

Influxo de pacientes portadores de COVID-19 e o aumento do uso de bloqueadores neuromusculares na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário de Vassouras.

Influx of patients with COVID-19 and the increased use of neuromuscular blockers in the intensive care unit of Hospital Universitário de Vassouras.

Carla Oliveira do Nascimento¹, Vitor Moreira Alvarenga²

Como citar esse artigo. Nascimento CO, Alvarenga VM. Influxo de pacientes portadores de COVID-19 e o aumento do uso de bloqueadores neuromusculares na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário de Vassouras. Rev de Saúde 2023;14(2):55-62.

Resumo

A pandemia da COVID-19 provocou uma elevação súbita de pacientes com necessidade de cuidados intensivos. Muitos evoluíram rapidamente para síndrome de desconforto respiratório grave, com prescrição de bloqueadores neuromusculares. O objetivo deste estudo é avaliar se houve aumento no uso de bloqueador neuromuscular (BNM) nos pacientes críticos na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário de Vassouras e sua correlação com o número de pacientes portadores de COVID-19 no ano de 2020. Trata-se de um estudo transversal, em que os dados foram obtidos através de revisões de prontuários e conferências de fármacos dispensados pela farmácia entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020. Foram selecionados somente pacientes críticos, definidos como aqueles em ventilação mecânica e/ou em uso de aminas vasoativas, e portadores de COVID-19 aqueles com PCR ou antígeno ou sorologia IgM identificados em prontuário. Foram analisadas as relações do número de BNM dispensados por paciente crítico nos dois anos. Em 2019 foram contabilizados 106,23 BNM dispensados por paciente crítico, em comparação com 231,76 no ano de 2020. Houve um aumento de 118% no uso de BNM no ano de 2020, justificado pelo alto fluxo de pacientes críticos e portadores de COVID-19, quando comparado ao ano de 2019.

Palavras-chave: Bloqueador neuromuscular, COVID-19.



Abstract

The COVID-19 pandemic has caused a sudden increase in patients in need of intensive care. Many rapidly evolved to severe respiratory distress syndrome, with the prescription of neuromuscular blockers. The objective of this study is to evaluate whether there was an increase in the use of neuromuscular blockers (NMB) in critically ill patients in the intensive care unit of the University Hospital of Vassouras and its correlation with the number of patients with COVID-19 in the year 2020. This is a cross-sectional study, in which data were obtained through medical records reviews and drug checks dispensed by the pharmacy between January 2019 and December 2020. Only critically ill patients were selected, defined as those on mechanical ventilation and/or in use of vasoactive amines, and patients with COVID-19 those with PCR or antigen or IgM serology identified in the medical record. The ratios of the number of NMB dispensed per critical patient in the two years were analyzed. In 2019, 106.23 NMBs were dispensed per critical patient, compared to 231.76 in 2020. There was an increase of 118% in the use of NMBs in 2020, justified by the high flow of critical patients and patients with COVID-19, when compared to 2019.

Keywords: Neuromuscular blocker, COVID-19.

Introdução

A introdução de agentes bloqueadores neuromusculares na unidade de terapia intensiva oferece aos intensivistas uma capacidade única no manejo de pacientes criticamente enfermos em ventilação mecânica. Em determinadas condições clínicas, estes profissionais optam e preferem utilizar essas drogas como abordagem adjuvante em pacientes em prótese ventilatória¹⁸.

O uso de BNM está atribuído à indução da

paresia muscular neste perfil de paciente. Uma das vantagens destes agentes, seria facilitar a intubação endotraqueal, quando utilizado em bolus. Outro estudo enfatiza o uso do BNM como sendo necessário para eliminar a dissincronia na ventilação^{17,19}.

Um estudo da década de 1980 realizou um levantamento em 34 unidades de terapia intensiva, demonstrando que 91% dos pacientes usavam com frequência bloqueador neuromuscular, a destacar o pancurônio¹³.

Afiliação dos autores:

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: conascimento@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7995-263X>
²Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: vitoralvarenga@cardiol.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8696-8148>

Email de correspondência: conascimento@gmail.com

Recebido em: 24/04/2023. Aceito em: 24/05/2023.

