

# Sedación superficial durante la ventilación mecánica. Selección de objetivos terapéuticos, selección de estrategias y su evolución temporal. Revisión narrativa

CHRISTIAN A. CASABELLA GARCÍA, ROSA REINA, CARLA GARAY, DANIELA OLMOS KUTSCHERAUER, FEDERICO CARINI,, MARÍA CECILIA MARCHENA, MARISOL SARUBBIO, MARÍA JULIA MESCHINI, KARINA FERRARI, MARIANA PEDACE, SUSANA BOTTAIA, ADELA GOLDBERG, SILVIA FERNÁNDEZ

Comité de Sedación, Analgesia y Delirium, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

## Correspondencia:

Dr. Christian A. Casabella

[chcasabella@gmail.com](mailto:chcasabella@gmail.com)

El Dr. Christian A. Casabella ha recibido honorarios docentes de Pfizer

---

## Palabras clave

---

- Sedación
- Ventilación mecánica

## Resumen

Habitualmente la sedación y la analgesia se utilizan en los pacientes con ventilación mecánica para el manejo de síntomas frecuentes, como dolor, ansiedad y agitación. En algunos casos puntuales, la sedación y la analgesia tienen un efecto terapéutico específico, como el control de la presión intracraneal o la estricta adaptación del paciente a la estrategia ventilatoria indicada. El uso inadecuado y liberal resulta, con frecuencia, en una sedación excesiva. En los últimos 20 años, se ha acumulado evidencia que demuestra los efectos iatrogénicos de la sedación y la analgesia. Se ha demostrado consistentemente que se asocian a una ventilación mecánica más prolongada, y a estancias en cuidados intensivos y hospitalaria más largas. También se ha evidenciado causalidad entre sedación excesiva y muerte. En consecuencia, los objetivos terapéuticos han cambiado de la sedación profunda a la sedación superficial o la no sedación, en la mayoría de los pacientes bajo ventilación mecánica. Se discuten, de manera narrativa, la selección de objetivos de sedación, las estrategias disponibles para lograrlos y la temporalidad de la selección de dichos objetivos.

## Key words

- Sedation
- Mechanical ventilation

## Abstract

Sedation and analgesia are usually used in patients on mechanical ventilation for the management of symptoms, such as pain, anxiety and agitation. In some cases, sedation and analgesia have a specific therapeutic effect, such as control of intracranial pressure or synchronization of the patient to the ventilatory strategy. Inappropriate use often results in oversedation. In the last 20 years, evidence of the iatrogenic effects of sedation and analgesia has been accumulating. It has been consistently shown that they are associated with prolongation of mechanical ventilation, and longer ICU and hospital stays. There has also been evidence of causality between excessive sedation and death. Consequently, therapeutic objectives have changed from deep to superficial sedation or non-sedation for the majority of patients on mechanical ventilation. The goals and timing of sedation, as well as the strategies available to achieve them are discussed in a narrative manner in the present review.

## Introducción

### Evolución del uso de sedación y analgesia

La evolución del uso de la sedación y la analgesia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) está íntimamente relacionada con el desarrollo de la ventilación mecánica (VM). Los cuidados intensivos comenzaron con las epidemias de poliomielitis y la mejoría en las tasas de mortalidad por este cuadro con la introducción de la VM a presión positiva. Inicialmente los pacientes en VM no solían recibir sedoanalgesia. Sin embargo, el desarrollo de nuevos ventiladores, la incorporación de patologías no neuromusculares y el desarrollo de los cuidados intensivos como una extensión de la anestesia y el modelo biologicista imperante llevaron a la generalización de la sedación profunda y al uso de bloqueantes neuromusculares. De este modo, se instaló culturalmente la idea de que los pacientes bajo VM debían estar sedados profundamente hasta la mejoría del cuadro clínico. La aparición de nuevos sedantes derivados de las benzodiazepinas, como el midazolam y el lorazepam, de vida media mucho más corta que el diazepam, el uso de escalas validadas de sedación y los progresos tecnológicos de los ventiladores facilitaron la disminución de los períodos de VM y la estandarización del uso de la sedación y la analgesia. El uso concomitante de los opiáceos permitió desarrollar el concepto de sedoanalgesia y disminuir las dosis de sedantes administradas. A pesar de esto, la situación habitual en la década de 1990, era la de un paciente sedado, muchas veces relajado, inmóvil y ventilado de manera controlada. Con el paso de los años, este paradigma fue desafiado y se comenzó a acumular evidencia de que el uso profuso de sedación y analgesia podría, en realidad, ser dañino para la evolución de los pacientes.<sup>1-4</sup> Con fines prácticos, se analizará la bibliografía en relación con tres pre-

