

## **Sedação, Analgesia e Bloqueio Neuromuscular**

Nilzete Liberato Bresolin

Vera Regina Fernandes

### **Abstract**

An extensive search of the available literature was performed for supporting evidence. Relevant published studies were identified through searches of the Cochrane, MEDLINE AND LILACS databases. Recommendations and grades of recommendation were assigned according to the table 1.

### **Resumo**

Uma extensa pesquisa da literatura disponível foi realizada para dar suporte aos níveis de evidência. Estudos relevantes publicados foram identificados através de pesquisas das bases de dados do Cochrane, MEDLINE e LILACS. Graus de recomendação e força de evidência foram realizados de acordo com a tabela I.

Palavras chaves: sedation, analgesia, neuromuscular blockade, mechanical ventilation, children, pediatric.

### **Tabela 1:** Grau de recomendação e força de evidência<sup>1</sup>.

A – Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados.

Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito.

Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”.

B – Revisão sistemática de estudos de coorte.

Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade).

Observação de resultados terapêuticos/estudos ecológicos.

Revisão sistemática de estudos caso-controle.

Estudo caso-controle.

C – Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade).

D – Opinião de especialistas sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais).

## **Introdução**

Instituição e manutenção de ventilação artificial implicam em sedação, analgesia e, em alguns casos, bloqueio neuromuscular (BNM). Objetiva-se, com estes procedimentos, aliviar o desconforto associado à ventilação mecânica (VM), prevenir assincronia paciente-ventilador, permitir ventilação efetiva, prevenir extubação traqueal inadvertida e deslocamento de vias venosas, além de satisfazer as necessidades ansiolíticas, hipnóticas e amnésticas destes pacientes<sup>2,3</sup>. Serão apresentadas a seguir recomendações para pacientes pediátricos e neonatos em VM nas situações mais comuns em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP). As causas de ansiedade e agitação nas crianças em VM são múltiplas: dor, ruído ambiental excessivo, ruptura do ciclo dormir-despertar, privação de sono, presença de pessoas e equipamentos não familiares, tubo endotraqueal, impossibilidade de comunicação, hipoxemia, hipertensão arterial e síndrome de abstinência, entre outras. Tais causas devem ser identificadas e removidas. Presença dos pais ou de outros parentes mais íntimos e palavras de conforto podem minimizar uma parte dessa ansiedade. Mesmo quando adequada analgesia tenha sido providenciada, na grande maioria dos casos, será necessário o uso sinérgico de sedativos<sup>4</sup>.

Recomendação:

Adequada analgesia deve ser providenciada a toda criança em VM, independente da necessidade para sedação.

Grau de recomendação: D.

O uso de protocolos para sedação é recomendado.

Grau de recomendação: C.

## **Intervenções não farmacológicas**

Cuidados com fatores ambientais podem promover conforto ao paciente e reduzir a necessidade de agentes analgésicos e sedativos<sup>5</sup>. Diversos estudos têm demonstrado, em adultos criticamente enfermos, os efeitos benéficos de massagens relaxantes, musicoterapia, presença

de familiares, redução de ruídos, manutenção da orientação temporal através do uso de calendários e relógios e mudança na iluminação dia-noite para manter o ciclo sono-vigília<sup>4,5,6</sup>.

A musicoterapia reduz a ansiedade e aumenta o grau de relaxamento de pacientes graves em qualquer faixa etária, inclusive em prematuros<sup>5,6</sup>. Por outro lado, o barulho é uma das queixas mais comuns de adultos e crianças que conseguem se lembrar de detalhes de sua admissão em UTI e, também, um dos mais importantes fatores que contribuem para os distúrbios do sono nestes pacientes<sup>7,8,9,10</sup>. Há evidências demonstrando a importância da normalização do padrão de sono em pacientes gravemente enfermos<sup>4</sup>. Períodos de privação de sono, mesmo que modestos, podem afetar significativamente a função pulmonar, comprometer a síntese protéica, a cicatrização e a função do sistema imune<sup>11,12,13</sup>.

Recomendação:

Fatores ambientais e físicos que provocam desconforto devem ser corrigidos paralelamente à introdução de agentes farmacológicos.

Grau de recomendação: D

Padrão normal de sono deve ser encorajado. Cuidados com a iluminação, com o grau de ruído ambiental e com a orientação temporal do paciente são necessários.

Grau de recomendação: D

## **Sedativos**

Os principais sedativos utilizados nas UTIP incluem os benzodiazepínicos, cetamina, propofol, clonidina, barbitúricos, clorpromazina e hidrato de cloral.