Em contrapartida, já em 2005, uma pesquisa internacional mostrou que somente 13% dos pacientes receberam um bloqueador neuromuscular durante o período do estudo, por pelo menos um dia¹.

Em 2019, o mundo é assolado por uma pandemia, proveniente da infecção pelo Coronavírus (COVID-19). O manejo dessa doença levou ao aumento, nas unidades de terapia intensiva, das prescrições de bloqueadores neuromusculares. Um estudo destaca a competição pela compra desses medicamentos durante a fase aguda da pandemia pela COVID-19¹⁴.

Em uma coorte de adultos com doenças críticas relacionadas ao COVID-19, de um estudo observacional realizado em 2020, uma das principais indicações clínicas em que o uso de bloqueador neuromuscular foi utilizado se deu na ventilação invasiva após hipoxemia aguda em contexto de insuficiência respiratória. Esta pesquisa aponta que 25% dos pacientes que se encontravam intubados receberam de forma precoce um bloqueador neuromuscular. Outra publicação reforça que pacientes gravemente enfermos com quadro de hipoxemia refratária também são mais propensos a receber bloqueador neuromuscular^{11,20}. O estudo acerca das características clínicas de pacientes que morreram por COVID-19 é bem enfático quando aborda que muitos pacientes não apresentavam outros sintomas como falta de ar e dispneia, mas sim um quadro de hipoxemia grave, também chamada de hipoxemia silenciosa²³.

Tendo o paciente portador de COVID-19, o quadro de hipoxemia grave, o uso de BNM neste contexto causaria um breve período de paralisia muscular suficiente para permitir maior volume corrente com menos assincronias¹⁶.

Um estudo recente afirma que para otimizar a ventilação de adultos admitidos na UTI com caso confirmado de COVID 19, quase todos esses pacientes exigiram uso de BNM¹⁵.

Há relato sobre o uso de bloqueadores neuromusculares em pacientes com desconforto respiratório por COVID-19, observando o uso destas drogas por um período extenso e prolongado¹⁰.

Outro estudo evidenciou que 87,1% dos pacientes portadores de COVID-19 que evoluíam com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo grave, utilizavam o bloqueador neuromuscular como parte do esquema de infusão contínua para melhor adaptação à ventilação mecânica. Eles apresentavam um comprometimento na troca gasosa grave. Além disso, 74,3% dos pacientes tiveram o uso de bloqueador neuromuscular estendido além das primeiras 48h iniciais²².

Uma pesquisa recente justifica o uso de maiores doses de bloqueadores neuromusculares no período da pandemia atual por COVID-19 devido ao elevado estímulo respiratório próprio apresentado nos pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Entretanto, pontua que não houve

diferença clínica na sua duração com o bloqueio neuromuscular²⁴.

Dados publicados avaliaram uma amostra de pacientes internados em unidade de terapia intensiva, em que até 72% receberam bloqueador neuromuscular, sendo prática comum seu uso em pacientes portadores de COVID-19 em suporte de ventilação mecânica. Por outro lado, destacou aumento de mortalidade em 28 dias nesses pacientes, o que determina cautela na prática clínica e a necessidade de mais estudos².

Ainda nessa temática, apesar de uma administração precoce dos bloqueadores neuromusculares, mesmo que em curso curto, não houve redução de mortalidade hospitalar no prazo de 90 dias em pacientes portadores de COVID-19 e com SDRA moderada a grave. Dessa forma, o uso criterioso de bloqueador neuromuscular nessa população carece de novos estudos, no sentido de esclarecer e especificar as indicações de bloqueadores neuromusculares na COVID-19³.

Em 2020, o cenário dentro das unidades de terapia intensiva era composto pela complexidade dos pacientes junto ao fluxo exponencial de novos casos de COVID-19. E estes pacientes graves, portadores de COVID-19, foram um grande desafio para as equipes assistenciais. Assim, destaca-se a necessidade de mais estudos sobre o tratamento dos pacientes portadores de COVID-19⁹.

Mesmo diante de trabalhos ressaltando o uso desses fármacos, a indicação terapêutica baseia-se nas características clínicas do paciente, não havendo uma diretriz que direcione o uso de bloqueador neuromuscular em portadores de COVID-19. Apesar de configurar prática bastante utilizada no ajuste da dissincronia na ventilação mecânica, o uso de BNM nesse perfil de paciente ainda carece de evidências mais robustas⁸.