guntas que deben plantearse a la hora de evaluar la necesidad de sedoanalgesia en un paciente bajo VM:

1. ¿Cuál es el objetivo de sedación que debo seleccionar?
2. ¿Cuáles son las estrategias de uso de sedantes disponibles para lograr los objetivos terapéuticos?
3. ¿Cuál es la temporalidad de la elección de los objetivos de sedación?

Los criterios de selección de drogas sedantes será tema de otra revisión no sistemática a cargo del Comité de Sedación, Analgesia y Delirium de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

### Selección de los objetivos de la sedación

En 1998, Kollef<sup>1</sup> et al reportan que la administración intermitente de sedantes se asocia a menos tiempo de VM comparada con la administración en infusión continua. Si bien los resultados se mantenían luego de ajustar por diferentes variables, la naturaleza retrospectiva de los datos no permitía inferir causalidad. En 1999, el mismo grupo publica un estudio controlado<sup>2</sup> donde compara los efectos de un protocolo de sedación y analgesia guiado por enfermería, con los cuidados habituales. El protocolo incluía un objetivo de sedación cuantitativo específico y favorecía la administración intermitente de las drogas. El uso del protocolo redujo significativamente la duración de la VM, el tiempo de estancia y la tasa de traqueostomía. Se usó la infusión continua de sedantes en el 40% de los casos, en ambos grupos; sin embargo, en el grupo intervención, la duración fue más breve (3.5 vs. 5.6 días). Esto sugiere que los efectos beneficiosos se debieron a un ajuste estricto y frecuente de las dosis de sedoanalgesia para lograr un objetivo terapéutico concreto. En 2000, Kress et al<sup>3</sup> publican un estudio aleatorizado en el cual comparan los efectos de la in-

- Sedación superficial durante la ventilación mecánica. Selección de objetivos terapéuticos, selección de estrategias y su evolución temporal. Revisión narrativa

terrupción diaria de la sedación y la analgesia (*daily interruption of sedation*, DIS) con los cuidados habituales. En ambos grupos, se buscaba un objetivo de sedación de 3 en la Escala de Ramsay y se utilizaban las mismas drogas sedantes y analgésicas. La intervención consistía en la suspensión conjunta de la infusión de sedantes y analgésicos hasta que el paciente pudiera obedecer órdenes simples o desarrollara excitación psicomotriz que requiriera el reinicio de la sedación. La DIS se asoció a una menor duración de la VM (2.4 días menos) y a menos días en Cuidados Intensivos (3.5 días menos). La intervención logró reducir en un 50% las dosis de midazolam y morfina, y los pacientes estuvieron despiertos el 86% del tiempo que recibieron sedantes. Un estudio posterior<sup>4</sup> demostró que no había morbilidad neuropsicológica atribuible a la DIS.

