

Antonio Paulo Nassar Junior¹, Marcelo Park¹

Protocolos de sedação *versus* interrupção diária de sedação: uma revisão sistemática e metanálise

Sedation protocols versus daily sedation interruption: a systematic review and meta-analysis

1. Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Revisar, de forma sistemática, os estudos que compararam um protocolo com alvo de sedação leve e a interrupção diária da sedação, bem como realizar uma metanálise com os dados apresentados nestes estudos.

Métodos: Foram realizadas buscas nas bases de dados *Medline*, *Scopus* e *Web of Science* para a identificação estudos clínicos randomizados que compararam protocolos de sedação com a interrupção diária da sedação em pacientes críticos com necessidade de ventilação mecânica. O desfecho primário analisado foi mortalidade na unidade de terapia intensiva.

Resultados: Foram incluídos 7 estudos, com total de 892 pacientes. A mortalidade na unidade de terapia intensiva não foi diferente entre os grupos protocolo de sedação ou interrupção diária da sedação (OR = 0,81; IC 95% 0,60 - 1,10; $I^2 = 0\%$). Mortalidade hospitalar, duração da ventilação

meccânica e da internação na unidade de terapia intensiva também não foram diferentes dentre os grupos. Os protocolos de sedação associaram-se a um aumento do número de dias livres de ventilação mecânica (diferença média = 6,70 dias; IC95% 1,09 - 12,31 dias; $I^2 = 87,2\%$). Os protocolos de sedação associaram-se a uma menor duração da internação hospitalar (diferença média = -5,05 dias; IC 95% -9,98 - -0,11 dias; $I^2 = 69\%$). Não houve diferenças quanto à extubação acidental, à falha de extubação e à ocorrência de *delirium*.

Conclusão: Protocolos de sedação e interrupção diária da sedação não parecem diferentes quanto à maioria dos desfechos analisados. As diferenças encontradas foram pequenas e com um elevado grau de heterogeneidade.

Descritores: Sedação consciente; Protocolos clínicos; Respiração artificial; Cuidados críticos

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 30 de junho de 2016

Aceito em 13 de agosto de 2016

Autor correspondente:

Antonio Paulo Nassar Junior
Disciplina de Emergências Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar
CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: paulo_nassar@yahoo.com.br

Editor responsável: Jorge Ibrain de Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20160078

INTRODUÇÃO

A adequação da sedação é um componente importante no cuidado de pacientes graves com necessidade de ventilação mecânica. Níveis profundos de sedação são associados a diversos desfechos negativos, como aumento do tempo em ventilação mecânica,⁽¹⁾ *delirium*,⁽²⁾ alterações de memória,⁽³⁾ e maior mortalidade a curto⁽⁴⁾ e longo prazos.⁽⁵⁾

Os efeitos deletérios da sedação profunda podem ser minimizados com a estratégia de usar protocolos de sedação que tenham como alvo níveis mais leves de sedação,^(6,7) bem como com a interrupção diária da infusão de sedativos.^(8,9) O impacto destas estratégias foi avaliado em duas revisões sistemáticas, nas quais os grupos controles dos estudos incluídos foram constituídos por

pacientes que receberam cuidados “usuais” em relação à sedação de pacientes em ventilação mecânica. A primeira revisão sistemática, que incluiu estudos observacionais e randomizados, mostrou que a maioria dos estudos sugeria uma redução do tempo de ventilação mecânica, bem como do tempo de internação, tanto na unidade de terapia intensiva (UTI), quanto no hospital.⁽¹⁰⁾ A segunda revisão sistemática incluiu apenas estudos randomizados e juntou os dados destes estudos em uma metanálise, que sugeriu redução do tempo de internação na UTI e no hospital, bem como de mortalidade com o uso de ambas as estratégias de redução de sedação.⁽¹¹⁾ Outra metanálise também sugeriu que as duas estratégias de minimização da sedação não se associam a maior ocorrência de estresse pós-traumático a longo prazo,⁽¹²⁾ um receio levantado quando publicaram-se os primeiros dados sobre a interrupção diária da sedação.⁽¹³⁾

Desse modo, tanto protocolos que tenham como alvo um nível mais leve de sedação quanto a interrupção diária da infusão de sedativos devem ser adotados com o intuito de reduzir os efeitos deletérios da sedação excessiva.⁽¹⁴⁾ No entanto, o uso destas estratégias ainda está longe de ser universal⁽¹⁵⁾ e não se sabe se uma das duas é mais eficaz quando comparada à outra.

Deste modo, o objetivo do presente estudo foi revisar de forma sistemática os estudos que compararam um protocolo com alvo de sedação leve com a interrupção diária da sedação.