Justifica-se a elaboração da pesquisa na hipótese do número crescente de pacientes críticos no âmbito da terapia intensiva que demandaram o uso de bloqueador neuromuscular no decurso da ventilação mecânica. É premente levantar se houve um aumento de fato do uso destes medicamentos para então, correlacionar ao número de pacientes gravemente enfermos internados em ambiente de terapia intensiva no ano de 2020, em sua maioria portadores de COVID-19.

O objetivo dessa pesquisa é avaliar se houve aumento do uso de bloqueador neuromuscular (BNM) nos pacientes críticos na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário de Vassouras e sua correlação com o número de pacientes portadores de COVID-19 no ano de 2020.

Metodologia

A pesquisa foi submetida à apreciação do

Comitê de Ética em Pesquisa, e obteve aprovação em junho de 2021, sob o parecer nº 4.769. 030 e o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 47312721.2.0000.5290, pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Vassouras (RJ).

Trata-se de um estudo analítico, observacional, transversal. Para a coleta de dados consideraram-se dois campos: a UTI e a farmácia do Hospital Universitário de Vassouras. Na unidade de terapia intensiva foram pesquisadas, nos prontuários, as prescrições de pacientes contendo BNM, bem como o número de pacientes críticos e portadores de COVID-19.

Na farmácia, a coleta de informações sobre a quantidade de bloqueadores neuromusculares dispensados nos períodos propostos foi realizada através dos Sistemas de Gestão Hospitalar adotados pela Instituição, a saber: Sistema TOTVS Saúde Hospitais e Clínicas (S.A.), implantado até setembro de 2020, e a partir de outubro de 2020, o Sistema de Gestão Hospitalar implementado pela Instituição passa a ser o SOUL MV Hospitalar. Após acesso ao Sistema TOTVS, foram feitas relações de bloqueadores neuromusculares através do número dos prontuários dos pacientes, obtendo, com isso, o mês de dispensação, o setor de destino destes fármacos, assim como a quantidade dispensada. O Sistema SOUL MV, já disponibilizava o bloqueador neuromuscular dispensado, bem com a quantidade e o setor destinado.

A coleta dos dados ocorreu de setembro de 2021 a janeiro de 2023, e foram analisados 240 prontuários, referentes a janeiro de 2019 e dezembro de 2020. Tendo como critérios de seleção: as prescrições contendo BNM, pacientes portadores de COVID-19 com exame confirmatório através de RT-PCR, antígeno ou sorologia, e pacientes críticos em ventilação mecânica e/ou em uso de drogas vasoativas admitidos na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário de Vassouras (RJ) no período estabelecido. E como critérios de exclusão: os pacientes que receberam bloqueador neuromuscular em setor diferente da unidade de terapia intensiva e que tiveram um diagnóstico presuntivo, mas sem confirmação laboratorial por COVID-19.

A análise estatística se deu através da comparação dos dois índices obtidos da razão do número total anual de BNM dispensado por paciente crítico.

Foram analisados os seguintes descritores para busca dos artigos: “COVID-19” AND “neuromuscular blockers” AND “increase” AND “intensive care unit”. As buscas compreenderam os períodos de março de 2021 a fevereiro de 2023.

Resultados

A relação do número de bloqueador neuromuscular dispensado pela farmácia no ano de 2019 com o número de pacientes críticos e portadores de COVID-19 estão demonstrados nas figuras 1 e 2. Na maioria dos meses, mesmo diante de um número considerável de pacientes graves, não houve aumento na dispensação destes fármacos. Contrapondo a estes dados, no ano de 2020, com a chegada e permanência de pacientes portadores de COVID-19, observa-se um aumento tanto na dispensação de bloqueador neuromuscular pela farmácia como o elevado índice de pacientes graves, conforme explicitado nas figuras 3 e 4.

O número total de BNM dispensados em 2019, foi de 266 unidades, enquanto no ano de 2020 o número de BNM's dispensados foi de 1.797 unidades. Essa diferença, embora impactante, leva em consideração dados isolados, absolutos, sem a devida relativização pelo número de pacientes críticos usuários. Para reduzir esse viés, elaboramos um índice mensal e por fim anual, advindo da razão do número de BNM dispensados por pacientes críticos tratados naquele período.