Nuevamente, se demostraba que una intervención dedicada a minimizar el uso de sedantes y analgésicos acortaba la duración de la VM y la estancia en Cuidados Intensivos. Watson et al<sup>5</sup> evaluaron con el monitor BIS una cohorte de pacientes sedados y observaron una alta prevalencia (39%) de supresión periódica de ondas en el electroencefalograma. El seguimiento a seis meses demostró, luego de ajustar por distintas variables, que la tasa de mortalidad del grupo con supresión periódica de ondas era mayor (59% vs. 33%). La importancia de este estudio radica en evidenciar que, durante la sedación profunda, la supresión periódica de ondas es frecuente, que esta no es buscada intencionalmente, sino que ocurre como consecuencia de un uso inadecuado de la sedoanalgesia y, por último, que existe una estrecha relación entre la disminución de la actividad eléctrica cerebral y la muerte en pacientes bajo VM. Treggiari et al<sup>6</sup> comparan, en forma prospectiva, una estrategia de sedación superficial frente a una profunda utilizando benzodiazepinas y opioides. La estrategia superficial se asoció a menos síntomas de estrés postraumático, como recuerdos intrusivos y amnesia del evento. Al igual que en los estudios previos, la duración de la VM y la estancia en la UCI fueron menores también en el grupo superficial. Los hallazgos sobre morbilidad neuropsicológica concuerdan con los de estudios previos. Jones et al<sup>7</sup> habían demostrado ya que la ausencia de recuerdos fácticos de la internación en la UCI y los recuerdos delirantes se asociaban a más síntomas de estrés postraumático. Del mismo modo, en un estudio multicéntrico prospectivo,<sup>8</sup> se pudo identificar como factores predictivos independientes del desarrollo del trastorno de estrés postraumático a la sedación prolongada, la presencia de recuerdos delirantes y al uso de restricción física en el paciente despierto. Se refuerza así el concepto de una asociación negativa entre sedación, amnesia, delirio y morbilidad neuropsicológica alejada.

Girard et al<sup>9</sup> aplican el concepto de paquete de medidas al uso de sedoanalgesia, asociando la suspensión diaria de sedantes a la prueba de respira-

ción espontánea. Realizan un ensayo multicéntrico y prospectivo donde demuestran que el uso de ambas estrategias combinadas acorta la duración de la VM, y las estancias en la UCI y en el hospital. En el seguimiento a un año, se observa también una disminución del riesgo relativo de muerte. Este es el primer estudio que demuestra que una intervención de minimización de la sedoanalgesia reduce la mortalidad. Sin embargo, era necesario saber si los beneficios observados se debían a la DIS en sí misma o al hecho de que la DIS facilitaba la utilización de un objetivo superficial de sedación. En el estudio SLEAP,<sup>10</sup> se intentó contestar dicha pregunta. En el grupo control, los pacientes eran manejados con un protocolo de ajuste horario de la sedoanalgesia para lograr una sedación superficial. En el grupo intervención, se agregaba la DIS. Los resultados no mostraron diferencias en cuanto a días sin VM, y estancias en la UCI o en el hospital. Sin embargo, ciertas cuestiones deben tenerse en cuenta al analizar estos datos. Primero, la dosis de midazolam del grupo intervención fue más alta que la del grupo control. Segundo, las dosis de midazolam para el grupo intervención fueron más del doble (102 vs. 47 mg) que las administradas en el estudio original de Kress et al<sup>3</sup>. Tercero, no se reporta qué proporción de los días del estudio los pacientes lograron estar despiertos y obedecer órdenes (86% del tiempo en el estudio de Kress). Se puede especular que las altas dosis usadas, la tendencia del midazolam a acumularse y la dosis más alta en el grupo intervención sean responsables de que no se hallara ninguna diferencia entre ambos grupos. De hecho, si se analiza el nivel de sedación en ambos, vemos que es SAS-3, es decir, sedación moderada. Es difícil sacar conclusiones categóricas de la comparación de estos estudios. El próximo paso en la minimización del uso de sedantes y analgésicos era preguntarse si realmente son necesarios los sedantes en los pacientes bajo VM. Ström et al<sup>11</sup> responden esa pregunta en un ensayo clínico que marca un punto de referencia para los nuevos paradigmas de sedación y analgesia. Compararon, en forma prospectiva y aleatorizada, el uso de no sedación frente al estándar de cuidados que consistía en sedación y analgesia con un objetivo de Ramsay 3 más DIS. El grupo no sedación recibía una estrategia basada en el control de los síntomas (dolor, disnea, agitación) con morfina, mientras que el grupo control recibía morfina más propofol o midazolam según la duración de la VM. Setenta pacientes fueron aleatorizados a cada rama. La estrategia de no sedación resultó en cuatro días sin VM más y 9 días menos de estancia en la UCI. La estancia hospitalaria también fue menor. Aproximadamente el 14% de los pacientes en el grupo intervención requirieron utilizar la estrategia del grupo control; sin embargo, el análisis estadístico se realizó de acuerdo con el principio de "intention to treat". Algunas cuestiones para tener en cuenta son que, en el presente trabajo,

