
145. Erdek MA, Pronovost PJ: Improving assessment and treatment of pain in the critically ill. *Int J Qual Health Care* 2004; 16:59–64
146. Faust AC, Rajan P, Sheperd LA, et al: Impact of an analgesia-based sedation protocol on mechanically ventilated patients in a medical intensive care unit. *Anesth Analg* 2016; 123:903–909
147. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
148. Park G, Lane M, Rogers S, et al: A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth* 2007; 98:76–82
149. Sneyers B, Laterre PF, Perreault MM, et al: Current practices and barriers impairing physicians' and nurses' adherence to analgo-sedation recommendations in the intensive care unit—a national survey. *Crit Care* 2014; 18:655
150. Tedders KM, McNorton KN, Edwin SB: Efficacy and safety of analgo-sedation with fentanyl compared with traditional sedation with propofol. *Pharmacotherapy* 2014; 34:643–647
151. van Gulik L, Ahlers SJ, Brkić Z, et al: Improved analgesia after the realisation of a pain management programme in ICU patients after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:900–905
152. van Valen R, van Vuuren H, van Domburg RT, et al: Pain management after cardiac surgery: Experience with a nurse-driven pain protocol. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012; 11:62–69
153. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, 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 [ISRCTN47583497]. *Crit Care* 2005; 9:R200–R210
154. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al: Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: A randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care* 2004; 8:R268–R280
155. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al; UltiSAFE Investigators: Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: A centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med* 2009; 35:291–298
156. 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
157. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548
158. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104:21–26
159. Brattebø G, Hofoss D, Flaatten H, et al: Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002; 324:1386–1389
160. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al: The Richmond Agitation/Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338–1344
161. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, et al: Validating the Sedation/Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001; 27:853–858
162. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI: Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: A shifting paradigm. *Drugs* 2012; 72:1881–1916

163. MacKenzie M, Hall R: Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: A narrative review. *Can J Anaesth* 2017; 64:45–64
164. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, et al: Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2009; 37:2527–2534
165. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, 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; 371:126–134
166. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Early intensive care sedation predicts longterm mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
167. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489–499
168. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A pilot study. *Crit Care Med* 2013; 41:1983–1991
169. Bugeo G, Tobar E, Aguirre M, et al: The implementation of an analgesia-based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:188–196
170. Treggiari M: Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:349–350
171. Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, et al; ERICC Study Investigators: Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: A prospective multicenter cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R156
172. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644–2653
173. Muller L, Chanques G, Bourgaux C, et al: Impact of the use of propofol remifentanyl goal-directed sedation adapted by nurses on the time to extubation in mechanically ventilated ICU patients: The experience of a French ICU. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27:481.e1–481.e8
174. Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B: Light vs. heavy sedation during mechanical ventilation after oesophagectomy—a pilot experimental study focusing on memory. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:1116–1123
175. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group Investigators: Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: A prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2013; 39:910–918
176. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, et al: Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* 2015; 19:197
177. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: A multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med* 2018; 46:850–859
178. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al: A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1326–1332
179. Mehta S, Burry L, Cook D, 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; 308:1985–1992
180. de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, et al: Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care* 2008; 12:R70
181. Nassar Junior AP, Park M: Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A randomized trial. *Ann Intensive Care* 2014; 4:14
182. Yiliaz C, Kelebek Girgin N, Ozdemir N, et al: The effect of nursing-implemented sedation on the duration of mechanical ventilation in the ICU. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16:521–526
183. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, et al: Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: Preliminary report. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:397–400
184. McMurray TJ, Collier PS, Carson IW, et al: Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia* 1990; 45:322–326
185. Snellen F, Lauwers P, Demeyere R, et al: The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 1990; 16:312–316
186. Roekaerts PM, Huygen FJ, de Lange S: Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:142–147
187. Searle NR, Côté S, Taillefer J, et al: Propofol or midazolam for sedation and early extubation following cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44:629–635
188. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al: Fast-track cardiac anaesthesia in the elderly: Effect of two different anaesthetic techniques on mental recovery. *Br J Anaesth* 2001; 86:68–76
189. Huey-Ling L, Chun-Che S, Jen-Jen T, et al: Comparison of the effect of protocol-directed sedation with propofol vs. midazolam by nurses in intensive care: Efficacy, haemodynamic stability and patient satisfaction. *J Clin Nurs* 2008; 17:1510–1517
190. Oliver WC Jr, Nuttall GA, Murari T, et al: A prospective, randomized, double-blind trial of 3 regimens for sedation and analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25:110–119
191. Carrasco G, Molina R, Costa J, et al: Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993; 103:557–564
192. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, 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; 24:932–939
193. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, et al: Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: A randomized prospective comparison. *Intensive Care Med* 1997; 23:1258–1263
194. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, et al: Propofol versus midazolam: Safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg* 1998; 86:1219–1224
195. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, et al: Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: Efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000; 28:3612–3619
196. Mesnil M, Capdevila X, Binguier S, et al: Long-term sedation in intensive care unit: A randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011; 37:933–941
197. Zhou Y, Jin X, Kang Y, et al: Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: A prospective, randomized study. *Crit Care* 2014; 18:R122
198. Boeke A, Lauwers J, Schurink G: A pilot study to compare the use of propofol and midazolam for long-term sedation. *J Drug Dev* 1989; 2:71–72
199. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, et al: Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: Impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997; 25:33–40
200. Costa J, Cabré L, Molina R, et al: Cost of ICU sedation: Comparison of empirical and controlled sedation methods. *Clin Intensive Care* 1994; 5:17–21
201. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al; Study Investigators: Propofol vs midazolam for ICU sedation: A Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001; 119:1151–1159
202. Srivastava VK, Agrawal S, Kumar S, et al: Comparison of dexmedetomidine, propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. *J Clin Diagn Res* 2014; 8:GC04–GC07
203. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al; Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators: Dexmedetomidine vs midazolam or

- propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307:1151–1160
204. MacLaren R, Preslaski CR, Mueller SW, et al: A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: Patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. *J Intensive Care Med* 2015; 30:167–175
205. Xu JB, Wang YZ, Shi QS: A combined protocol for dexmedetomidine used in prolonged sedation in intensive care unit. *Mod Med J Chin* 2012; 14:20–22
206. Herr DL, Sum-Ping ST, England M: ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: Dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:576–584
207. Turnbull AE, Sepulveda KA, Dinglas VD, et al: Core domains for clinical research in acute respiratory failure survivors: An international modified Delphi consensus study. *Crit Care Med* 2017; 45:1001–1010
208. Olson DM, Thoyre SM, Peterson ED, et al: A randomized evaluation of bispectral index-augmented sedation assessment in neurological patients. *Neurocrit Care* 2009; 11:20–27
209. Yang KS, Habib AS, Lu M, et al: A prospective evaluation of the incidence of adverse events in nurse-administered moderate sedation guided by sedation scores or bispectral index. *Anesth Analg* 2014; 119:43–48
210. Mahmood S, Parchani A, El-Menyar A, et al: Utility of bispectral index in the management of multiple trauma patients. *Surg Neurol Int* 2014; 5:141
211. Fraser GL, Riker RR: Bispectral index monitoring in the intensive care unit provides more signal than noise. *Pharmacotherapy* 2005; 25:19S–27S
212. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, et al: Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998; 24:1294–1298
213. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, et al: Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; 27:1499–1504
214. Walder B, Suter PM, Romand JA: Evaluation of two processed EEG analyzers for assessment of sedation after coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med* 2001; 27:107–114
215. Frenzel D, Greim CA, Sommer C, et al: Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med* 2002; 28:178–183
216. Mondello E, Siliotti R, Noto G, et al: Bispectral index in ICU: Correlation with Ramsay Score on assessment of sedation level. *J Clin Monit Comput* 2002; 17:271–277
217. Nasraway SA SA Jr, Wu EC, Kelleher RM, et al: How reliable is the bispectral index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002; 30:1483–1487
218. Riess ML, Graefe UA, Goeters C, et al: Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:18–22
219. de Wit M, Epstein SK: Administration of sedatives and level of sedation: Comparative evaluation via the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index. *Am J Crit Care* 2003; 12:343–348
220. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al: Monitoring sedation status over time in ICU patients: Reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289:2983–2991
221. Doi M, Morita K, Mantzaridis H, et al: Prediction of responses to various stimuli during sedation: A comparison of three EEG variables. *Intensive Care Med* 2005; 31:41–47
222. Tonner PH, Wei C, Bein B, et al: Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 2005; 33:580–584
223. Chisholm CJ, Zurica J, Mironov D, et al: Comparison of electrophysiologic monitors with clinical assessment of level of sedation. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:46–52
224. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, et al: Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anestesiol* 2006; 72:329–336
225. Turkmen A, Altan A, Turgut N, et al: The correlation between the Richmond Agitation-Sedation Scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:300–304
226. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Pérez-Chrzanowska H, et al: Comparing entropy and the bispectral index with the Ramsay score in sedated ICU patients. *J Clin Monit Comput* 2007; 21:295–302
227. Sackey PV, Radell PJ, Granath F, et al: Bispectral index as a predictor of sedation depth during isoflurane or midazolam sedation in ICU patients. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35:348–356
228. Haenggi M, Ypparila-Wolters H, Bieri C, et al: Entropy and bispectral index for assessment of sedation, analgesia and the effects of unpleasant stimuli in critically ill patients: An observational study. *Crit Care* 2008; 12:R119
229. Lu CH, Ou-Yang HY, Man KM, et al: Relative reliability of the auditory evoked potential and bispectral index for monitoring sedation level in surgical intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36:553–559
230. Arbour R, Waterhouse J, Seckel MA, et al: Correlation between the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index in ventilated patients in the intensive care unit. *Heart Lung* 2009; 38:336–345
231. Trouiller P, Fangio P, Paugam-Burtz C, et al: Frequency and clinical impact of preserved bispectral index activity during deep sedation in mechanically ventilated ICU patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:2096–2104
232. Karamchandani K, Rewari V, Trikha A, et al: Bispectral index correlates well with Richmond Agitation Sedation Scale in mechanically ventilated critically ill patients. *J Anesth* 2010; 24:394–398
233. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, et al: Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med* 2010; 36:2081–2089
234. Ogilvie MP, Pereira BM, Ryan ML, et al: Bispectral index to monitor propofol sedation in trauma patients. *J Trauma* 2011; 71:1415–1421
235. LeBlanc JM, Dasta JF, Pruchnicki MC, et al: Bispectral index values, sedation-agitation scores, and plasma lorazepam concentrations in critically ill surgical patients. *Am J Crit Care* 2012; 21:99–105
236. Yaman F, Ozcan N, Ozcan A, et al: Assessment of correlation between bispectral index and four common sedation scales used in mechanically ventilated patients in ICU. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16:660–666
237. Paliwal B, Rai P, Kamal M, et al: Comparison between dexmedetomidine and propofol with validation of bispectral index for sedation in mechanically ventilated intensive care patients. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:UC01–UC05
238. Prottegeier J, Moritz A, Heinrich S, et al: Sedation assessment in a mobile intensive care unit: A prospective pilot-study on the relation of clinical sedation scales and the bispectral index. *Crit Care* 2014; 18:615
239. Wang ZH, Chen H, Yang YL, et al: Bispectral index can reliably detect deep sedation in mechanically ventilated patients: A prospective multicenter validation study. *Anesth Analg* 2017; 125:176–183
240. Department of Health and Human Services, Centers for Medicare & Medicaid Services: 42 CFR Part 482 Medicare and Medicaid Programs; Hospital Conditions of Participation: Patients' Rights; Final Rule. Available at: <https://www.cms.gov/RegulationsandGuidance/Legislation/CFRAndCoPs/Hospitals.html>. Accessed August 17, 2017
241. Elliott D, Aitken LM, Bucknall TK, et al: Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; George Institute for Global Health: Patient comfort in the intensive care unit: A multicentre, binational point prevalence study of analgesia, sedation and delirium management. *Crit Care Resusc* 2013; 15:213–219