Os dados foram compilados e abordados através dos índices da relação mensal e total do número de bloqueadores neuromusculares dispensados por pacientes críticos referentes aos anos de 2019 (figuras 5 e 6) e 2020 (figuras 7 e 8). O índice proposto referente ao ano de 2019 foi de 106,23, onde os meses de maior relevância foram outubro com 30 e fevereiro com 29.5. Já em 2020, o índice avaliado foi de 231,76 e os meses com maiores dispensações de BNM pela farmácia por pacientes críticos foram: maio com 61,67, seguido do mês de abril com 41. Ao confrontarmos por razão de ocorrências os índices anuais de 2020 e 2019, obtemos aproximadamente o valor de 2,18. Isso nos permite estimar um aumento próximo de 118% em 2020, comparado ao ano de 2019.

Mês	Pacientes Críticos	Pacientes Portadores de Covid 19	Bloqueador Neuromuscular Dispensado 2019
Janeiro	2	0	30
Fevereiro	2	0	59
Março	5	0	41
Abril	6	0	13
Mai	7	0	10
Junho	5	0	43
Julho	6	0	10
Agosto	2	0	14
Setembro	3	0	0
Outubro	1	0	30
Novembro	6	0	16
Dezembro	5	0	0
TOTAL	50	0	266

Figura 1. Número absoluto mensal de bloqueador neuromuscular dispensado e a relação com o número de pacientes críticos no ano de 2019.

Fonte. Autores

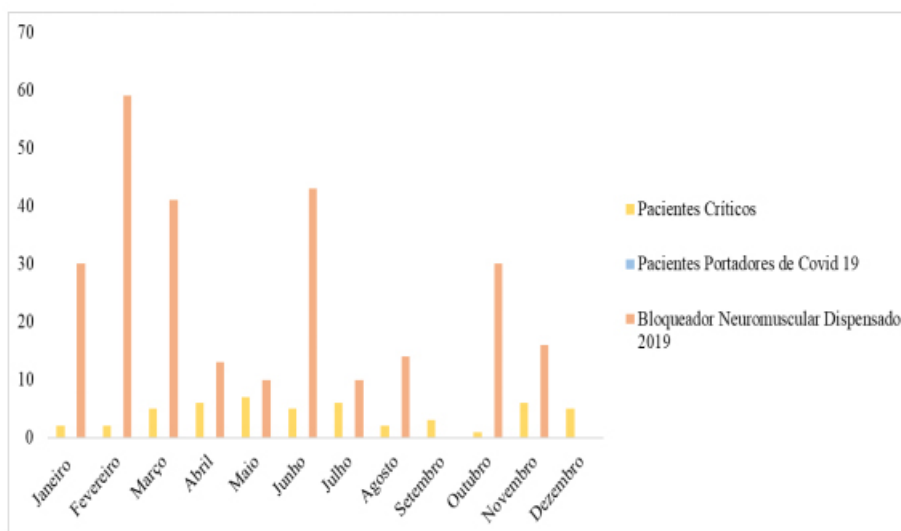


Figura 2. Número mensal de bloqueador neuromuscular dispensado e a relação com o número mensal de pacientes críticos no ano de 2019.

Fonte. Autores.

Mês	Pacientes Críticos	Pacientes Portadores de Covid 19	Bloqueador Neuromuscular Dispensado 2020
Jan	5	0	65
Fev	7	0	12
Mar	5	0	47
Abr	9	2	369
Mai	9	4	555
Jun	8	6	96
Jul	6	4	44
Ago	4	4	127
Set	7	2	91
Out	10	5	116
Nov	8	2	72
Dez	10	2	203
TOTAL	88	31	1797

Figura 3. Número absoluto mensal de bloqueador neuromuscular dispensado e a relação com o número de pacientes críticos e portadores de COVID-19 no ano de 2020.

Fonte. Autores.