MÉTODOS

Estratégia de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados *Medline* (via *PubMed*), *Scopus* e *Web of Science*. Os estudos foram obtidos combinando-se as seguintes palavras-chave: (“*sedation*” OR “*sedatives*”) AND (“*critical care*” OR “*intensive care*” OR “*critically ill*”) AND (“*daily interruption*”). Estudos adicionais foram buscados a partir das referências dos estudos incluídos e de arquivos pessoais. Não houve nenhuma restrição de língua das publicações. As buscas foram limitadas a estudos clínicos randomizados, realizados em adultos e publicados até 4 de fevereiro de 2016. Títulos e resumos foram avaliados para elegibilidade. Artigos potencialmente relevantes tiveram seu texto completo analisado. A avaliação de elegibilidade foi realizada pelos autores, e discordâncias foram resolvidas por consenso. As diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) foram usadas como

guia.⁽¹⁶⁾ A revisão sistemática foi registrada na base de dados PROSPERO (CRD 42014014121). Como o estudo é uma revisão da literatura, não houve necessidade de aprovação da Comissão de Ética.

Seleção de estudos

Foram incluídos estudos que preenchessem os seguintes critérios: comparassem um protocolo com um alvo predefinido por uma escala de sedação com a interrupção diária da infusão de sedativos; avaliassem algum dos seguintes desfechos: mortalidade na UTI, tempo de ventilação mecânica, dias livres de ventilação mecânica em 28 dias e tempo de internação na UTI.

Extração de dados

Por meio de um formulário específico, os autores extraíram os seguintes dados de forma independente: país em que o estudo foi realizado, ano de publicação, desenho do estudo, número de pacientes incluídos em cada braço do estudo, descrição do protocolo de sedação e da forma em que se realizou a interrupção diária da sedação, mortalidade na UTI e hospitalar, tempo de ventilação mecânica, dias livres de ventilação mecânica em 28 dias, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar, *delirium*, taxas de extubação acidental e falha de extubação (reintubação em 48 horas). Os autores dos estudos incluídos foram contatados por *e-mail* a fim de informar sobre dados ausentes na publicação.

Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos foi verificada por ferramenta de avaliação de risco de viés para estudos clínicos da Cochrane. O risco de viés foi avaliado como “baixo”, “incerto” ou “alto” nos seguintes domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo, outras fontes de viés. Discordâncias foram solucionadas por consenso.

Desfechos

O desfecho primário analisado foi mortalidade na UTI. Os desfechos secundários foram duração da ventilação mecânica, dias livres de ventilação mecânica em 28 dias, mortalidade hospitalar, tempo de internação na UTI e no hospital, prevalência de *delirium*, taxas de extubação acidental e falha de extubação (reintubação em menos de 48 horas após a extubação).

Análise estatística

Um modelo de efeitos randômicos foi usado, devido à variabilidade dos estudos quanto às amostras e ao modo como as intervenções foram aplicadas. As diferenças observadas entre os grupos foram expressas em *odds ratio* (OR) para variáveis categóricas e como diferença média (DM) para variáveis contínuas, ambas com intervalos de confiança de 95% (IC95%). O grupo referência para a análise destas diferenças foi sempre o “protocolo de sedação”. A heterogeneidade foi avaliada pela estatística I^2 e classificada como baixa (< 25%), moderada (25 - 50%) ou alta (> 50%). As análises foram realizadas usando-se o *software* R versão 3.3.1, com o R Studio versão 0.99.902, e o pacote meta (versão 4.4.0) desenvolvido por Guido Schwazer (<http://cran.rproject.org/web/packages/meta/meta.pdf>).

RESULTADOS

Características dos estudos

Foram identificadas 279 referências pelas estratégias de busca, das quais 8 tiveram seus textos completos analisados para avaliação de elegibilidade. No total, sete estudos⁽¹⁷⁻²³⁾ foram incluídos; um foi excluído por não reportar nenhum dos desfechos de interesse⁽²⁴⁾ (Figura 1).

As características dos estudos incluídos estão descritas no quadro 1. De forma geral, os estudos foram pequenos, e apenas um foi multicêntrico. O objetivo de sedação foi uma sedação leve a moderada em todos os estudos. As escalas *Sedation-Agitation Scale* (SAS), Ramsay e *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) foram usadas em três, três e dois estudos, respectivamente. Apenas um dos estudos teve como alvo inferior um nível mais profundo de sedação (Ramsay 5).⁽¹⁹⁾ A descrição do protocolo de sedação e da interrupção diária da sedação encontra-se no quadro 2.

Avaliação de qualidade

De forma geral, todos os estudos tiveram um baixo risco de viés, exceto pelo cegamento de participantes e profissionais, que esteve ausente em todos os estudos. O risco de viés foi considerado “incerto” para o cegamento de avaliadores de desfecho, pois estes poderiam saber para qual estratégia de sedação os pacientes foram randomizados. Este risco foi considerado incerto porque os desfechos analisados eram objetivos (por exemplo, mortalidade) ou porque esta avaliação não foi descrita no estudo. A ocultação de alocação não foi adequadamente descrita em um dos estudos⁽¹⁹⁾ e, portanto, o risco de viés foi considerado “incerto” (Quadro 3).