242. Benbenishty J, Adam S, Endacott R: Physical restraint use in intensive care units across Europe: The PRICE study. *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26:241–245
243. Burk RS, Grap MJ, Munro CL, et al: Predictors of agitation in critically ill adults. *Am J Crit Care* 2014; 23:414–423
244. Burry LD, Williamson DR, Perreault MM, et al: Analgesic, sedative, antipsychotic, and neuromuscular blocker use in Canadian intensive care units: A prospective, multicentre, observational study. *Can J Anaesth* 2014; 61:619–630
245. Chang LY, Wang KW, Chao YF: Influence of physical restraint on unplanned extubation of adult intensive care patients: A case-control study. *Am J Crit Care* 2008; 17:408–415; quiz 416

246. Choi E, Song M: Physical restraint use in a Korean ICU. *J Clin Nurs* 2003; 12:651–659
247. Curry K, Cobb S, Kutash M, et al: Characteristics associated with unplanned extubations in a surgical intensive care unit. *Am J Crit Care* 2008; 17:45–51; quiz 52
248. Happ MB, Roesch T, Kagan SH: Communication needs, methods, and perceived voice quality following head and neck surgery: A literature review. *Cancer Nurs* 2004; 27:1–9
249. Kandeel NA, Attia AK: Physical restraints practice in adult intensive care units in Egypt. *Nurs Health Sci* 2013; 15:79–85
250. Krüger C, Mayer H, Haastert B, et al: Use of physical restraints in acute hospitals in Germany: A multi-centre cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2013; 50:1599–1606
251. Kwizera A, Nakibuuka J, Ssemogerere L, et al: Incidence and risk factors for delirium among mechanically ventilated patients in an African intensive care setting: An observational multicenter study. *Crit Care Res Pract* 2015; 2015:491780
252. Langley G, Schmollgruber S, Egan A: Restraints in intensive care units—a mixed method study. *Intensive Crit Care Nurs* 2011; 27:67–75
253. Liu JJ, Chou FH, Yeh SH: Basic needs and their predictors for intubated patients in surgical intensive care units. *Heart Lung* 2009; 38:208–216
254. Lucidarme O, Seguin A, Daubin C, et al: Nicotine withdrawal and agitation in ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14:R58
255. Martin B, Mathisen L: Use of physical restraints in adult critical care: A bicultural study. *Am J Crit Care* 2005; 14:133–142
256. Martín Iglesias V, Pontón Soriano C, Quintián Guerra MT, et al: Mechanical restraint: Its use in intensive cares. *Enferm Intensiva* 2012; 23:164–170
257. Mehta S, Cook D, Devlin JW, et al; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med* 2015; 43:557–566
258. Micek ST, Anand NJ, Laible BR, et al: Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1260–1265
259. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, et al: Risk factors for delirium in intensive care patients: A prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13:R77
260. Vance DL: Effect of a treatment interference protocol on clinical decision making for restraint use in the intensive care unit: A pilot study. *AACN Clin Issues* 2003; 14:82–91
261. van der Kooi AW, Peelen LM, Raijmakers RJ, et al: Use of physical restraints in Dutch intensive care units: A prospective multicenter study. *Am J Crit Care* 2015; 24:488–495
262. Akansel N: Physical restraint practices among ICU nurses in one university hospital in western [sic] turkey. *Health Science Journal* 2017; 1:7
263. Leith BA: Canadian critical care nurses and physical restraints. *Off J Can Assoc Crit Care Nurs* 1999; 10:10–14
264. Minnick AF, Fogg L, Mion LC, et al: Resource clusters and variation in physical restraint use. *J Nurs Scholarsh* 2007; 39:363–370
265. Turgay AS, Sari D, Genc RE: Physical restraint use in Turkish intensive care units. *Clin Nurse Spec* 2009; 23:68–72
266. Yönt GH, Korhan EA, Dizer B, et al: Examination of ethical dilemmas experienced by adult intensive care unit nurses in physical restraint practices. *Holist Nurs Pract* 2014; 28:85–90
267. Ismaeil MF, El-Shahat HM, El-Gammal MS, et al: Unplanned versus planned extubation in respiratory intensive care unit, predictors of outcome. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2014; 63:219–231
268. Rose L, Burry L, Mallick R, et al: Prevalence, risk factors, and outcomes associated with physical restraint use in mechanically ventilated adults. *J Crit Care* 2016; 31:31–35
269. Minnick A, Leipzig RM, Johnson ME: Elderly patients' reports of physical restraint experiences in intensive care units. *Am J Crit Care* 2001; 10:168–171
270. McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, et al: Delirium in the cardiovascular ICU: Exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med* 2013; 41:405–413
271. Yeh SH, Hsiao CY, Ho TH, et al: The effects of continuing education in restraint reduction on novice nurses in intensive care units. *J Nurs Res* 2004; 12:246–256
272. Michaud CJ, Thomas WL, McAllen KJ: Early pharmacological treatment of delirium may reduce physical restraint use: A retrospective study. *Ann Pharmacother* 2014; 48:328–334
273. Titworth WL, Hester J, Correia T, et al: The effect of increased mobility on morbidity in the neurointensive care unit. *J Neurosurg* 2012; 116:1379–1388
274. Ely EW, Margolin R, Francis J, 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; 29:1370–1379
275. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al: Intensive Care Delirium Screening Checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27:859–864
276. Slooter AJ, Van De Leur RR, Zaal IJ: Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol* 2017; 141:449–466
277. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, et al: The intensive care delirium research agenda: A multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med* 2017; 43:1329–1339
278. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, et al: A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2015; 43:40–47
279. Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, et al: Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: A prospective observational cohort study. *Ann Surg* 2013; 257:1160–1167
280. van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, et al: Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: Observational multicentre study. *BMJ* 2012; 344:e420
281. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Maseda E, et al: Recalibration of the delirium prediction model for ICU patients (PRE-DELIRIC): A multinational observational study. *Intensive Care Med* 2014; 40:361–369
282. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, et al: Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:1048–1056
283. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, et al: Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med* 2014; 42:1024–1036
284. Andrews L, Silva SG, Kaplan S, et al: Delirium monitoring and patient outcomes in a general intensive care unit. *Am J Crit Care* 2015; 24:48–56
285. Bigatello LM, Amirfarzan H, Haghghi AK, et al: Effects of routine monitoring of delirium in a surgical/trauma intensive care unit. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74:876–883
286. van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, et al: Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care* 2009; 13:R131
287. Reade MC, Eastwood GM, Peck L, et al: Routine use of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAMICU) by bedside nurses may underdiagnose delirium. *Crit Care Resusc* 2011; 13:217–224
288. Devlin JW, Fong JJ, Schumaker G, et al: Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35:2721–2724; quiz 2725
289. Han JH, Eden S, Shintani A, et al: Delirium in older emergency department patients is an independent predictor of hospital length of stay. *Acad Emerg Med* 2011; 18:451–457
290. van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, et al: Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37:1881–1885
291. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, 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; 33:1199–1205
292. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, et al: Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35:1276–1280

293. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, et al: Nurses' recognition of delirium and its symptoms: Comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med* 2001; 161:2467–2473