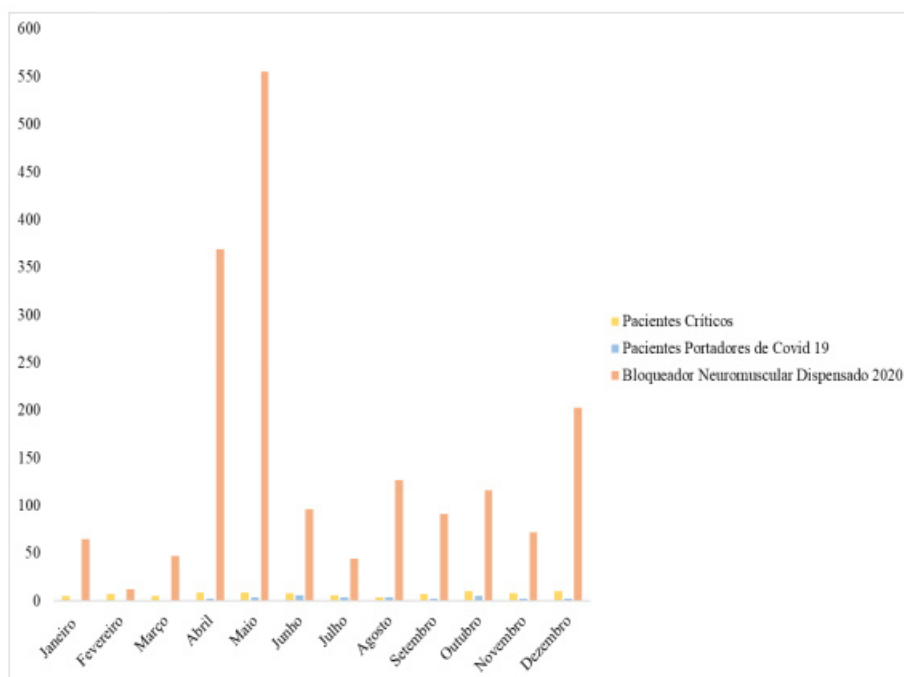


Figura 4. Número mensal de bloqueador neuromuscular dispensado e a relação com o número mensal de pacientes graves e portadores de COVID-19 no ano de 2020.

Fonte. Autores.

Mês	Bloqueador Neuromuscular dispensado por Paciente Crítico
Janeiro	15
Fevereiro	29,5
Março	8,2
Abril	2,17
Maiο	1,42
Junho	8,6
Julho	1,67
Agosto	7
Setembro	0
Outubro	30
Novembro	2,67
Dezembro	0
TOTAL	106,23

Figura 5. Índice mensal e total de bloqueador neuromuscular dispensado por pacientes críticos no ano de 2019.

Fonte. Autores

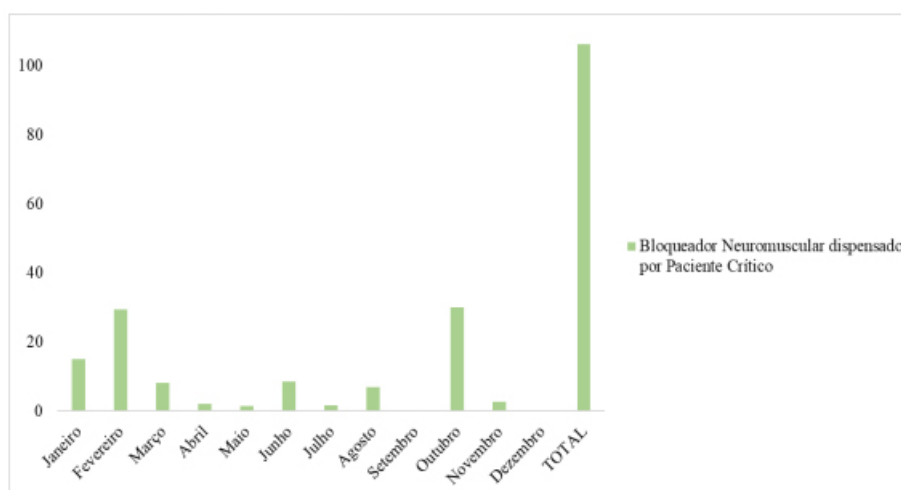


Figura 6. Bloqueador neuromuscular dispensado por pacientes críticos no ano de 2019.