## **Benzodiazepínicos**

Os benzodiazepínicos são os sedativos mais utilizados em UTI. Agem como ansiolíticos, anticonvulsivantes, hipnóticos e como relaxantes musculares. Não proporcionam alívio da dor. Causam amnésia anterógrada, isto é, impedem a aquisição e a codificação de novas informações, o que diminui os traumas psicológicos inerentes ao stress ao qual o paciente é submetido em uma UTI. Têm pouco ou nenhum efeito sobre a retenção ou a busca de informações previamente armazenadas, não proporcionando, portanto, amnésia retrógrada. Sua ação central faz-se através da facilitação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) que faz parte do maior sistema inibitório do sistema nervoso central<sup>4</sup>. Possuem pequena ação sobre o sistema cardiovascular, mas atuam de maneira importante sobre o sistema respiratório, podendo provocar depressão respiratória. O metabolismo é hepático e a excreção é renal, portanto, nas

insuficiências renal ou hepática, as doses devem ser reajustadas. Têm efeitos sinérgicos quando utilizados associados aos opióides, permitindo doses menores de ambas as drogas. Os principais benzodiazepínicos utilizados em UTIP são midazolam, diazepam e lorazepam e os seus efeitos sedativos podem ser revertidos pelo flumazenil.

### **Midazolam**

Agente hidrossolúvel, com rápido início de ação e meia-vida de eliminação curta. O pico de efeito ocorre em torno de 3 a 10 minutos após administração endovenosa com duração de ação de 30 a 120 minutos. Quando administrado por infusão contínua o tempo de ação é significativamente maior e se for administrado por mais de uma semana a sedação pode continuar por até 48 horas após a retirada. Dos benzodiazepínicos é o que possui a menor meia vida de eliminação. Induz amnésia anterógrada mesmo com sedação leve. Os efeitos sedativos podem ser mais duradouros em pacientes com insuficiência hepática, renal, em obesos ou nos com hipoalbuminemia. Redução na isoenzima P450 devido à resposta inflamatória, drogas ou hipóxia pode responder pela falha em algumas crianças graves em metabolisarem o midazolam adequadamente<sup>4</sup>. Cimetidina e eritromicina interagem aumentando o nível sérico e teofilina diminui seu efeito sedativo<sup>4</sup>. A administração isolada de midazolam é insuficiente para prover adequada sedação durante ventilação mecânica prolongada, sendo comum a administração concomitante de opióides<sup>14,15,16,17</sup>. Administração concomitantemente de opióides aumenta o risco de depressão respiratória, que é dose dependente. Hipotensão é relativamente freqüente e, nos pacientes hipovolêmicos, pode ocorrer mesmo com doses baixas. Seu uso prolongado induz à tolerância e a sua retirada abrupta leva à síndrome de abstinência. A dose individual varia de 0,1 a 0,3 mg/kg EV. (máximo de 5 mg/dose). Em infusão contínua são preconizadas doses variando de 0,05 a 0,6 mg/kg/hora (máximo de 15 mg/hora)<sup>4,5</sup>.

Recomendação: midazolam é o benzodiazepínico recomendado para a maioria das crianças em UTIP que requerem sedação endovenosa.

Grau de recomendação C.

### **Diazepam**

Tem sido cada vez menos utilizado, pois possui uma meia vida longa, de 20 a 50 horas e um metabólito hipnoticamente ativo, o n-desmetil-diazepam, produzindo uma sedação prolongada, principalmente quando utilizado em doses repetidas. É pouco hidrossolúvel. A dose varia de 0,1 a 0,5 mg/kg a cada 4 a 6 horas e pode ser administrado por VO, EV ou via retal. Deve-se evitar a administração intramuscular por apresentar uma absorção imprevisível. O pico de ação, quando

da administração intravenosa, ocorre em 3 a 4 minutos. A aplicação endovenosa rápida pode causar depressão respiratória e hipotensão.

### **Lorazepam**

Benzodiazepínico com efeito semelhante ao do midazolam. Pico de ação em uma hora, com meia vida de 4 a 8 horas. Pode ser utilizado na retirada do midazolam em uso contínuo prolongado e também no tratamento da dependência e síndrome de abstinência aos opióides<sup>5</sup>. Hipotensão e depressão respiratória poderão ocorrer, principalmente quando usado em associação com opióides. Efetivo por VO, IM ou EV, porém, no Brasil, só há a apresentação em comprimidos. A dose EV é de 0,03 a 0,10 mg/kg (máximo de 2 mg/dose) e a VO é de 0,05 a 0,2 mg/kg (máximo de 4 mg/dose) a cada 4 a 8 horas.

Recomendação:

Experiência limitada em crianças em ventilação mecânica.

É recomendado por via enteral para diminuir a necessidade de midazolam em infusão contínua.

Usado para prevenir e/ou tratar a incidência da síndrome de abstinência.