294. Grossmann FF, Hasemann W, Graber A, et al: Screening, detection and management of delirium in the emergency department a pilot study on the feasibility of a new algorithm for use in older emergency department patients: The modified Confusion Assessment Method for the Emergency Department (mCAM-ED). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014; 22:19
295. Svenningsen H, Egerod I, Dreyer P: Strange and scary memories of the intensive care unit: A qualitative, longitudinal study inspired by Ricoeur's interpretation theory. *J Clin Nurs* 2016; 25:2807–2815
296. Bélanger L, Ducharme F: Patients' and nurses' experiences of delirium: A review of qualitative studies. *Nurs Crit Care* 2011; 16:303–315
297. Granberg A, Engberg IB, Lundberg D: Acute confusion and unreal experiences in intensive care patients in relation to the ICU syndrome. Part II. *Intensive Crit Care Nurs* 1999; 15:19–33
298. Granberg A, Bergbom Engberg I, Lundberg D: Patients' experience of being critically ill or severely injured and cared for in an intensive care unit in relation to the ICU syndrome. Part I. *Intensive Crit Care Nurs* 1998; 14:294–307
299. Breitbart W, Gibson C, Tremblay A: The delirium experience: Delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics* 2002; 43:183–194
300. Storli SL, Lindseth A, Asplund K: A journey in quest of meaning: A hermeneutic-phenomenological study on living with memories from intensive care. *Nurs Crit Care* 2008; 13:86–96
301. Gelinac C, Berube M, Chevrier A, et al: Delirium assessment tools in adult critically ill: A psychometric analysis and systematic review. *Crit Care Nurse* 2018; 38:38–49
302. Riker RR, Fugate JE; Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring: Clinical monitoring scales in acute brain injury: Assessment of coma, pain, agitation, and delirium. *Neurocrit Care* 2014; 21(Suppl 2):S27–S37
303. Nishimura K, Yokoyama K, Yamauchi N, et al; TMAD Investigators: Sensitivity and specificity of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for detecting post-cardiac surgery delirium: A single-center study in Japan. *Heart Lung* 2016; 45:15–20
304. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, et al: The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU. *Crit Care Med* 2017; 45:851–857
305. Tomichek JE, Stollings JL, Pandharipande PP, et al: Antipsychotic prescribing patterns during and after critical illness: A prospective cohort study. *Crit Care* 2016; 20:378
306. Marshall J, Herzig SJ, Howell MD, et al: Antipsychotic utilization in the intensive care unit and in transitions of care. *J Crit Care* 2016; 33:119–124
307. Herzig SJ, Rothberg MB, Guess JR, et al: Antipsychotic medication utilization in nonpsychiatric hospitalizations. *J Hosp Med* 2016; 11:543–549
308. Botha JA, Mudholkar P: The effect of a sedation scale on ventilation hours, sedative, analgesic and inotropic use in an intensive care unit. *Crit Care Resusc* 2004; 6:253–257
309. Gelinac C, Arbour C, Michaud C, et al: Implementation of the CriticalCare Pain Observation Tool on pain assessment/management nursing practices in an intensive care unit with nonverbal critically ill adults: A before and after study. *Int J Nurs Stud* 2011; 48:1495–1504
310. Radtke FM, Heymann A, Franck M, et al: How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: An experimental cohort study. *Intensive Care Med* 2012; 38:1974–1981
311. Luetz A, Weiss B, Boettcher S, et al: Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective, observational cohort study. *J Crit Care* 2016; 35:168–173
312. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, et al: Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:658–665
313. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, et al: Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Med* 2013; 39:2171–2179
314. Gusmao-Flores D, Martins JC, Amorin D, et al: Tools for diagnosing delirium in the critically ill: Is calibration needed for the less sedated patient? *Intensive Care Med* 2014; 40:137–138
315. Svenningsen H, Egerod I, Videbech P, et al: Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:288–293
316. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291:1753–1762
317. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al; BRAIN-ICU Study Investigators: Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369:1306–1316
318. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, et al: Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: A prospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R125
319. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al: Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:1513–1520
320. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al: The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001; 27:1892–1900
321. Lat I, McMillian W, Taylor S, et al: The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 2009; 37:1898–1905
322. Naidech AM, Beaumont JL, Rosenberg NF, et al: Intracerebral hemorrhage and delirium symptoms. Length of stay, function, and quality of life in a 114-patient cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1331–1337
323. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, et al: Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: A prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9:R375–R381
324. Alexander SA, Ren D, Gunn SR, et al: Interleukin 6 and apolipoprotein E as predictors of acute brain dysfunction and survival in critical care patients. *Am J Crit Care* 2014; 23:49–57
325. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al: Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32:955–962
326. Mu DL, Wang DX, Li LH, et al: High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: A prospective cohort study. *Crit Care* 2010; 14:R238
327. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33:66–73
328. Bienvenu OJ, Gellar J, Althouse BM, et al: Post-traumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: A 2-year prospective longitudinal study. *Psychol Med* 2013; 43:2657–2671
329. Wolters AE, Peelen LM, Welling MC, et al: Long-term mental health problems after delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44:1808–1813
330. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, et al; Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in ICU Survivors (BRAIN-ICU) Study Investigators: Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: A longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2:369–379
331. Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, et al: Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: A prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11:R28
332. Patel MB, Jackson JC, Morandi A, et al: Incidence and risk factors for intensive care unit-related post-traumatic stress disorder in Veterans and civilians. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1373–1381
333. Roberts BL, Rickard CM, Rajbandari D, et al: Factual memories of ICU: Recall at two years post-discharge and comparison with delirium status during ICU admission—a multicentre cohort study. *J Clin Nurs* 2007; 16:1669–1677

334. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, et al: Delirium in critically ill patients: Impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012; 40:112–118
335. Roberts BL, Rickard CM, Rajbhandari D, et al: Patients' dreams in ICU: Recall at two years post discharge and comparison to delirium status during ICU admission. A multicentre cohort study. *Intensive Crit Care Nurs* 2006; 22:264–273
336. Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, et al: Long term outcome after delirium in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2009; 18:3349–3357
337. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med* 2010; 38:2311–2318
338. Tsuruta R, Oda Y, Shintani A, et al; Japanese Epidemiology of Delirium in ICUs (JEDI) Study Investigators: Delirium and coma evaluated in mechanically ventilated patients in the intensive care unit in Japan: A multi-institutional prospective observational study. *J Crit Care* 2014; 29:472.e1–472.e5