Desfechos

A mortalidade na UTI foi avaliada em 7 estudos, com um total de 892 pacientes. Não houve diferenças quanto à mortalidade na UTI entre os grupos protocolo de sedação ou interrupção diária da sedação (OR = 0,81; IC95% 0,60 - 1,10; I^2 = 0%) (Figura 2). A mortalidade hospitalar foi avaliada em 6 estudos, com total de 832 pacientes. Não houve diferenças quanto à mortalidade hospitalar entre os grupos protocolo de sedação ou interrupção diária da sedação (OR = 0,89; IC95% 0,66 - 1,19; I^2 = 0%) (Figura 1S - <http://www.rbti.org.br/content/imagebank/pdf/0103-507X-rbti-28-04-0444-suppl01.pdf>).

A duração da ventilação mecânica foi avaliada em 6 estudos, que incluíram 769 pacientes. Os protocolos de sedação não se associaram a uma redução do tempo de ventilação mecânica quando comparados à interrupção diária da sedação (DM = -1,52 dias; IC95% -3,60 - 0,56 dias; I^2 = 86,1%) (Figura 3). Três estudos, totalizando 266 pacientes, analisaram o número de dias livres de ventilação mecânica em 28 dias. Os protocolos de sedação associaram-se a um aumento do número de dias livres de ventilação mecânica, mas este resultado foi marcado por uma importante heterogeneidade (DM = 6,70 dias; IC95% 1,09 - 12,31 dias; I^2 = 87,2%) (Figura 2S - <http://www.rbti.org.br/content/imagebank/pdf/0103-507X-rbti-28-04-0444-suppl01.pdf>).

O tempo de internação na UTI foi avaliado em 6 estudos, com 769 pacientes. O tempo de internação hospitalar também foi avaliado em 6 estudos, que incluíram 851 pacientes. Não houve diferenças quanto à duração da internação na UTI entre protocolos de sedação e interrupção diária da sedação (DM = -2,41 dias; IC95% -6,37 - 1,54 dias; I^2 = 89,9%) (Figura 3S - <http://www.rbti.org.br/content/imagebank/pdf/0103-507X-rbti-28-04-0444-suppl01.pdf>). No entanto, os protocolos de sedação associaram-se a uma menor duração da internação hospitalar (DM = -5,05 dias; IC95% -9,98 - -0,11 dias; I^2 = 69%) (Figura 4S - <http://www.rbti.org.br/content/imagebank/pdf/0103-507X-rbti-28-04-0444-suppl01.pdf>).

Extubação acidental e falha de extubação foram avaliadas em 4 estudos, que incluíram 661 pacientes. Protocolos de sedação não se associaram a maiores taxas de extubação acidental (OR = 1,02; IC95% 0,55 - 1,90; I^2 = 0%) (Figura 5S - <http://www.rbti.org.br/content/imagebank/pdf/0103-507X-rbti-28-04-0444-suppl01.pdf>) ou de falha de extubação (OR = 0,64; IC95% 0,36 - 1,14; I^2 = 0%) (Figura 6S - <http://www.rbti.org.br/content/imagebank/pdf/0103-507X-rbti-28-04-0444-suppl01.pdf>), quando comparados à interrupção diária da sedação. A ocorrência de *delirium* foi avaliada em apenas 3 estu-