Grau de recomendação: D

### **Flumazenil**

Antagonista puro, que atua competitivamente, inibindo o complexo receptor GABA-benzodiazepínico no sistema nervoso central. Reverte a depressão respiratória, a amnésia, os efeitos sedativos e também a reação excitatória paradoxal que ocorre em algumas crianças com o uso dos benzodiazepínicos. A vida média é geralmente mais curta que a dos benzodiazepínicos. Será necessário observar o paciente por um período prolongado para assegurar-se de que os efeitos indesejados dos sedativos não recorrerão. Dose inicial 0,01 a 0,02 mg/kg. Se a resposta for inadequada pode ser repetido a cada 2 minutos até uma dose máxima de 1mg. Deve ser administrado com precaução em pacientes com história prévia de distúrbios convulsivos, pois pode desencadear convulsões.

### **Outros sedativos não benzodiazepínicos**

#### **Propofol**

Anestésico endovenoso com rápido início de ação e meia vida curta, levando a um rápido despertar após suspensão de sua infusão. Está indicado para a sedação profunda durante procedimentos em associação com os opióides, ou como droga isolada. É altamente lipossolúvel, o que faz com que atravesse rapidamente a barreira hematoencefálica. Não tem ação analgésica. Pode elevar os triglicerídeos séricos. Proporciona hipnose, sedação e leve amnésia anterógrada. Tem propriedades anticonvulsivas e diminui a pressão intracraniana. Pode provocar hipotensão,

bradicardia e dor no local da infusão. A depressão ventilatória pode ser profunda e, por esse motivo, só deveria ser usado em ambientes seguros e sob a supervisão de anestesistas ou intensivistas<sup>18</sup>.

É pouco utilizado em infusão contínua em pediatria por haver relato de crianças que desenvolveram a síndrome de infusão do propofol, que inclui acidose metabólica, rabdomiólise, hiperlipidemia, insuficiência cardíaca, bradiarritmias e morte. Mais recentemente o propofol tem sido adicionado à lista de agentes usados para a sedação e analgesia de crianças durante VM por períodos de até 24 horas, como um prolongamento do estado anestésico, em casos selecionados<sup>19</sup>. A experiência clínica do seu uso em períodos prolongados ainda é limitada, especialmente, em crianças<sup>18,19</sup>. Pode levar à tolerância e síndrome de abstinência. A dose recomendada é de 0,5 a 4 mg/kg seguida por infusões de 25 a 250  $\mu$ /kg/min. Doses menores de até 75  $\mu$ /kg/min minimizam a possibilidade de ocorrência da síndrome de infusão do propofol<sup>18</sup>.

Recomendação:

Propofol não deveria ser usado para prover sedação contínua em crianças criticamente enfermas. Ainda não há suporte na literatura para o seu uso prolongado.

Grau de recomendação: C

## **Cetamina**

É um anestésico dissociativo que produz sedação, amnésia e analgesia. Diminui o broncoespasmo e a resistência das vias aéreas em asmáticos, sendo considerada droga de escolha para a sedação destes pacientes. Pode produzir alucinações, porém, este efeito é menos incidente em crianças e pode ser reduzido com a administração prévia e concomitante de benzodiazepínicos. Pode ser usada como um suplemento em esquemas de sedação com opióides e benzodiazepínicos em crianças submetidas à VM. Tem metabolismo hepático. Ocasionalmente ocasiona aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial sistêmica, das secreções em vias aéreas e espasmo laríngeo. Aumenta o consumo cerebral de oxigênio, o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana, sendo contra-indicada em pacientes com hipertensão intracraniana. Não deve ser utilizada em crianças menores de três meses. A dose EV individual é de 1 a 4 mg/kg. Em infusão contínua, a dose inicial para pacientes em VM é de 10 a 15  $\mu$ /kg/min podendo ser aumentada até 60  $\mu$ /kg/min, de acordo com o efeito desejado. A dose broncodilatadora oscila entre 20 a 40  $\mu$ /kg/min. Analgesia pode ser obtida com doses tão baixas quanto 5  $\mu$ /kg/min. O



pico de ação ocorre em um minuto, com recuperação total do paciente em 1-2 horas. O uso prolongado pode induzir tolerância<sup>20</sup>.

Pode ser utilizada para sedação e analgesia na intubação no estado de mal asmático.

Recomendação:

Cetamina é recomendada para a sedação e analgesia em pacientes asmáticos, que necessitem de VM, isoladamente ou em associação com benzodiazepínicos ou com opióides.

Grau de recomendação D.