339. Caruso P, Guardian L, Tiengo T, et al: ICU architectural design affects the delirium prevalence: A comparison between single-bed and multibed rooms. *Crit Care Med* 2014; 42:2204–2210
340. Guillaumondegui OD, Richards JE, Ely EW, et al: Does hypoxia affect intensive care unit delirium or long-term cognitive impairment after multiple trauma without intracranial hemorrhage? *J Trauma* 2011; 70:910–915
341. Mardani D, Bigdelian H: Predictors and clinical outcomes of postoperative delirium after administration of dexamethasone in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Int J Prev Med* 2012; 3:420–427
342. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, et al: Subsyndromal delirium in the ICU: Evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007; 33:1007–1013
343. Roberts B, Rickard CM, Rajbhandari D, et al: Multicentre study of delirium in ICU patients using a simple screening tool. *Aust Crit Care* 2005; 18:6, 8–9, 11
344. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, et al: Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg* 2011; 146:295–300
345. Salluh JI, Soares M, Teles JM, et al; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group: Delirium Epidemiology in Critical Care (DECCA): An international study. *Crit Care* 2010; 14:R210
346. Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, et al: Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: Risk factors and outcomes. *Ann Intensive Care* 2012; 2:51
347. Sharma A, Malhotra S, Grover S, et al: Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: A study from India. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34:639–646
348. Simons KS, Workum JD, Slooter AJ, et al: Effect of preadmission sunlight exposure on intensive care unit-acquired delirium: A multicenter study. *J Crit Care* 2014; 29:283–286
349. van den Boogaard M, Peters SA, van der Hoeven JG, et al: The impact of delirium on the prediction of in-hospital mortality in intensive care patients. *Crit Care* 2010; 14:R146
350. Yamaguchi T, Tsukioka E, Kishi Y: Outcomes after delirium in a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36:634–636
351. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al: Delirium in an intensive care unit: A study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27:1297–1304
352. Lin SM, Huang CD, Liu CY, et al: Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 2008; 23:372–379
353. Balas MC, Happ MB, Yang W, et al: Outcomes associated with delirium in older patients in surgical ICUs. *Chest* 2009; 135:18–25
354. Balas MC, Chaperon C, Sisson JH, et al: Transitions experienced by older survivors of critical care. *J Gerontol Nurs* 2011; 37:14–25; quiz 26
355. Marquis F, Ouimet S, Riker R, et al: Individual delirium symptoms: Do they matter? *Crit Care Med* 2007; 35:2533–2537
356. Abraham CM, Obrensky WT, Song Y, et al: Hospital delirium and psychological distress at 1 year and health-related quality of life after moderate-to-severe traumatic injury without intracranial hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95:2382–2389
357. Abelha FJ, Luís C, Veiga D, et al: Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care* 2013; 17:R257
358. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, et al: Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2014; 42:369–377
359. Norman BC, Jackson JC, Graves JA, et al: Employment outcomes after critical illness: An analysis of the bringing to light the risk factors and incidence of neuropsychological dysfunction in ICU survivors cohort. *Crit Care Med* 2016; 44:2003–2009
360. Svenningsen H, Tønnesen EK, Videbech P, et al: Intensive care delirium effect on memories and health-related quality of life a followup study. *J Clin Nurs* 2014; 23:634–644
361. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, et al: Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J Crit Care* 2012; 27:212–217
362. Veiga D, Luis C, Parente D, et al: Postoperative delirium in intensive care patients: Risk factors and outcome. *Rev Bras Anestesiologia* 2012; 62:469–483
363. Lin SM, Liu CY, Wang CH, et al: The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32:2254–2259
364. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al: Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:1092–1097
365. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, et al: The attributable mortality of delirium in critically ill patients: Prospective cohort study. *BMJ* 2014; 349:g6652
366. Wang W, Li HL, Wang DX, et al: Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40:731–739
367. Prakanrattana U, Prapaitrakool S: Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35:714–719
368. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al: Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388:1893–1902
369. van den Boogaard M, Slooter AJC, Bruggemann RJM, et al: Effect of prophylactic haloperidol on survival among critically ill adults at high risk for delirium: The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:680–690
370. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al: Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:1147–1156
371. Page VJ, Davis D, Zhao XB, et al: Statin use and risk of delirium in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:666–673
372. Morandi A, Hughes CG, Girard TD, et al: Statins and brain dysfunction: A hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill. *Chest* 2011; 140:580–585
373. Mather JF, Corradi JP, Waszynski C, et al: Statin and its association with delirium in the medical ICU. *Crit Care Med* 2017; 45:1515–1522
374. Billings FT 4th, Hendricks PA, Schildcrout JS, et al: High-dose perioperative atorvastatin and acute kidney injury following cardiac surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:877–888
375. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al; PODCAST Research Group: Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: An international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017; 390:267–275
376. Brummel NE, Boehm LM, Girard TD, et al: Subsyndromal delirium and institutionalization among patients with critical illness. *Am J Crit Care* 2017; 26:447–455
377. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, et al: Preventing ICU subsyndromal delirium conversion to delirium with low-dose IV haloperidol: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2016; 44:583–591
378. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO: Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: A randomized trial. *Anesthesiology* 2012; 116:987–997

379. Devlin JW, Smithburger P, Kane JM, et al: Intended and unintended consequences of constraining clinician prescribing: The case of antipsychotics. *Crit Care Med* 2016; 44:1805–1807
380. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al; MIND Trial Investigators: Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: The MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38:428–437
381. Page VJ, Ely EW, Gates S, et al: Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1:515–523
382. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al: Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38:419–427
383. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al: Olanzapine vs haloperidol: Treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30:444–449
384. Needham DM, Colantuoni E, Dinglas VD, et al: Rosuvastatin versus placebo for delirium in intensive care and subsequent cognitive impairment in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: An ancillary study to a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:203–212
385. Page VJ, Casarin A, Ely EW, et al: Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 1:515–523
386. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al; DahLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:1460–1468
387. Ono H, Taguchi T, Kido Y, et al: The usefulness of bright light therapy for patients after oesophagectomy. *Intensive Crit Care Nurs* 2011; 27:158–166
388. Taguchi T, Yano M, Kido Y: Influence of bright light therapy on postoperative patients: A pilot study. *Intensive Crit Care Nurs* 2007; 23:289–297