Fonte. Autores

Mês	Bloqueador Neuromuscular dispensado por Paciente Crítico
Janeiro	13
Fevereiro	1,71
Março	9,4
Abril	41
Maiο	61,67
Junho	12
Julho	7,33
Agosto	31,75
Setembro	13
Outubro	11,6
Novembro	9
Dezembro	20,3
TOTAL	231,76

Figura 7. Índice mensal e total de bloqueador neuromuscular dispensado por pacientes críticos no ano de 2020.

Fonte. Autores

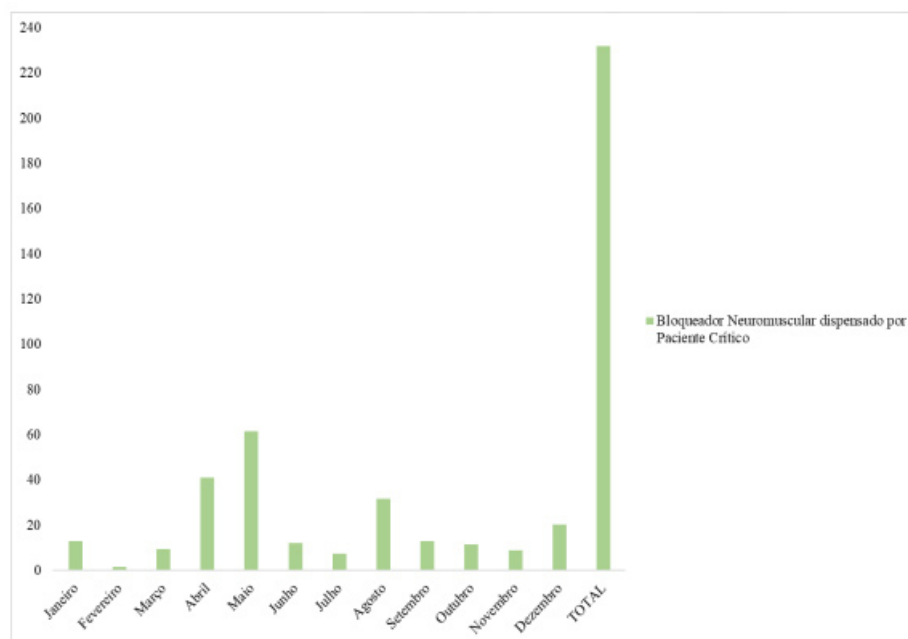


Figura 8. Bloqueador neuromuscular dispensado por pacientes críticos no ano de 2020.

Fonte. Autores

Discussão

Um estudo relatou que pacientes portadores da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, que é caracterizada por um quadro de hipoxemia grave, hipercapnia associada a diminuição da complacência pulmonar, aumentaram no período da atual pandemia de SARS-CoV-2 (COVID-19)²¹. Contudo, mesmo com o uso de forma contínua de sedativos e do ajuste do ventilador na SDRA grave, costuma ser difícil a sincronia paciente-ventilador, sendo considerado frequente o uso de infusões contínuas de bloqueadores neuromusculares, nestes pacientes:

O uso de BNM em pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, reduz a mortalidade nestes casos, quando infundido o fármaco de forma contínua¹². Os pacientes portadores do vírus SARS-CoV2 (Coronavírus 2), que causa a Síndrome Respiratória Aguda, podem evoluir com um quadro de pneumonia moderada a grave, o qual poderá cursar com a SDRA, o que levaria a um possível embasamento para o aumento do uso de BNM no período pandêmico da COVID 19⁶. Outro motivo possível do uso destas medicações, é a redução do risco de lesão pulmonar em pacientes com esforço respiratório importante⁴.

Por outro lado, apesar de uma administração precoce no uso dos bloqueadores neuromusculares, mesmo que em um curso curto, não houve melhora da mortalidade hospitalar no prazo de 90 dias em pacientes portadores de COVID-19 e com SDRA moderada a grave. Deste modo faz-se necessário, uma avaliação do uso de bloqueadores neuromusculares de forma cautelosa nesta população, esperando com isso outros

novos estudos, que venham esclarecer de maneira mais específica, as indicações do uso de BNM's na COVID-19³.