la relación enfermero-paciente es 1:1, que facilita los cuidados y la proximidad física del personal de salud con el paciente bajo VM y despierto. Por otro lado, nunca se utilizó restricción física y, en 11 casos (15%) del grupo intervención y tres (4,2%) del grupo control, fue necesaria una persona extra para confortar verbalmente al paciente (media de tiempo necesario 2.5 días). Es posible que no todos los Centros dispongan de estas condiciones y se deberían considerar una serie de cambios en la organización del Servicio a la hora implementar este protocolo.

El análisis de los trabajos clínicos antes citados muestra resultados categóricos. La selección de objetivos superficiales de sedación se asocia a mejores resultados: menos tiempo de VM, menores estancias en la UCI y hospitalaria, y tasa de mortalidad más baja. Por otro lado, facilita la implementación de medidas asociadas a la mejora de los resultados, tales como los protocolos de prueba de respiración espontánea<sup>9</sup> y movilización temprana.<sup>12</sup> De hecho, el nivel de sedación (y no la gravedad de la enfermedad inicial) es uno de los factores limitantes más importantes para el inicio de la terapia física en los pacientes bajo VM.<sup>13</sup>

### Limitaciones de los ensayos clínicos de objetivos de sedación

Es preciso tener en cuenta algunas características y limitaciones de estos estudios a la hora de interpretar los resultados y extrapolarlos a la práctica diaria. La mayoría de los estudios, por una cuestión de diseño y necesidad de obtener el consentimiento informado, han incluido pacientes con más de 24-48 h de VM. Esto hace que la intervención (p. ej., DIS) comience entre las 72 y 96 h de VM. La sedación inicial, en la mayoría de los pacientes, era profunda y no existía un control estricto sobre las drogas, la dosis y los objetivos terapéuticos en esa ventana de tiempo. Esta magnitud de sedación profunda inicial, muchas veces con diferentes fármacos, puede tener un impacto negativo sobre las variables de resultados primarias de los estudios, con lo cual, probablemente, los efectos beneficiosos de las estrategias de minimización de sedantes se verían diluidos por las prácticas previas a la asignación al azar.

En cuanto a la extrapolación de los resultados a poblaciones específicas de pacientes debemos ser cuidadosos. Los pacientes con lesión neurológica aguda grave, por lo general, no fueron incluidos en los estudios, sobre todo, aquellos con traumatismos de cráneo. En muchos de estos pacientes, la sedoanalgesia es una estrategia terapéutica con un objetivo específico. En el caso de la hipertensión intracraneal, la sedoanalgesia busca minimizar el metabolismo cerebral con el fin de controlar la presión intracraneal y mantener una adecuada presión de perfusión cerebral. La hipotermia terapéutica no puede lograrse sin bloquear la respuesta termogénica. El control del status epiléptico

refractario y superrefractario incluye el uso de drogas que inducen sedación profunda e incluso la supresión periódica de ondas en el electroencefalograma. Otro grupo específico en el cual estos resultados son difíciles de extrapolar está formado por pacientes con las formas más graves de síndrome de dificultad respiratoria aguda. En un estudio clínico,<sup>14</sup> el empleo de sedación profunda y bloqueantes neuromusculares se asoció a una disminución del riesgo de muerte.