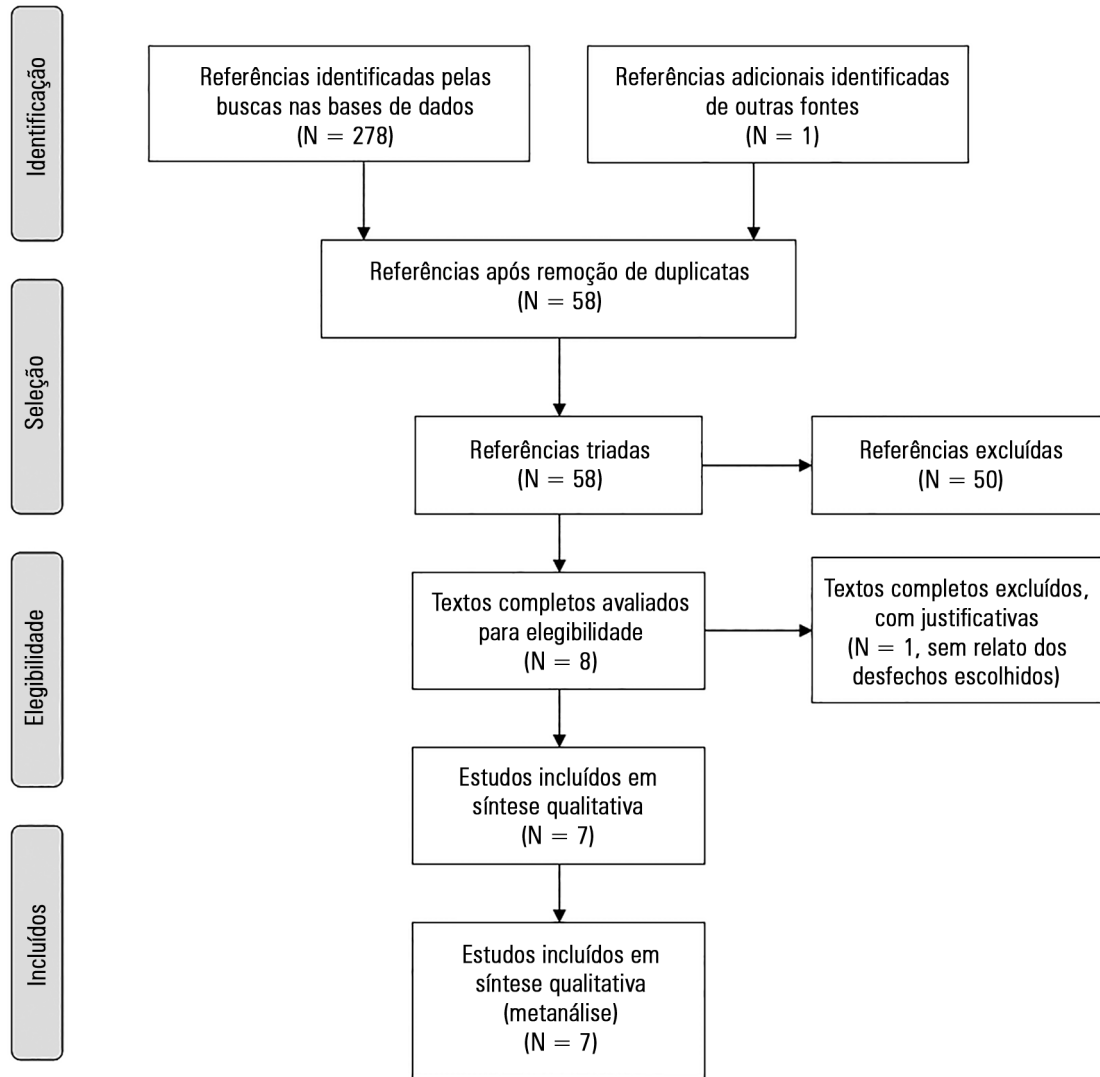


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

Quadro 1 - Características dos estudos

Estudo	País	Número de centros	Número de pacientes (protocolo/interrupção diária)	Alvo de sedação
Mehta et al. ⁽¹⁷⁾	Canadá	1	33/32	SAS 3 - 4
de Wit et al. ⁽¹⁸⁾	Estados Unidos	1	38/36	RASS -2 - -3
Anifantaki et al. ⁽¹⁹⁾	Grécia	1	48/49	Ramsay 3 - 5
Strom et al. ⁽²⁰⁾	Dinamarca	1	70/70	Ramsay 3 - 4
Yiliaz et al. ⁽²¹⁾	Turquia	1	25/25	Ramsay 3 - 4
Mehta et al. ⁽²²⁾	Canadá e Estados Unidos	16	209/214	SAS 3 - 4 ou RASS -3 - 0
Nassar Junior e Park ⁽²³⁾	Brasil	1	30/30	SAS 3 - 4

SAS - Sedation Agitation Scale; RASS - Richmond Agitation sedation Scale.