Um relato descreve o aumento de 200 vezes o número de casos de COVID-19 desde 56 dias passados do primeiro caso, no mês de fevereiro de 2020⁷. Nesta época, o Ministério da Saúde reconhecia a transmissão comunitária por coronavírus a nível de território nacional, no mês de março deste mesmo ano. Isso se traduz no maior número de pacientes críticos com COVID-19 a partir de abril de 2020 no Hospital Universitário de Vassouras, onde foram registrados um total de 71 pacientes críticos, englobando tanto a unidade de terapia intensiva geral quanto a unidade de terapia intensiva destinada a pacientes portadores de COVID-19⁵. Destaca-se que os meses de abril, maio, agosto e dezembro corresponderam aos de maior número destes pacientes, um dado importante por serem os períodos relacionados às ondas de maior incidência de COVID-19.

O registro de pacientes portadores de COVID-19 totalizou 31 pacientes, comprovadamente testados e com resultados positivos, por meio de RT-PCR, antígeno e sorologia. Esse número seria maior se não houvesse o prejuízo por falta de testes realizados, limitando-se somente a relatos na evolução médica e/ou a resultados de imagens, com tomografia computadorizada de tórax com aspecto sugestivo, para confirmar o diagnóstico pelo vírus, os quais não foram considerados para classificação de portadores de COVID-19.

Uma das limitações deste estudo constituiu na ausência de bloqueadores neuromusculares constantes

nas prescrições médicas, que decerto foram utilizados nos pacientes. Tal fato nos motivou a utilizar como principal fonte do uso de bloqueador neuromuscular as informações extraídas da farmácia do Hospital Universitário de Vassouras. Ainda assim, devido à mudança no sistema de gerenciamento de dados do hospital, até setembro de 2020, havia limitações relativas à busca de dados específicos de dispensação dos fármacos por setores, o que permitia haver bloqueador neuromuscular dispensado para ato anestésico/cirúrgico no centro cirúrgico e não somente para unidade de terapia intensiva. No entanto, levando-se em conta que em 2019 o número de pacientes com cirurgias eletivas era maior do que em 2020, devido às restrições impostas pela pandemia, a quantidade de bloqueador neuromuscular dispensada por paciente crítico para a unidade de terapia intensiva em 2019 seria ainda menor do que a encontrada, fato que não contradiz, ao contrário, reforça a hipótese do aumento desta relação no ano de 2020.

Neste estudo, o índice proposto da relação mensal total de BNM dispensado pela farmácia por pacientes críticos se revelou maior nos meses de Abril e Maio de 2020. Estes dados estão em consonância com o maior influxo de pacientes críticos e portadores de COVID-19 com dificuldades no manejo de suporte ventilatório ocorrido nos referidos meses em que havia ondas epidêmicas em curso no Brasil e no estado do Rio de Janeiro.

Conclusão

Nossos resultados, através do índice analisado, revelaram um aumento de 118% do uso de bloqueador neuromuscular, no ano de 2020 em comparação ao ano anterior, em uma unidade de terapia intensiva de um Hospital Universitário de Vassouras. Este aumento se correlaciona aos períodos de maior admissão de pacientes críticos e portadores de COVID-19.

Referências

1. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, Esteban A, Apezteguia C, Soto L, et al. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest*, 2005 Aug.; 128(2): 496-506.
2. Bassi G. LI, Gibbons K, Suen J, Dalton H, White N, Corley A, Hinton S, et al. Use of neuromuscular blocking agents in mechanically ventilated patients with COVID-19: A propensity score analysis. *Eur Resp J* 2021 Sept.; 58: OA1259.
3. Bassi G LI, Gibbons K, Suen JY, Dalton HJ, White N, Corley A, et al. Early short course of neuromuscular blocking agents in patients with COVID-19 ARDS: a propensity score analysis. *Crit Care*, 2022 May.; 26(1): 1-17.
4. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID 19. *The New Engl J Med*, 2020 May.; 383(25): 2451-2460.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde declara transmissão comunitária nacional. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 Março 21. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/>

marco/ministerio-da-sau

de-declara-transmissao-comunitaria nacional. Acessado em: 24 de fevereiro de 2023.