### ¿Qué estrategia utilizar?

En cuanto a la forma de lograr dichos objetivos, no está claro si una estrategia es superior a otra. Las guías de dolor, agitación y delirium<sup>15</sup> recomiendan emplear la DIS o niveles superficiales de sedación y no hacen ninguna alusión al uso simultáneo de dichas estrategias. Lamentablemente tampoco mencionan el uso de la no sedación. En la actualidad, no hay ensayos clínicos (más allá del estudio SLEAP y sus limitaciones) que comparen entre sí los diferentes enfoques. **Por lo tanto, no es factible recomendar una estrategia sobre la otra.** Recientemente un grupo de expertos publicó sus recomendaciones bajo el acrónimo ECASH.<sup>16</sup> Aconsejan buscar como objetivo terapéutico el confort temprano a través de la analgesia, la sedación mínima y los cuidados humanos máximos. Se trata de una estrategia basada en el control de los síntomas, la utilización de analgesia multimodal (incluye opioides, antiinflamatorios no esteroides, paracetamol, ketamina, entre otros) con menores dosis de opioides en relación con el enfoque tradicional y un cambio en el modelo de cuidados. El uso de sedación es secundario al control de los síntomas (dolor, disnea, distensión abdominal, náuseas, agitación, angustia). En la misma línea, se inscriben las guías danesas de sedación y analgesia en Terapia Intensiva.<sup>17</sup> **Por lo tanto, consideramos que debería utilizarse una combinación de estrategias ajustadas a la realidad de cada institución, que permitan cumplir con los postulados del concepto ECASH.**

### Temporalidad de los objetivos. ¿Desde qué momento y cuánto tiempo deben estar despiertos?

El programa SPICE<sup>18</sup> (*Sedation Practice in Intensive Care Evaluation*) es un proyecto multicéntrico, multinacional y prospectivo sobre el empleo de sedación en pacientes bajo VM. Incluyó a 708 pacientes de Australia, Nueva Zelanda, Malasia y Singapur, con un seguimiento de 180 días con evaluación de la mortalidad. Los resultados más importantes podrían resumirse en una alta prevalencia de sedación profunda: 76% durante las primeras 48 h de VM y, al menos, 50% al día 4. El análisis multivariado demostró una fuerte



- Sedación superficial durante la ventilación mecánica. Selección de objetivos terapéuticos, selección de estrategias y su evolución temporal. Revisión narrativa

asociación entre sedación profunda precoz y muerte a los 180 días, muerte en el hospital y duración de la VM. No se pudo detectar una asociación entre sedación profunda precoz y delirium. Los sedantes más utilizados fueron midazolam y propofol.

Otros investigadores<sup>19,20</sup> también encuentran una asociación significativa entre sedación superficial y muerte, aunque la prevalencia de sedación profunda precoz reportada es menor que en el programa SPICE. Contrariamente a otras variables, tales como la edad, las comorbilidades y la gravedad inicial de la enfermedad, la profundidad de la sedación inicial constituye un factor modificable a través de la educación y la aplicación de estrategias específicas. La factibilidad y seguridad de una estrategia de sedación superficial inicial fueron comprobadas por Shehabi, en un estudio piloto.<sup>21</sup> El grupo intervención recibía, de manera precoz, un esquema de sedación superficial temprana con dexmedetomidina, guiada por objetivos. El grupo control recibía un esquema de sedación convencional (midazolam o propofol) también con objetivos de sedación superficial. La aleatorización se completó a la hora de iniciada la VM. La sedación superficial fue más frecuente en el grupo intervención durante los primeros tres días (día 1: 63% vs. 14%, día 2: 90% vs. 53%, día 3: 90% vs. 60%). La contención física fue menos frecuente en el grupo intervención y la tasa de autoextubación fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en los días sin VM. El principal mensaje de este estudio es que la sedación superficial guiada por objetivos tempranos es factible desde el inicio de la VM y que es segura. Actualmente se está realizando un ensayo clínico multicéntrico<sup>22</sup> para evaluar esta estrategia. El grupo NONSEDA está llevando a cabo también un estudio multicéntrico<sup>23</sup> para evaluar la estrategia de no sedación desde el inicio de la VM, reforzando el concepto de objetivos tempranos.