Quadro 2 - Protocolo de sedação e interrupção diária realizados em cada estudo

Estudo	Protocolo de sedação	Interrupção diária da sedação
Mehta et al. ⁽¹⁷⁾	Midazolam e morfina (ou fentanil, se ClCr < 10mL/min) eram reduzidos a cada 15 - 30 minutos se SAS 1 - 2. Bólus eram administrados se agitação e as doses do sedativo e do analgésico eram aumentadas. O SAS era reavaliado em 1 - 2 horas	A infusão de sedativos e opioides era mantida de forma idêntica à do protocolo, mas os sedativos e analgésicos eram desligados às 9 horas e os pacientes eram avaliados quanto à capacidade de obedecer três de quatro comandos (abrir os olhos, seguir o investigador com os olhos, apertar a mão e mexer os dedos dos pés). Se o médico achasse que o paciente precisava ficar com sedativos, eles eram reiniciados em metade da dose. Neste caso, continuava-se o protocolo, tendo como alvo SAS 3 - 4. Caso se decidisse que o paciente não receberia mais sedativos, eles só eram reiniciados se o paciente estivesse com SAS 6 - 7
de Wit et al. ⁽¹⁸⁾	Analgesia com morfina ou fentanil (se insuficiência renal ou instabilidade hemodinâmica) em bólus. Se os bólus fossem frequentes, iniciava-se a infusão contínua. A sedação seguia os mesmos moldes, com o uso de midazolam ou lorazepam. Na necessidade de infusão contínua, usavam-se lorazepam ou propofol, se insuficiência renal ou hepática, e lorazepam ou midazolam, se instabilidade hemodinâmica. Pacientes com RASS 1 ou 2 pontos abaixo do alvo, tinham os sedativos e analgésicos reduzidos em 25 - 50% a cada 4 horas. Se o RASS estivesse mais que 2 pontos abaixo do alvo, os fármacos eram descontinuados	Os sedativos e os opioides eram desligados 48 horas após o início da ventilação mecânica. Os pacientes eram considerados despertos se pudessem seguir três de quatro comandos (abrir os olhos, seguir o investigador, por a língua para fora e apertar a mão). O reinício dos sedativos ficava a critério dos investigadores. Os sedativos eram reiniciados em metade da dose se o paciente estivesse desperto, agitado ou tivesse alteração de sinais vitais (FR > 35 ipm, SaO ₂ < 90%, FC > 140bpm ou mudança de 20% para mais ou para menos, PAS > 180mmHg ou < 90mmHg). A equipe deveria ter como alvo RASS -2 a -3 e conduzia a infusão de sedativos na ausência dos investigadores
Anifantaki et al. ⁽¹⁹⁾	Ajuste de sedativos (midazolam ou propofol) e opioide (remifentanil) para manter Ramsay 3 - 5. O ajuste seria feito a cada 2 minutos até se atingisse o alvo	A infusão de sedativos era desligada após o recrutamento do paciente, mas mantinha-se a infusão de remifentanil em 0,05 - 0,25mg/hora. Se o paciente agitasse, apresentasse desconforto respiratório, instabilidade hemodinâmica ou deterioração neurológica (por exemplo, aumento da PIC), os sedativos e analgésicos eram reiniciados em metade da dose anterior
Strom et al. ⁽²⁰⁾	Analgesia com morfina. Se desconforto, busca por causas reversíveis. Se suspeita de <i>delirium</i> , haloperidol. Se agitação mesmo assim, iniciava-se propofol por 6 horas. Após este período, desligar o propofol. Se houvesse necessidade de iniciar sedativos por três vezes, o paciente seria sedado como no grupo despertar diário	Morfina e propofol para manter Ramsay 3 - 4, avaliado a cada 2 - 3 horas. Diariamente, a sedação era interrompida e se avaliava o despertar, quando o paciente deveria conseguir completar três de quatro tarefas: abrir os olhos, seguir com o olhar, apertar a mão, colocar a língua para fora. Após o despertar, o sedativo era reiniciado em metade da dose para manter um Ramsay de 3 - 4. Após 48 horas, o propofol era trocado por midazolam
Yiliaz et al. ⁽²¹⁾	Fentanil para controle de dor, com alvo de BPS ≤ 6 e midazolam para controle de agitação com alvo de Ramsay 3 - 4. Sedativos adicionais (diazepam, propofol e dexmedetomidina) podiam ser usados se o alvo de Ramsay não fosse atingido	Interrupção da sedação a qualquer momento (sem mais detalhes)
Mehta et al. ⁽²²⁾	Ajuste da infusão de opioides e sedativos para se atingir o alvo, como no estudo de 2008	Interrupção diária da sedação. Se o paciente pudesse seguir três de quatro comandos, a infusão era mantida desligada a critério do médico e do enfermeiro. Se houvesse necessidade de sedação, agitação ou desconforto, as doses seriam metade das anteriores
Nassar Junior e Park ⁽²³⁾	Manter sem sedação. Analgesia com fentanil. Caso o paciente agitasse (SAS ≥ 5), buscavam-se causas de agitação e tratava-se <i>delirium</i> com haloperidol. Se permanecesse agitado, era iniciada sedação com midazolam ou propofol	Interrupção diária da sedação até paciente seguir comandos (abrir os olhos, seguir com o olhar, apertar a mão e abrir a boca). Os sedativos e opioides eram reiniciados em metade da dose se agitação (SAS ≥ 5)

ClCr - clearance de creatinina; SAS - *Sedation Agitation Scale*; RASS - *Richmond Agitation sedation Scale*; FR - frequência respiratória; SaO₂ - saturação arterial de oxigênio; FC - frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PIC - pressão intracraniana; BPS - *Behavioral Pain Scale*.