## **Clonidina**

Agonista parcial dos receptores alfa-2 adrenérgicos, resultando em diminuição dos níveis circulantes de epinefrina e norepinefrina, prevenindo muitos dos sintomas da liberação excessiva de catecolaminas durante a retirada dos opióides<sup>21</sup>. Produz sedação sem causar depressão respiratória e possui também propriedades analgésicas<sup>21</sup>. É rapidamente absorvida por via oral e tem uma meia vida de 9 a 12 horas. Tem metabolismo hepático e renal. O uso de clonidina deve ser considerado quando o esquema padrão de sedativos e analgésicos for insuficiente ou inadequado<sup>21</sup>. Outras aplicações clínicas incluem o manejo das crises autonômicas após dano cerebral grave ou síndrome de abstinência secundária à retirada dos opióides e sedativos<sup>20</sup>. Os efeitos adversos incluem bradicardia e hipotensão. Retirada abrupta de clonidina após administração por tempo prolongado pode provocar hipertensão e convulsões. A dose é de 1 a 5  $\mu$ /kg, via oral, a cada 8 horas ou 0,1 a 2  $\mu$ /kg/h em infusão intravenosa<sup>4,21,22</sup>.

Recomendação:

Clonidina em infusão contínua pode ser usada como um agente sedativo alternativo ao midazolam.

Grau de recomendação: D.

Clonidina em infusão contínua ou por via oral pode ser usada como adjuvante no tratamento da síndrome de abstinência de sedativos e opióides.

Grau de recomendação D.

## **Dexmedetomidine**

É um alfa-2 agonista de ação central. Dexmedetomidine e clonidina são compostos imidazólicos que exibem uma alta taxa de especificidade para o receptor alfa-2. Clonidina exibe uma taxa de especificidade alfa-2:alfa-1 de 200:1 enquanto a da dexmedetomidine é de 1.600:1<sup>2,23</sup>. Tal qual a clonidina, age também no centro vasomotor medular, diminuindo a frequência cardíaca e a pressão sanguínea. Tem leve a moderada ação analgésica<sup>23</sup>. Mínima possibilidade de causar

depressão respiratória. Dose: 0,2 a 1,2  $\mu$ /kg/hora, em infusão contínua. Os estudos em crianças ainda são muito limitados<sup>3,23</sup>.

Recomendação:

São necessários mais estudos para que se possa recomendar o uso de dexmedetomidine em crianças.

### **Hidrato de Cloral**

Sedativo e hipnótico, sem efeito analgésico, de uso oral ou retal. É metabolizado no fígado e excretado na urina e bile. A dose hipnótica pode ser alcançada com 40 a 100 mg/kg com mínima possibilidade de depressão respiratória. Doses menores de 40 a 60 mg/kg/dia são geralmente suficientes para o efeito sedativo. Início de ação em 15 a 60 minutos. Duração da ação de 60 a 120 minutos que pode ser mais prolongada nos pacientes em insuficiência hepática e/ou renal. Irritação gástrica é o efeito adverso mais comum. O seu uso em recém-nascidos deve ser cauteloso, pela possibilidade de acúmulo de metabólitos ativos, podendo desenvolver acidose metabólica e hiperbilirrubinemia indireta e/ou direta. Tem efeito cumulativo, portanto, quando usado em doses intermitentes freqüentes, pode induzir bradicardia, seditação profunda, depressão respiratória e cardíaca. Têm uso limitado nas UTIP, entretanto, pode ser útil como indutor do sono noturno ou como agente sedativo suplementar nas crianças submetidas à VM, especialmente quando estas desenvolvem tolerância a outros sedativos<sup>4,24,25</sup>.

Recomendação:

Uso de agentes sedativos enterais é recomendado como coadjuvante em crianças em VM, com tolerância aos sedativos em uso.

Grau de recomendação: D

### **Tiopental**

Os barbituratos são agentes de segunda ou terceira escolha para uso em seditação prolongada na UTI, quando os opióides e benzodiazepínicos falham. O Tiopental é um anestésico potente, com rápido início de ação. A dose anestésica de 2 - 5 mg/kg provoca depressão respiratória exigindo medidas para manutenção de via aérea pérvia. Depressão miocárdica e hipotensão arterial dose-dependente são seus principais efeitos adversos e, por isso, os mesmos devem ser evitados em pacientes com instabilidade cardiocirculatória. Outros efeitos adversos são: depressão respiratória, tosse, laringoespasma e anafilaxia. Em geral, os barbitúricos não devem ser administrados a crianças com asma grave porque estimulam a liberação de histamina.



Dentre suas indicações estão: estado de mal convulsivo refratário e trauma crânio-encefálico em hipertensão intracraniana grave<sup>5</sup>. Neste caso é administrado em infusão contínua de 1 a 5 mg/kg/h. O uso de infusão de tiopental pressupõe o uso de vasopressores e suporte ventilatório. Em pacientes obesos ou com comprometimento hepático e, especialmente após uso prolongado, pode observar-se um longo período de sedação, mesmo após a suspensão da droga. Uso prolongado pode resultar em tolerância e abstinência.

Recomendação: Atualmente, pouco se utiliza no paciente crítico por produzir instabilidade hemodinâmica.