Si bien los estudios sugieren la implementación de sedación superficial temprana, hay pocos datos en la bibliografía sobre cómo manejar la sedoanalgesia durante la noche, en los períodos considerados “de descanso” para los pacientes. Existe una práctica ampliamente sostenida, basada en conocimiento ingenio y experiencias aisladas que sugiere el aumento nocturno de las dosis de sedoanalgesia para favorecer el sueño. De hecho, está demostrado que, durante la noche, las dosis de sedoanalgesia administradas son más altas y es menos probable que los enfermeros consideren a los pacientes sobredados.<sup>24</sup> La sedación excesiva, incluso por breves períodos nocturnos, podría asociarse a efectos negativos al día siguiente. Seymour et al<sup>25</sup> realizan un análisis de 140 pacientes incluidos en el estudio ABC,<sup>9</sup> en los cuales se recolectó, de manera prospectiva, la dosificación horaria de sedoanalgesia. Prácticamente en la mitad de ellos se observó un aumento nocturno de la dosificación de la sedoanalgesia. En el análisis multivariado, el aumen-

to nocturno de la dosis de benzodiazepinas se asoció con fallo de la prueba de ventilación espontánea y delirium al día siguiente, y también se lo identificó como un factor de riesgo de coma. Con valores más marginales, esta relación también se mantuvo al analizar a los pacientes que recibieron propofol. Estos hallazgos se contraponen a la creencia ampliamente sostenida de que los aumentos nocturnos de las dosis pueden ser superados por una disminución de la dosis al día siguiente (DIS). Este estudio argumenta a favor de la protocolización del uso de sedoanalgesia, con especial énfasis durante la noche, cuando las percepciones pueden ser diferentes y el personal disponible puede ser menor, con el objetivo de minimizar la exposición total a la sedoanalgesia y acortar la duración de la VM. Otros estudios<sup>26,27</sup> han encontrado relaciones similares, reforzando el concepto.

Se demuestra, entonces, la importancia de la temporalidad en el uso de la sedoanalgesia. Esta temporalidad se refiere fundamentalmente a la elección de objetivos superficiales de sedación desde el inicio mismo de la VM, en la gran mayoría de los pacientes y **también resalta la importancia de evitar las fluctuaciones diarias en los niveles de sedación, ya que incluso breves períodos de sedación excesiva tienen un impacto muy negativo sobre variables duras, tales como la desvinculación de la VM.** Por último, consideramos que, cuando no puede evitarse la sedación profunda, es preciso tener en cuenta siempre la evolución temporal de la patología de base y cuestionarse si la sedoanalgesia sigue siendo realmente necesaria. De este modo, un paciente con una forma grave o moderada de síndrome de dificultad respiratoria aguda que hoy necesita decúbito prono, sedación profunda y bloqueantes neuromusculares, tal vez no los necesite al día siguiente.