Quadro 3 - Avaliação de risco de viés

Estudo	Geração da sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de viés
Mehta et al. ⁽¹⁷⁾	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
de Wit et al. ⁽¹⁸⁾	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Anifantaki et al. ⁽¹⁹⁾	Baixo	Incerta	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Strom et al. ⁽²⁰⁾	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Yiliaz et al. ⁽²¹⁾	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Mehta et al. ⁽²²⁾	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Nassar Junior e Park ⁽²³⁾	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo

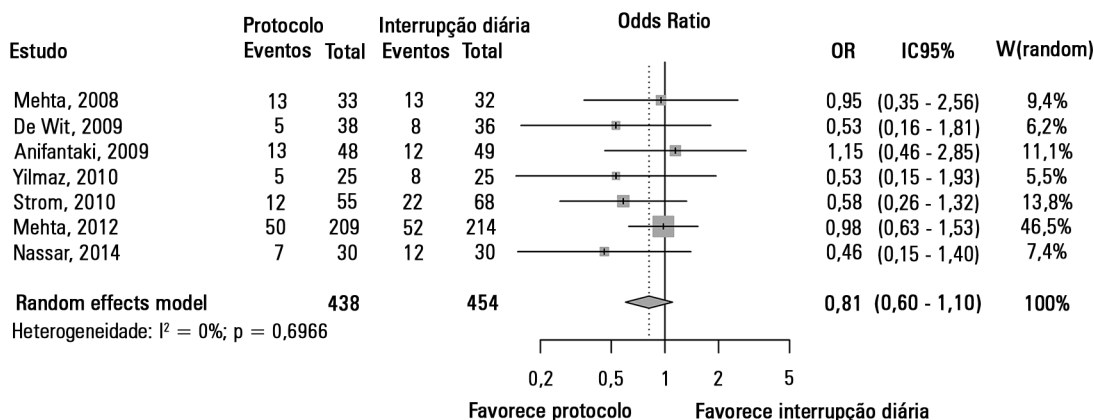


Figura 2 - Mortalidade na unidade de terapia intensiva. OR - odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; W - peso do estudo.

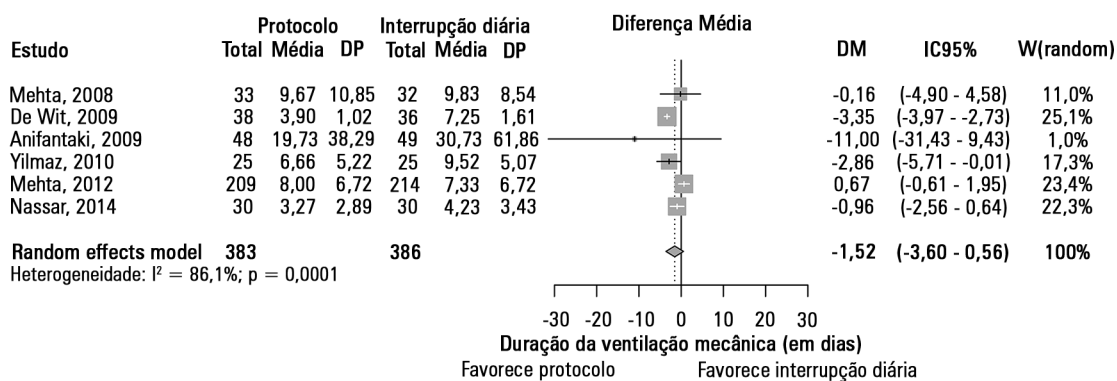


Figura 3 - Tempo de ventilação mecânica. DP - desvio padrão; DM - diferença média; IC95% - intervalo de confiança de 95%; W - peso do estudo.

dos, em um total de 596 pacientes. *Delirium* não foi mais comum em pacientes alocados a protocolos de sedação em comparação àqueles alocados à interrupção diária da sedação (OR = 1,45; IC95% 0,77 - 2,73; $I^2 = 42,6\%$) (Figura 7S - <http://www.rbti.org.br/content/imagebank/pdf/0103-507X-rbti-28-04-0444-suppl01.pdf>).

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática com metanálise sugeriu que não há diferenças entre protocolos de sedação que tenham como alvo níveis mais leves de sedação e estratégias que contemplem a interrupção diária de sedação quanto à mortalidade, ao tempo de ventilação mecânica e à duração da internação na UTI. O número de dias livres de ventilação mecânica foi maior, e o tempo de internação hospitalar foi menor com o uso de protocolos. No entanto, estes achados basearam-se em poucos estudos, no caso do tempo livre de ventilação mecânica, e foram marcados por elevada heterogeneidade nos dois resultados.

A minimização da sedação é imperativa, levando-se em conta os efeitos deletérios da sedação excessiva.^(4,5) Protocolos de sedação⁽²⁵⁾ e interrupção diária da sedação⁽⁸⁾ têm sido estudados há mais de 15 anos, mostrando benefícios em desfechos importantes^(10,11) e segurança quanto a eventos adversos, como extubação acidental, falha de extubação^(9,25) e desfechos psicológicos a longo prazo.⁽¹²⁾ Os resultados da nossa metanálise não sugerem diferenças importantes entre as duas abordagens quanto a desfechos importantes. Adicionalmente, nossa metanálise sugere baixa ocorrência de extubação acidental e falhas de extubação, dois receios comuns quando se abordam estratégias de redução da sedação.^(26,27)