389. Simons KS, Laheij RJ, van den Boogaard M, et al: Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:194–202
390. Black P, Boore JR, Parahoo K: The effect of nurse-facilitated family participation in the psychological care of the critically ill patient. *J Adv Nurs* 2011; 67:1091–1101
391. Brummel NE, Girard TD, Ely EW, et al: Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: The Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACTICU) trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:370–379
392. Foster J, Kelly M: A pilot study to test the feasibility of a nonpharmacologic intervention for the prevention of delirium in the medical intensive care unit. *Clin Nurse Spec* 2013; 27:231–238
393. Moon KJ, Lee SM: The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2015; 52:1423–1432
394. Colombo R, Corona A, Praga F, et al: A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anestesiologica* 2012; 78:1026–1033
395. Hanison J, Conway D: A multifaceted approach to prevention of delirium on intensive care. *BMJ Qual Improv Rep* 2015; 12:4–12
396. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, et al: The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care* 2016; 31:206–211
397. Denehy L, Lanphere J, Needham DM: Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intensive Care Med* 2017; 43:86–90
398. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al: Physical complications in acute lung injury survivors: A two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 2014; 42:849–859
399. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, et al: Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:410–420
400. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, et al: Muscle weakness and 5-year survival in acute respiratory distress syndrome survivors. *Crit Care Med* 2017; 45:446–453
401. Needham DM, Wozniak AW, Hough CL, et al; National Institutes of Health NHLBI ARDS Network: Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1214–1224
402. Kamdar BB, Combs MP, Colantuoni E, et al: The association of sleep quality, delirium, and sedation status with daily participation in physical therapy in the ICU. *Crit Care* 2016; 19:261
403. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al: The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2017; 43:1270–1281
404. World Health Organization: Rehabilitation: Key for health in the 21st century. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2017
405. Amidei C: Mobilisation in critical care: A concept analysis. *Intensive Crit Care Nurs* 2012; 28:73–81
406. Patman S, Sanderson D, Blackmore M: Physiotherapy following cardiac surgery: Is it necessary during the intubation period? *Aust J Physiother* 2001; 47:7–16
407. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al: Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36:2238–2243
408. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882
409. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al: Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: A randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010; 14:R74
410. Dantas CM, Silva PF, Siqueira FH, et al: Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012; 24:173–178
411. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, et al: Exercise rehabilitation for patients with critical illness: A randomized controlled trial with 12 months of follow-up. *Crit Care* 2013; 17:R156
412. Ali MS, Talwar D, Jain SK: The effect of a short-term pulmonary rehabilitation on exercise capacity and quality of life in patients hospitalised with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2014; 56:13–19
413. Dong ZH, Yu BX, Sun YB, et al: Effects of early rehabilitation therapy on patients with mechanical ventilation. *World J Emerg Med* 2014; 5:48–52
414. Kayambu G, Boots R, Paratz J: Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: A pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41:865–874
415. Kho ME, Truong AD, Zanni JM, et al: Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: A randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care* 2015; 30:32–39
416. Moss M, Nordon-Craft A, Malone D, et al: A randomized trial of an intensive physical therapy program for patients with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1101–1110
417. Morris PE, Berry MJ, Files DC, et al: Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2694–2702
418. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al: Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009; 37:2499–2505
419. Yosef-Brauner O, Adi N, Ben Shahaar T, et al: Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness. *Clin Respir J* 2015; 9:1–6
420. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, et al; Trial of Early Activity and Mobilization Study Investigators: A binational multicenter pilot feasibility randomized controlled trial of early goal-directed mobilization in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44:1145–1152
421. Burns KE, Jacob SK, Aguirre V, et al: Stakeholder engagement in trial design: Survey of visitors to critically ill patients regarding preferences

- for outcomes and treatment options during weaning from mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1962–1968
422. Stiller K, Phillips A, Lambert P: The safety of mobilisation and its effect on haemodynamic and respiratory status of intensive care patients. *Physiother Theory Pract* 2004; 20:175–185
423. Zanni JM, Korupolu R, Fan E, et al: Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: An observational pilot project. *J Crit Care* 2010; 25:254–262
424. Kho ME, Damluji A, Zanni JM, et al: Feasibility and observed safety of interactive video games for physical rehabilitation in the intensive care unit: A case series. *J Crit Care* 2012; 27:219.e1–219.e6
425. Berney S, Haines K, Skinner EH, et al: Safety and feasibility of an exercise prescription approach to rehabilitation across the continuum of care for survivors of critical illness. *Phys Ther* 2012; 92:1524–1535
426. Damluji A, Zanni JM, Manthey E, et al: Safety and feasibility of femoral catheters during physical rehabilitation in the intensive care unit. *J Crit Care* 2013; 28:535.e9–535.15
427. Sricharoenchai T, Parker AM, Zanni JM, et al: Safety of physical therapy interventions in critically ill patients: A single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. *J Crit Care* 2014; 29:395–400
428. Berney S, Skinner EH, Denehy L, et al: Development of a physical function outcome measure (PFIT) and a pilot exercise training protocol for use in intensive care. *Crit Care Resusc* 2009; 11:110
429. Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, et al: Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010; 38:2089–2094
430. Nydahl P, Sricharoenchai T, Chandra S, et al: Safety of patient mobilization and rehabilitation in the intensive care unit. Systematic review with meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:766–777
431. Fowlow B, Price P, Fung T: Ambulation after sheath removal: A comparison of 6 and 8 hours of bedrest after sheath removal in patients following a PTCA procedure. *Heart Lung* 1995; 24:28–37
432. Hildreth AN, Ennis T, Martin RS, et al: Surgical intensive care unit mobility is increased after institution of a computerized mobility order set and intensive care unit mobility protocol: A prospective cohort analysis. *Am Surg* 2010; 76:818–822
433. Hanekom S, Louw QA, Coetzee AR: Implementation of a protocol facilitates evidence-based physiotherapy practice in intensive care units. *Physiotherapy* 2013; 99:139–145
434. Pires-Neto RC, Pereira AL, Parente C, et al: Characterization of the use of a cycle ergometer to assist in the physical therapy treatment of critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:39–43
435. Dickinson S, Tschannen D, Shever LL: Can the use of an early mobility program reduce the incidence of pressure ulcers in a surgical critical care unit? *Crit Care Nurs Q* 2013; 36:127–140
436. Simini B: Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* 1999; 354:571–572
437. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al: Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746–752
438. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, et al: Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117:809–818
439. Aurell J, Elmqvist D: Sleep in the surgical intensive care unit: Continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1029–1032
440. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, et al: Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:451–457
441. Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL: The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. *Heart Lung* 1980; 9:464–468
442. Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, et al: Sleep disturbances in the critically ill patients: Role of delirium and sedative agents. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77:604–612
443. Roche Campo F, Drouot X, Thille AW, et al: Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2010; 38:477–485
444. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, et al: Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:984–986
445. Benca RM, Quinlan J: Sleep and host defenses: A review. *Sleep* 1997; 20:1027–1037
446. Bryant PA, Trinder J, Curtis N: Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol* 2004; 4:457–467
447. Boesen HC, Andersen JH, Bendtsen AO, et al: Sleep and delirium in unsedated patients in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60:59–68
448. Beecroft JM, Ward M, Younes M, et al: Sleep monitoring in the intensive care unit: Comparison of nurse assessment, actigraphy and polysomnography. *Intensive Care Med* 2008; 34:2076–2083
449. Elliott R, McKinley S, Cistulli P, et al: Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: An observational study. *Crit Care* 2013; 17:R46
450. Knauert MP, Yaggi HK, Redeker NS, et al: Feasibility study of unattended polysomnography in medical intensive care unit patients. *Heart Lung* 2014; 43:445–452
451. Roche-Campo F, Thille AW, Drouot X, et al: Comparison of sleep quality with mechanical versus spontaneous ventilation during weaning of critically ill tracheostomized patients. *Crit Care Med* 2013; 41:1637–1644
452. Drouot X, Bridoux A, Thille AW, et al: Sleep continuity: A new metric to quantify disrupted hypnograms in non-sedated intensive care unit patients. *Crit Care* 2014; 18:628
453. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al: Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:708–715
454. Córdoba-Izquierdo A, Drouot X, Thille AW, et al: Sleep in hypercapnic critical care patients under noninvasive ventilation: Conventional versus dedicated ventilators. *Crit Care Med* 2013; 41:60–68
455. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ: Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1155–1162
456. Little A, Ethier C, Ayas N, et al: A patient survey of sleep quality in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78:406–414
457. Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, et al: A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Med* 2012; 13:7–14
458. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, et al: The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: A randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care* 2012; 16:R73
459. Kamdar BB, King LM, Collop NA, et al: The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:800–809
460. Elliott R, Rai T, McKinley S: Factors affecting sleep in the critically ill: An observational study. *J Crit Care* 2014; 29:859–863
461. Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D, et al: Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: Are our patients sleeping? *J Trauma* 2007; 63:1210–1214
462. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, et al: Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: Pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35:1048–1054
463. Knauert MP, Malik V, Kamdar BB: Sleep and sleep disordered breathing in hospitalized patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:582–592
464. Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, et al: Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: A physiological study. *Intensive Care Med* 2012; 38:1640–1646
465. Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, et al: Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care* 2011; 1:42
466. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, et al: Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2006; 129:1468–1477
467. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al: Effect of daily sedative interruption on sleep stages of mechanically ventilated patients receiving midazolam by infusion. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39:392–400
468. Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, et al: Sleep during proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1139–1147

469. Toubanc B, Rose D, Glérant JC, et al: Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1148–1154
470. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, et al: Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: A pilot study. *Anesthesiology* 2014; 121:801–807
471. Alexopoulou C, Kondili E, Plataki M, et al: Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2013; 39:1040–1047
472. Andrzejak C, Monconduit J, Rose D, et al: Does using pressure-controlled ventilation to rest respiratory muscles improve sleep in ICU patients? *Respir Med* 2013; 107:534–541
473. Cabello B, Thille AW, Drouot X, et al: Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med* 2008; 36:1749–1755
474. Parthasarathy S, Friese RS, Ayas NT: Biological validity to sleep measurements during critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38:705–706
475. Rechtschaffen A, Kales A: *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Washington, DC, Public Health Service, 1968. Cited August 30, 2017. Available at: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10023901533/>. Accessed June 14, 2017
476. Watson PL, Pandharipande P, Gehlbach BK, et al: Atypical sleep in ventilated patients: Empirical electroencephalography findings and the path toward revised ICU sleep scoring criteria. *Crit Care Med* 2013; 41:1958–1967
477. Cochen V, Arnulf I, Demeret S, et al: Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2005; 128:2535–2545
478. Freedman RR, Kruger ML, Wasson SL: Heart rate variability in menopausal hot flashes during sleep. *Menopause* 2011; 18:897–900
479. Sutter R, Barnes B, Leyva A, et al: Electroencephalographic sleep elements and outcome in acute encephalopathic patients: A 4-year cohort study. *Eur J Neurol* 2014; 21:1268–1275
480. Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, et al: Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1798–1805
481. Foreman B, Westwood AJ, Claassen J, et al: Sleep in the neurological intensive care unit: Feasibility of quantifying sleep after melatonin supplementation with environmental light and noise reduction. *J Clin Neurophysiol* 2015; 32:66–74
482. Bihari S, Doug McEvoy R, Matheson E, et al: Factors affecting sleep quality of patients in intensive care unit. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:301–307
483. McKinley S, Fien M, Elliott R, et al: Sleep and psychological health during early recovery from critical illness: An observational study. *J Psychosom Res* 2013; 75:539–545
484. Armutcu B, Celik T: Sleep quality of patients hospitalized in the coronary intensive care unit and the affecting factors. *Int J Caring Sci* 2014; 7:324
485. Simpson T, Lee ER, Cameron C: Patients' perceptions of environmental factors that disturb sleep after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 1996; 5:173–181
486. Nicolás A, Aizpitarte E, Iruarrizaga A, et al: Perception of night-time sleep by surgical patients in an intensive care unit. *Nurs Crit Care* 2008; 13:25–33
487. Hoffhuis JG, Spronk PE, van Stel HF, et al: Experiences of critically ill patients in the ICU. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24:300–313
488. Ehlers VJ, Watson H, Moleki MM: Factors contributing to sleep deprivation in a multidisciplinary intensive care unit in South Africa. *Curatonia* 2013; 36:E1–E8
489. Yinnon AM, Ilan Y, Tadmor B, et al: Quality of sleep in the medical department. *Br J Clin Pract* 1992; 46:88–91