6. Brughiera L, Spina A, Castellazzi P, Cimino P, Tettamanti A, Houdayer E, et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med*, 2020 Apr.; 52(15): e1650-1977.
7. Cavalcante JR, Cardoso-dos-Santos AC, Bremm JM, Lobo AP, Macário EM, Oliveira WK, et al. COVID-19 in Brazil: evolution of the epidemic up until epidemiological week 20 of 2020. *Epidemiol Serv Saúde*, 2020 Aug.; 29(4); e2020376.
8. Chaves-Cardona H, Hernandez-Torres V, Kiley S, Renew J. Neuromuscular blockade management in patients with COVID-19. *Korean J Anesthesiol*, 2021 Aug.; 74(4): 285-292.
9. Corrêa TD, Matos GFJ, Bravim BA, Cordioli RL, Garrido APG, Assuncao MS, et al. Intensive support recommendations for critically-ill patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *Einstein (São Paulo)*, 2020 Aug.; 18: eAE5793.
10. Courcelle R, Gaudry S, Serck N, Blonz G, Lascarrrou JB, Grimaldi D, et al. Neuromuscular blocking agents (NMBA) for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational study. *Crit Care*, 2020 Jul.; 24(446):1-4.
11. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, 2020 Jun.; 395(10239): 1763-1770.
12. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*, 2021 Nov.; 49(11): e1063-e1143.
13. Merriman HM. The techniques used to sedate ventilated patients. A survey of methods used in 34 ICUs in Great Britain. *Intensive Care Med*, 1981 Jan.; 7(5): 217-224.
14. Montmeat D, Gard C, Raux M, Constantin JM, Tilleul P. Shortage of sedatives and neuromuscular blockers during COVID-19 pandemic: The result of an overstocking procedure in French hospitals? *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020 Oct.; 39(5): 585-586.
15. McWilliams D, Weblin J, Hodson J, Veenith T, Whitehouse T, Snelson C. Rehabilitation Levels in Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care Requiring Invasive Ventilation. An Observational Study. *Ann Am Thorac Soc*, 2021 Jan.; 18(1): 122-129.
16. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *Engl J Med*, 2010 Sep.; 363(12): 1107-1116.
17. Puthuchery Z, Rawal J, Ratnayake G, Harridge S, Montgomery H, Hart N. Neuromuscular blockade and skeletal muscle weakness in critically ill patients: time to rethink the evidence? *Am J Respir Crit Care Med*, 2012 May.; 185(9): 911- 917.
18. Renew JR, Ratzlaff R, Hernandez-Torres V, Brull SJ, Prielipp RC. Neuromuscular blockade management in the critically ill patient. *J Intensive Care*, 2020 May.; 8(37): 1-15.
19. Sottile PD, Albers D, Higgins C, Mckeehan J, Moss MM. The Association Between Ventilator Dyssynchrony, Delivered Tidal Volume, and Sedation Using a Novel Automated Ventilator Dyssynchrony Detection Algorithm. *Crit Care Med*, 2018 May.; 46(2): e151-e157.
20. Thomson RJ, Hunter J, Dutton J, Schneider J, Khosravi M, Casement A, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. *PLoS One*, 2020 Dec.; 15(12): e0243710.
21. Train SE, Burns KEA, Erstad BL, Massaro A, Wu TT, Vassaur J, et al. Physicians' attitudes and perceptions of neuromuscular blocker infusions in ARDS. *J Crit Care*, 2022 Dec.; 72: Dec;72(1): 472.
22. Tsolaki V, Zakyntinos GE, Papadonta ME, Bardaka F, Fotakopoulos G, Pantazopoulos I, et al. Neuromuscular Blockade in the Pre- and COVID-19 ARDS Patients. *J Pers Med*, 2022 Sep.; 12(9): 1-14.

23. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*, 2020 May.; 46(5): 837-840.
24. Ziatkowski-Michaud J, Mazard T, Delignette MC, Wallet F, Aubrun F, Dziadzko M. Neuromuscular monitoring and neuromuscular blocking agent shortages when treating critically ill COVID-19 patients: a multicentre retrospective analysis. *Br J Anaesth*. 2021 Aug., 127(2): 73-75.
25. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, Massachusetts, 2020 Feb.; 382(8): 727-733.