Outra metanálise, que teve como objetivo avaliar a eficácia da interrupção diária da sedação, realizou uma subanálise, comparando esta com o uso de protocolos de sedação quanto ao tempo de ventilação mecânica, e também não encontrou diferenças entre as duas abordagens quanto a tal desfecho.⁽²⁸⁾ Nossa metanálise incluiu dois estudos que

não foram incluídos por esta outra revisão. O estudo de Anifantaki et al.⁽¹⁹⁾ fora excluído porque os autores consideraram que o grupo protocolo representava os “cuidados usuais” da unidade em que o estudo foi realizado. Diferentemente da revisão da Cochrane, nós decidimos incluir o primeiro estudo porque o protocolo efetivamente descreve um alvo de sedação leve.⁽¹⁹⁾ Na nossa opinião, “cuidados usuais” referem-se a decisões de titular a infusão de sedativos de acordo com ordens médicas e sem alvos estabelecidos, como ocorreu efetivamente nos outros estudos incluídos^(8,9,29) na outra metanálise.⁽²⁸⁾ O estudo de Strom et al.⁽²⁰⁾ foi excluído pois os autores contemplaram a interrupção da sedação nos dois braços. Por outro lado, nós decidimos incluir este estudo porque a interrupção diária de sedação passava a fazer parte do protocolo apenas em pacientes que permaneciam desconfortáveis após a administração de haloperidol e de quatro tentativas de suspensão da infusão de propofol usada para controlar a agitação.⁽²⁰⁾ Assim, consideramos que a interrupção da sedação é parte do protocolo, e não o protocolo em si, como ocorre no outro braço.

Apesar da aparente equivalência da interrupção diária de sedação e dos protocolos quanto aos desfechos e à segurança, três fatores adicionais merecem ser abordados. O primeiro e mais importante refere-se à carga de trabalho da enfermagem. Enquanto um dos estudos incluídos na presente metanálise sugeriu a necessidade de um profissional a mais por paciente para o atendimento das demandas deste no grupo protocolo de sedação,⁽²⁰⁾ um estudo brasileiro não mostrou diferenças quanto à carga de trabalho da enfermagem nos dois grupos nos primeiros 5 dias de ventilação mecânica.⁽²³⁾ O segundo fator refere-se às expectativas e às preferências dos profissionais responsáveis pelo cuidado dos pacientes. Enquanto a aprovação

do protocolo de sedação foi semelhante em médicos e enfermeiros que participaram de outro estudo incluído na revisão,⁽²²⁾ os enfermeiros aprovaram muito menos que os médicos a interrupção diária da sedação. Os enfermeiros consideraram que o protocolo de sedação era mais fácil de ser usado e permitia maior conforto para os pacientes.⁽²⁷⁾ O terceiro fator refere-se à experiência com e ao conhecimento de uma estratégia, que, como esperado, associam-se a maior probabilidade de se usar esta estratégia.⁽³⁰⁾

Os resultados da presente metanálise devem ser interpretados com bastante cautela. Apesar de uma extensa pesquisa em bases de dados, apenas sete estudos preencheram os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Seis dos sete estudos foram unicêntricos e incluíram poucos pacientes. Assim, seus resultados podem não ser válidos em centros com perfis diferentes. A variedade de características dos estudos fica evidente pela alta heterogeneidade estatística encontrada na análise dos desfechos que envolveram tempo (duração da ventilação mecânica e de internação na UTI e no hospital). Apesar de terem um alvo de sedação comum, tanto os protocolos quanto à interrupção diária foram realizados de forma diferente entre os estudos (Quadro 2), o que poderia gerar discrepâncias quanto aos resultados. Acreditamos que dados de estudos em andamento (NCT01728558, NCT02040649) devem trazer mais luz aos nossos achados nos próximos anos.

CONCLUSÃO

Protocolos de sedação e estratégias de interrupção diária da sedação parecem ser equivalentes como estratégias que almejem níveis mais leves de sedação, ressaltando que o alvo de sedação deve, portanto, ser o objetivo principal do manejo na maioria dos pacientes sob ventilação mecânica.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to systematically review studies that compared a mild target sedation protocol with daily sedation interruption and to perform a meta-analysis with the data presented in these studies.

Methods: We searched Medline, Scopus and Web of Science databases to identify randomized clinical trials comparing sedation protocols with daily sedation interruption in critically ill patients requiring mechanical ventilation. The primary outcome was mortality in the intensive care unit.

Results: Seven studies were included, with a total of 892 patients. Mortality in the intensive care unit did not differ between the sedation protocol and daily sedation interruption groups (odds ratio [OR] = 0.81; 95% confidence interval [CI] 0.60 - 1.10; $I^2 = 0\%$). Hospital mortality, duration of

mechanical ventilation, intensive care unit and hospital length of stay did not differ between the groups either. Sedation protocols were associated with an increase in the number of days free of mechanical ventilation (mean difference = 6.70 days; 95%CI 1.09 - 12.31 days; $I^2 = 87.2\%$) and a shorter duration of hospital length of stay (mean difference = -5.05 days, 95%CI -9.98 - -0.11 days; $I^2 = 69\%$). There were no differences in regard to accidental extubation, extubation failure and the occurrence of delirium.