Grau de recomendação D

## **Analgesia**

A definição mais amplamente utilizada de dor é: “experiência emocional ou sensorial desagradável associada com dano tissular potencial ou real, ou descrita em termos de tal dano”<sup>4</sup>. Analgesia é definida como bloqueio ou erradicação da sensação de dor ou outros estímulos nocivos<sup>4</sup>. A eliminação da dor é um direito humano básico e seu alívio é uma obrigação ética. Além disso, a presença de dor provoca conseqüências físicas e psicológicas adversas ligadas à resposta ao *stress* e que incluem: taquicardia, hipercoagulabilidade, imunossupressão e um estado catabólico persistente que altera a demanda cardiovascular; pode ainda desencadear ansiedade e delírio<sup>2,26,27</sup>. Há também o risco de contribuir para complicações pulmonares devido assincronia paciente-ventilador, extubação inadvertida e, em pós-operatório, por reduzir os movimentos da parede torácica e do diafragma<sup>4,6</sup>. Anestésicos locais subcutâneos ou tópicos são amplamente utilizados para procedimentos dolorosos de curta duração. Técnicas regionais que podem ser utilizadas para prover bloqueio de nervos periféricos têm sido estudadas mais freqüentemente em pacientes em UTI<sup>4,28,29</sup>.

Em relação ao modo de administração dos analgésicos é importante destacar que a prevenção da dor é, na maioria das vezes, mais efetiva que o tratamento. Assim, as prescrições “se necessário” devem ser evitadas porque podem resultar em atraso na administração e sofrimento para o paciente. Administração de analgésicos em infusão contínua ou em doses em intervalos definidos, com administração de *bolus* adicionais precedendo procedimentos dolorosos é preferível<sup>3</sup>.

Recomendação

Toda criança criticamente enferma tem direito a alívio adequado da dor.

Grau de recomendação: D

Além da administração parenteral e/ou oral de analgésicos, técnicas de anestesia local e regional devem ser consideradas.

Grau de recomendação: D

### **Avaliação da dor e manuseio analgésico**

Uma vez que a dor é uma experiência subjetiva a queixa de dor pelo paciente deve ser considerada como padrão para guiar a terapia analgésica<sup>4</sup>. A ferramenta mais apropriada para a avaliação da mesma dependerá da gravidade, idade e da capacidade de comunicação do paciente. Em relação aos indicadores fisiológicos e comportamentais relacionados à dor, destaca-se que embora sejam inespecíficos e pouco sensíveis e, dependam da habilidade do profissional para serem interpretados adequadamente, a recomendação é de que sejam rotineiramente documentados, especialmente nos pacientes incapazes de se comunicarem normalmente<sup>4,27</sup>. Em neonatos, lactentes e crianças menores de 3 anos, a abordagem da dor é um desafio e é importante estar atento e antecipar-se aos procedimentos e estados fisiopatológicos que são sabidamente dolorosos. Nestes pacientes as escalas de avaliação mais utilizadas são as observacionais/comportamentais envolvendo expressão facial, respostas motoras e índices fisiológicos<sup>4,30,31,32</sup>. Para crianças maiores podem-se utilizar escalas de faces (fotografias ou desenhos) ou escalas de progressão numérica na qual o paciente escolhe um número (0 a 10) para descrever sua dor, com o número 10 representando a pior dor possível<sup>4,27,33</sup>. Deve-se estabelecer um plano de analgesia para cada paciente com revisões à medida que suas condições clínicas se alterem<sup>4</sup>.

Recomendações:

A avaliação da dor deve ser realizada regularmente. Em pacientes que não possam se comunicar recomenda-se utilizar indicadores fisiológicos e comportamentais.

Grau de recomendação D

Nos pacientes maiores e que consigam se comunicar recomenda-se avaliação e documentação rotineira utilizando a escala adequada à idade do paciente. Neste caso considerar o nível de dor relatado pelo paciente como padrão para a analgesia.

Grau de recomendação C

Deve-se estabelecer um plano de analgesia para cada paciente com revisões regulares.

Grau de recomendação: C

### **Analgésicos**

A escolha do agente analgésico depende de sua farmacologia, farmacocinética e dos seus efeitos adversos potenciais<sup>5,34</sup>. Dentre os agentes analgésicos, os derivados opiáceos são usualmente recomendados para aliviar dor grave, os antiinflamatórios não-hormonais (AINH) para dor moderada e o paracetamol para dor leve<sup>5,35</sup>.

### **Opiáceos**

Os opiáceos atuam como analgésicos interagindo com receptores opióides centrais e periféricos, principalmente receptores  $\mu$  e  $\kappa$ . A morfina e o fentanil são os dois opiáceos mais comumente utilizados em UTIP. No entanto, o remifentanil tem surgido como um opióide novo e potente com propriedades únicas<sup>4,5,27</sup>.