490. Uğraş GA, Oztekin SD: Patient perception of environmental and nursing factors contributing to sleep disturbances in a neurosurgical intensive care unit. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212:299–308
491. Richards KC, Anderson WM, Chesson AL Jr, et al: Sleep-related breathing disorders in patients who are critically ill. *J Cardiovasc Nurs* 2002; 17:42–55
492. Frisk U, Nordström G: Patients' sleep in an intensive care unit patients' and nurses' perception. *Intensive Crit Care Nurs* 2003; 19:342–349
493. Zhang L, Sha YS, Kong QQ, et al: Factors that affect sleep quality: Perceptions made by patients in the intensive care unit after thoracic surgery. *Support Care Cancer* 2013; 21:2091–2096
494. Fanfulla F, Ceriana P, D'Artavilla Lupo N, et al: Sleep disturbances in patients admitted to a step-down unit after ICU discharge: The role of mechanical ventilation. *Sleep* 2011; 34:355–362
495. Parthasarathy S, Tobin MJ: Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1423–1429
496. Zhang WY, Wu WL, Gu JJ, et al: Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care* 2015; 30:606–612
497. Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, et al: Delirium prevention program in the surgical intensive care unit improved the outcomes of older adults. *J Surg Res* 2014; 190:280–288
498. Duclos C, Dumont M, Blais H, et al: Rest-activity cycle disturbances in the acute phase of moderate to severe traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2014; 28:472–482
499. Van den Broecke S, Jobard O, Montalescot G, et al: Very early screening for sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome in patients without acute heart failure. *Sleep Med* 2014; 15:1539–1546
500. Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, et al: Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1991; 19:938–941
501. Mistraletti G, Taverna M, Sabbatini G, et al: Actigraphic monitoring in critically ill patients: Preliminary results toward an "observation-guided sedation." *J Crit Care* 2009; 24:563–567
502. BaHammam A, Syed S, Al-Mughairy A: Sleep-related breathing disorders in obese patients presenting with acute respiratory failure. *Respir Med* 2005; 99:718–725
503. Buckle P, Pouliot Z, Millar T, et al: Polysomnography in acutely ill intensive care unit patients. *Chest* 1992; 102:288–291
504. Richards KC, O'Sullivan PS, Phillips RL: Measurement of sleep in critically ill patients. *J Nurs Meas* 2000; 8:131–144
505. Fontaine DK: Measurement of nocturnal sleep patterns in trauma patients. *Heart Lung* 1989; 18:402–410
506. Edwards GB, Schuring LM: Pilot study: Validating staff nurses' observations of sleep and wake states among critically ill patients, using polysomnography. *Am J Crit Care* 1993; 2:125–131
507. Kamdar BB, Shah PA, King LM, et al: Patient-nurse interrater reliability and agreement of the Richards-Campbell sleep questionnaire. *Am J Crit Care* 2012; 21:261–269
508. Bridoux A, Thille AW, Quentin S, et al: Sleep in ICU: Atypical sleep or atypical electroencephalography? *Crit Care Med* 2014; 42:e312–e313
509. Cho MY, Min ES, Hur MH, et al: Effects of aromatherapy on the anxiety, vital signs, and sleep quality of percutaneous coronary intervention patients in intensive care units. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:381381
510. Lytle J, Mwatha C, Davis KK: Effect of lavender aromatherapy on vital signs and perceived quality of sleep in the intermediate care unit: A pilot study. *Am J Crit Care* 2014; 23:24–29
511. Chen JH, Chao YH, Lu SF, et al: The effectiveness of valerian acupuncture on the sleep of ICU patients: A randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud* 2012; 49:913–920
512. Su CP, Lai HL, Chang ET, et al: A randomized controlled trial of the effects of listening to non-commercial music on quality of nocturnal sleep and relaxation indices in patients in medical intensive care unit. *J Adv Nurs* 2013; 69:1377–1389
513. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Lebard C, et al: Earplugs and eye masks vs routine care prevent sleep impairment in postanaesthesia care unit: A randomized study. *Br J Anaesth* 2014; 112:89–95
514. Jones C, Dawson D: Eye masks and earplugs improve patient's perception of sleep. *Nurs Crit Care* 2012; 17:247–254
515. Richardson A, Allsop M, Coghil E, et al: Earplugs and eye masks: Do they improve critical care patients' sleep? *Nurs Crit Care* 2007; 12:278–286
516. Bourne RS, Mills GH, Minelli C: Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: Encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R52

517. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, et al: Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: A pilot study. *Chronobiol Int* 2000; 17:71–76
518. Ibrahim MG, Bellomo R, Hart GK, et al: A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc* 2006; 8:187–191
519. Erland LA, Saxena PK: Melatonin natural health products and supplements: Presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med* 2017; 13:275–281
520. Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al; DELIRIA-J Group: Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:397–403
521. Nishikimi M, Numaguchi A, Takahashi K, et al: Effect of administration of ramelteon, a melatonin receptor agonist, on duration of stay in the ICU: A single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2018; 46:1099–1105
522. Wu XH, Cui F, Zhang C, et al: Low-dose dexmedetomidine improves sleep quality pattern in elderly patients after noncardiac surgery in the intensive care unit: A pilot randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 125:979–991
523. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al: Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med* 2012; 38:1982–1989
524. Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, et al: Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: Effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med* 1996; 22:1186–1190
525. Engelmann C, Wallenborn J, Olthoff D, et al: Propofol versus flunitrazepam for inducing and maintaining sleep in postoperative ICU patients. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18:212–219
526. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, et al; AGREE Collaboration: Towards evidence-based clinical practice: An international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care* 2003; 15:31–45
527. Hu RF, Jiang XY, Zeng YM, et al: Effects of earplugs and eye masks on nocturnal sleep, melatonin and cortisol in a simulated intensive care unit environment. *Crit Care* 2010; 14:R66
528. Li SY, Wang TJ, Vivienne Wu SF, et al: Efficacy of controlling nighttime noise and activities to improve patients' sleep quality in a surgical intensive care unit. *J Clin Nurs* 2011; 20:396–407
529. Patel J, Baldwin J, Bunting P, et al: The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia* 2014; 69:540–549
530. Ahn HS, Kim HJ: Development and implementation of clinical practice guidelines: Current status in Korea. *J Korean Med Sci* 2012; 27(Suppl):S55–S60
531. Grol R: Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care* 2001; 39:II46–II54
532. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al: Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318:527–530
533. Nuckols TK, Lim YW, Wynn BO, et al: Rigorous development does not ensure that guidelines are acceptable to a panel of knowledgeable providers. *J Gen Intern Med* 2008; 23:37–44
534. Mehta S, Burns KEA, Machado FR, et al: Gender parity in Critical Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:425–429
535. Deans KJ, Minneci PC, Danner RL, et al: Practice misalignments in randomized controlled trials: Identification, impact, and potential solutions. *Anesth Analg* 2010; 111:444–450
536. Muscedere J, Waters B, Varambally A, et al: The impact of frailty on intensive care unit outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43:1105–1122
537. Scotts A: Minimizing mistakes and embracing uncertainty. *PLoS Med* 2015; 2:e272
538. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw J M, et al: Developing clinical practice guidelines: Reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci* 2012; 7:62