Conclusion: Sedation protocols and daily sedation interruption do not appear to differ in regard to the majority of analyzed outcomes. The only differences found were small and had a high degree of heterogeneity.

Keywords: Conscious sedation; Clinical protocols; Respiration, artificial; Critical care

REFERÊNCIAS

- Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. 1998;114(2):541-8.
- Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):1007-13.
- Costa JB, Marcon SS, Macedo CR, Jorge AC, Duarte PA. Sedation and memories of patients subjected to mechanical ventilation in an intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(2):122-9.
- Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, Schettino G, Nassar AP, Réa-Neto A, Tannous L, de Souza-Dantas VC, Torelly A, Lisboa T, Piras C, Carvalho FB, Maia Mde O, Giannini FP, Machado FR, Dal-Pizzol F, de Carvalho AG, dos Santos RB, Tierno PF, Soares M, Salluh JI; ERICC study investigators. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care*. 2014;18(4):R156.
- Balzer F, Weiss B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke KD, et al. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*. 2015;19:197.
- Ranzani OT, Simpson ES, Augusto TB, Cappi SB, Noritomi DT; AMIL Critical Care Group. Evaluation of a minimal sedation protocol using ICU sedative consumption as a monitoring tool: a quality improvement multicenter project. *Crit Care*. 2014;18(5):580.
- Bugedo G, Tobar E, Aguirre M, Gonzalez H, Godoy J, Lira MT, 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(3):188-96.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471-7.
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126-34.
- Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh T. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Crit Care*. 2010;14(2):R59.
- Minhas MA, Velasquez AG, Kaul A, Salinas PD, Celi LA. Effect of protocolized sedation on clinical outcomes in mechanically ventilated intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):613-23.
- Nassar AP Jr, Zampieri FG, Ranzani OT, Park M. Protocolized sedation effect on post-ICU posttraumatic stress disorder prevalence: A systematic review and network meta-analysis. *J Crit Care*. 2015;30(6):1278-82.
- Heffner JE. A wake-up call in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1520-2.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; 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(1):263-306. Review.
- Shinotsuka CR, Salluh JI. Perceptions and practices regarding delirium, sedation and analgesia in critically ill patients: a narrative review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(2):155-61.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349:g7647.
- Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, Stewart TE, Hallett D, McDonald E, Clarke F, Macdonald R, Granton J, Matte A, Wong C, Suri A, Cook DJ; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2092-9.
- de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, Epstein SK. Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(3):R70.
- Anifantaki S, Prinianakis G, Vitsaksaki E, Katsouli V, Mari S, Symianakis A, et al. Daily interruption of sedative infusions in an adult medical-surgical intensive care unit: randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2009;65(5):1054-60.
- Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9713):475-80.
- Yiliaz C, Kelebek Girgin N, Ozdemir N, Kutlay O. The effect of nursing-implemented sedation on the duration of mechanical ventilation in the ICU. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2010;16(6):521-6.
- Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, Hébert P, Sabri E, Meade M; 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(19):1985-92. Erratum in: *JAMA*. 2013;309(3):237.
- 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.
- Bassuoni AS, Elgebaly AS, Eldabaa AA, Elhafz AA. Patient-ventilator asynchrony during daily interruption of sedation versus no sedation protocol. *Anesth Essays Res*. 2012;6(2):151-6.
- Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999;27(12):2609-15.
- Tanios MA, de Wit M, Epstein SK, Devlin JW. Perceived barriers to the use of sedation protocols and daily sedation interruption: a multidisciplinary survey. *J Crit Care*. 2009;24(1):66-73.
- Rose L, Fitzgerald E, Cook D, Kim S, Steinberg M, Devlin JW, Ashley BJ, Dodek P, Smith O, Poretta K, Lee Y, Burns K, Harvey J, Skrobik Y, Fergusson D, Meade M, Kraguljac A, Burry L, Mehta S; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Clinician perspectives on protocols designed to minimize sedation. *J Crit Care*. 2015;30(2):348-52.
- Burry L, Rose L, McCullagh IJ, Fergusson DA, Ferguson ND, Mehta S. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD009176.
- Weisbrodt L, McKinley S, Marshall AP, Cole L, Seppelt IM, Delaney A. Daily interruption of sedation in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2011;20(4):e90-8.
- Roberts RJ, de Wit M, Epstein SK, Didomenico D, Devlin JW. Predictors for daily interruption of sedation therapy by nurses: a prospective, multicenter study. *J Crit Care*. 2010;25(4):660.e1-7.