### **Morfina**

Apresenta a menor solubilidade lipídica de todos os opióides alcança seu efeito máximo no sistema nervoso central (SNC) em 15 a 20 minutos e apresenta a maior duração de ação, que é de três a seis horas<sup>4,5</sup>. O seu metabolismo é hepático e a eliminação é renal o que pode resultar em acúmulo de metabólitos em pacientes em insuficiência renal<sup>4,5</sup>. Em neonatos, especialmente os prematuros, a remoção é lenta e quantitativamente diferente. Nestes pacientes, a menor quantidade de morfina ligada à proteína leva a menor proporção de morfina o que aumenta o risco para depressão respiratória<sup>5</sup>. A meia-vida de eliminação, com eliminação semelhante a que ocorre em adultos, pode ser observada nos primeiros meses de vida<sup>5,36</sup>. Dentre seus efeitos adversos estão liberação de quantidades significantes de histamina e inibição da resposta simpática compensatória que pode resultar em hipotensão, principalmente após administração em *bolus*. Há também o risco de síndrome de abstinência com a interrupção da infusão. Neste caso os sinais e sintomas incluem: dilatação pupilar, lacrimejamento, sudorese, arrepios, hipertensão, hipertermia, vômito, dor abdominal, diarreia, dor muscular, artralgias e alterações comportamentais<sup>4</sup>.

### **Fentanil**

Derivado opióide sintético com potência analgésica 60 a 100 vezes maior do que a morfina. Possui alta lipossolubilidade e, por isso, rápido início de ação, o que o coloca como o preferido para pacientes agudamente enfermos que necessitem analgesia imediata<sup>5,27,34</sup>. Administração endovenosa resulta em meia vida relativamente curta, de 30 a 60 minutos, devido distribuição rápida para compartimentos periféricos. Quando administrado por tempo prolongado resulta em acúmulo nos compartimentos periféricos e em tecido adiposo e a tolerância pode se desenvolver rapidamente<sup>4,5</sup>. Seu metabolismo é quase que exclusivamente hepático<sup>27</sup>. Não resulta em metabólitos ativos e provoca menor liberação de histamina proporcionando maior estabilidade

hemodinâmica ao paciente<sup>4</sup>. O fentanil pode ainda reduzir o débito cardíaco por reduzir a frequência cardíaca e assim representar uma vantagem em pacientes nos quais se objetiva bloqueio do estresse e/ou resposta vasopressora<sup>4</sup>.

### **Remifentanil**

O remifentanil é um opióide sintético de ação ultra-curta que atua como um agonista seletivo de receptor  $\mu$ , com potencia semelhante ao fentanil<sup>4,5,34</sup>. Sua meia vida é curta (3 minutos) por ser metabolizado pelo plasma e por esterases tissulares e por apresentar volume muito pequeno de distribuição<sup>4</sup>. Seu uso em infusão contínua tem sido freqüente em UTIP, inclusive em RN e lactentes devido sua potência e curta duração de ação<sup>4,5</sup>. Este perfil facilita a extubação de forma mais precoce em comparação com outros opióides e, além disso, o coloca como de escolha para realização de procedimentos dolorosos em UTI<sup>5,34</sup>. As desvantagens incluem rápido desenvolvimento de tolerância com uso prolongado, maior risco de hipotensão em relação ao fentanil e o alto custo<sup>4,5</sup>.

### **Meperidina**

Não é recomendada para uso repetitivo porque seu metabólito ativo pode causar excitação neurológica, traduzida por apreensão, tremor, delírio e convulsão<sup>27,34</sup>.

### **Tramadol**

O tramadol é um opióide atípico, estruturalmente relacionado à codeína. É eficaz para tratar dores de leve a moderada em crianças<sup>5</sup>. Sua potência é 10 a 15 vezes menor que a morfina e, embora apresente um metabólito ativo, é conhecido por causar menos efeitos adversos que os demais opióides. Não deve ser administrado em pacientes que apresentem convulsões, traumatismo cranioencefálico ou que recebam drogas que reduzam o limiar convulsivo<sup>5</sup>.

Recomendação:

Infusões endovenosas de morfina ou fentanil são recomendadas para alívio de dor grave. Grau de recomendação C.