## Conclusiones

La sedoanalgesia es una herramienta de uso muy frecuente en los pacientes con VM. Su empleo inadecuado se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad. El enfoque recomendado actualmente incluye la búsqueda de objetivos superficiales de sedación (RASS entre -1y +1) en la mayoría de los pacientes y la utilización de estos objetivos terapéuticos desde el inicio de la VM. Se debería poner especial énfasis en evitar la sedación excesiva nocturna, ya que se ha asociado a falla de la desvinculación de la VM, delirium y coma al día siguiente. No podemos sugerir una estrategia de minimización de sedantes sobre otra, porque no se cuenta con ensayos clínicos que las comparen adecuadamente. Cada Centro debería desarrollar su propio protocolo de selección de objetivos de sedación sobre la base de la evidencia disponible

en los ensayos clínicos, respetando estrictamente los niveles de RASS objetivos.

### Recomendaciones generales. Objetivos de sedación

- Selección de objetivos superficiales de sedación para la población general de pacientes de la UCI (RASS -1 a +1).
- Comenzar con analgesia y solo, luego de controlar el dolor, evaluar si es necesario administrar sedantes.
- Los objetivos superficiales de sedación deben cumplirse desde el inicio de la VM.
- No utilizar sedantes para inducir el sueño durante la noche.
- Suspendir diariamente los sedantes en pacientes con infusión continua.

### Quiénes no deben recibir sedación superficial desde el comienzo:

- Pacientes con hipertensión intracraneal
- Pacientes con status epiléptico
- Pacientes sometidos a manejo controlado de la temperatura
- Pacientes con formas moderadas o graves de síndrome de dificultad respiratoria aguda.

### Bibliografía

- Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114: 541-548.
- Brook A, Ahrens T, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27: 2609-2615.
- Kress JP, Pohlman A, O Connor M, Hall J. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-1477.
- Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1457-1461.
- Watson PL, Shintani A, Tyson R, et al. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2008; 36: 3171-3177.
- Treggiari M, Romand JA, Yanez D, et al. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2009; 37: 2527-2534.
- Jones C, Griffiths RD, Humphris G, et al. Memory, delusions and the development of acute PTSD-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 2001; 29: 573-580.
- Jones C, Bäckman C, Capuzzo M, et al. Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care. *Intensive Care Med* 2007; 33: 978-985.
- Girard T, Kress JP, Fuchs B, 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.
- Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308(19): 1985-1992.
- Ström 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.
- 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.
- Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Colantuoni E, et al. Factors associated with timing of initiation of physical therapy in patients with acute lung injury. *J Crit Care* 2013; 28: 980-984.
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-1116.
- Barr J, Fraser G, Puntillo K, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306.
- Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med* 2016; 42(6): 962-971.
- Fonsmark L, Hein L, Nibro H, et al. Danish national sedation strategy. Targeted therapy of discomfort associated with critical illness. Danish Society of Intensive Care Medicine (DSIT) and the Danish Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (DASAIM). *Dan Med J* 2015; 63(4): C5052.
- Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al. 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.
- 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.
- Tanaka LMS, Pontes Azevedo LC, Park M, et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care* 2014; 18: R156.
- Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early goal directed sedation vs standard care sedation in mechanically ventilated critically ill patients, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2013; 41: 1983-1991.
- SPICE III Study: [www.spicestudy.org](http://www.spicestudy.org).
- Toft P, Olsen HT, Jorgensen HK, et al. Non-sedation versus sedation with a daily wake-up trial in critically ill patients receiving mechanical ventilation (NONSEDA Trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2014; 15: 499.
- Weinert CR, Calvin AD. Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients in a medical and surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35: 393-401.
- Seymour CW, Pandharipande PP, Koestner T, et al. Diurnal sedative changes during intensive care: Impact on liberation from mechanical ventilation and delirium. *Crit Care Med* 2012; 40: 2788-2796.
- Mehta S, Meade M, Burry L, et al, for the SLEAP Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group: Variation in diurnal sedation in mechanically ventilated patients who are managed with a sedation protocol alone or a sedation protocol and daily interruption. *Crit Care* 2016; 20: 233.
- 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.