Recomendação:

Em pacientes aguda e criticamente enfermos fentanil é preferível devido rápido início de analgesia. Grau de recomendação C

Recomendação:

Em caso de instabilidade hemodinâmica e insuficiência renal a preferência recai sobre o fentanil. Grau de recomendação C

### **Antiinflamatórios não hormonais e paracetamol**

Os AINH provocam analgesia por via não seletiva, a partir da inibição competitiva da ciclooxigenase (COX), enzima crítica na cascata inflamatória. Embora permitam reduzir em 15 a 30% as doses de opióides em pacientes pós-cirúrgicos adultos e pediátricos sem causar depressão respiratória ou sedação, devem ser utilizados com cautela em pacientes criticamente enfermos pois podem provocar comprometimento renal, hemorragia digestiva e inibição plaquetária<sup>4,5,27,34</sup>. O paracetamol pode ser utilizado para tratamento de dor leve a moderada<sup>4</sup>. Quando o paracetamol é utilizado em associação com opióides produz efeito analgésico maior que o efeito analgésico de altas doses isoladas de opióides<sup>4,34</sup>.

Recomendação: Os AINH ou o paracetamol podem ser utilizados como adjuntos aos opióides em determinados pacientes.

Grau de recomendação: D

### **Bloqueadores neuromusculares**

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) estão indicados para a intubação endotraqueal e durante a VM para eliminar o assincronismo com o respirador em crianças com insuficiência respiratória grave ou para reduzir o risco de extubação acidental em crianças com via aérea instável. Para os pacientes com doença pulmonar ou cardíaca graves, os maiores benefícios com o seu uso incluem: redução no consumo de oxigênio e no gasto de energia, pela eliminação da contração muscular esquelética<sup>37</sup>. É utilizado em torno de 14 a 30% das crianças em VM.

Bloqueio neuromuscular por período prolongado pode ser instituído no manejo da hipertensão intracraniana, hipertensão pulmonar, tétano, hipertermia maligna e em pacientes submetidos à hipotermia para evitar tremores<sup>38</sup>. Algumas condições cirúrgicas específicas podem necessitar de BNM no período pós-operatório, tais como reconstrução traqueal e anastomoses vasculares<sup>39</sup>.

As crianças em uso de BNM podem manifestar a dor por aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, variação no diâmetro pupilar e lacrimejamento<sup>4</sup>. Devido à dificuldade de avaliar adequadamente a dor nestes pacientes, é preferível mantê-los com níveis maiores de sedação e analgesia, do que expô-los ao desconforto e à dor. A observação de movimentos dos músculos e do esforço respiratório representa a base da monitorização clínica<sup>39</sup>. Quando for considerada segura, a interrupção intermitente de agentes BNM permite uma avaliação mais precisa do nível de sedação e analgesia e facilita o exame neurológico. Monitorização com o índice bispectral (BIS) tem sido sugerida, no entanto, até o momento não há dados suficientes para a recomendação rotineira em crianças<sup>40</sup>. Imobilidade prolongada pode resultar em atrofia muscular, contraturas articulares, atelectasia pulmonar com pneumonia associada e ressecamento de

córneas com risco de dano corneano permanente. Muitos BNM podem produzir bloqueio ganglionar e vagal e resultar em liberação de quantias significantes de histamina, com efeitos cardiovasculares adversos, tais como hipotensão, taquicardia ou bradicardia particularmente após doses individuais em bolus. Fraqueza muscular após a interrupção de infusão contínua por tempo prolongado pode ser observada com o uso de todos os agentes não despolarizantes, porém é menos freqüente em crianças do que em adultos. Uma das complicações mais relatadas é a polineuropatia e miopatia. O uso de BNM pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento destas complicações em pacientes sépticos<sup>38</sup>. A combinação de corticoesteróides e BNM durante a VM parece contribuir para a ocorrência de miopatia<sup>39</sup>. O fator predisponente seria a hipersensibilidade dos músculos paralisados aos glicorticóides. Por este motivo, pacientes usando bloqueadores neuromusculares e corticoesteróides simultaneamente, deveriam ser intensamente monitorados no sentido de prevenção e/ou detecção precoce de miopatia<sup>39</sup>.

O desenvolvimento de tolerância seguindo-se a infusões por tempo prolongado de BNM tem sido bem descrita<sup>38</sup>.

Não há estudos prospectivos randomizados, controlados, demonstrando as vantagens do uso prolongado de BNM em crianças bem como demonstrando a vantagem de um BNM em particular sobre outro, para uso prolongado. A qualidade das evidências para as recomendações é pobre. Há necessidade de estudos prospectivos, randomizados, em trials controlados, nessa área<sup>41</sup>.

Recomendações:

Quando infusões contínuas são empregadas, o grau de bloqueio neuromuscular deveria ser avaliado no mínimo a cada 24 horas com monitorização.

Doses de BNM deveriam ser tituladas para prover o nível ótimo de BNM

Grau de recomendação: C

Assegurar adequada analgesia e sedação antes de começar BNM

Grau de recomendação: D.

A necessidade de BNM deveria ser regularmente revisada. Os BNM deveriam ser interrompidos o mais precocemente possível. Sempre que seja seguro, deve-se proceder à interrupção de infusões contínuas de BNM, no mínimo uma vez a cada 24 horas, até que os movimentos espontâneos reapareçam e o nível de analgesia e sedação possa ser avaliado.

Grau de recomendação: D

**Succinilcolina**



É o único agente despolarizante usado em crianças e, em UTIP, seu uso praticamente restringe-se a entubação endotraqueal e ao tratamento do laringoespasma. Doses de 1,0 a 2 mg/kg EV levarão à depressão muscular em torno de 60 segundos. Crianças com menos de três anos poderão necessitar doses de 3 mg/kg. Efeitos colaterais incluem arritmias, hiperpotassemia, mioglobulinemia, fasciculações, hipertermia maligna.

### **Pancurônio**

Relaxante muscular não despolarizante de longa ação. Início de ação em torno de 3 minutos. Induz taquicardia e hipertensão pelo seu efeito vagolítico e simpatomimético<sup>38</sup>. Seus efeitos são aumentados por insuficiência renal, hipotermia, acidose, anestésicos voláteis, succinilcolina, hipocalcemia e aminoglicosídeos. Dose 0,05 a 0,1 mg/kg/hora EV em infusão contínua ou em doses intermitentes de uma em uma hora.

### **Vecurônio**

É um análogo monoquartenário do pancurônio, não despolarizante, ligeiramente mais potente que o pancurônio. Início de ação em 2 minutos. A vantagem sobre o pancurônio é a menor ocorrência de efeitos cardiovasculares, tais como hipertensão e taquicardia. A duração do efeito clínico e o tempo de recuperação são mais curtos em lactentes quando comparados com outros grupos etários devido a diferenças no volume de distribuição. É primariamente metabolizado pelo fígado e excretado pela bile. Possui também eliminação renal. Dose 0,05 a 0,1 mg/kg/h, em infusão contínua ou em bolus de 1 em 1 hora<sup>41</sup>.

### **Rocurônio**

Relaxante neuromuscular não despolarizante, com uma estrutura molecular muito similar ao vecurônio. Tem ação intermediária, com a mesma duração de ação do vecurônio, porém com início de ação quase duas vezes mais rápido. Dose 0,3 a 0,6 mg/kg/hora em doses individuais de hora em hora ou em infusão contínua.

### **Atracúrio**

Dose individual de atracúrio tem um início de ação relativamente rápido oferecendo condições adequadas para entubação em aproximadamente 90 segundos. Dose 0,5 a 0,6 mg/kg. Meia vida de eliminação de 21 minutos. Em torno de 10% da droga é excretada na urina, porém o efeito não está prolongado na insuficiência renal ou hepática. O clearance do atracúrio tende a ser mais rápido em crianças do que em adultos<sup>38</sup>.

Recomendações:

Atracúrio ou vencurônio, em infusão contínua, são os BNM recomendados para a grande maioria das crianças que requerem bloqueio neuromuscular. Pancurônio em doses intermitentes pode ser considerado.

Grau de recomendação: D

## **Tolerância, dependência, adição e abstinência**

### **Tolerância**

É a diminuição no efeito da droga com o passar do tempo traduzindo necessidade de aumentar a dose para obtenção do mesmo efeito<sup>20</sup>. Refere-se a mudanças nos receptores ou em nível celular. Quando ocorre a tolerância farmacodinâmica observa-se que os níveis plasmáticos da droga permanecem os mesmos, porém, com um menor efeito sedativo e/ou analgésico<sup>20</sup>. Tem sido sugerido que tolerância se desenvolve mais rapidamente com a infusão contínua do que com a intermitente<sup>42</sup>.

### **Dependência e adição**

A dependência física refere-se à necessidade do organismo em continuar a receber a droga para evitar os sinais de abstinência<sup>4</sup>. Dependência psicológica é a necessidade de receber a substância devido aos seus efeitos eufóricos<sup>4</sup>.

Adição é um padrão complexo de comportamento caracterizado pelo uso repetitivo e compulsivo da substância, com comportamento antisocial ou ilegal para obter a droga e uma alta reincidência após tratamento.

Dependência psicológica e adição são extremamente raras após o uso de analgésicos e sedativos para alívio da dor e ansiedade nas UTIP. Esta rara possibilidade de ocorrência não deve limitar o uso destes agentes na prevenção e tratamento da dor e ansiedade em crianças e adolescentes.

### **Síndrome de abstinência**

É o aparecimento de sinais e sintomas quando a administração de sedativos ou analgésicos é descontinuada em um paciente que é fisicamente tolerante. Ocorre principalmente com o uso de opióides e benzodiazepínicos<sup>27</sup>. A incidência de síndrome de abstinência com midazolam tem sido estimada entre 17 e 30%. A síndrome é freqüentemente subreconhecida e subtratada e pode

mimetizar outras condições, principalmente neurológicas. O mecanismo celular exato responsável pelo seu aparecimento permanece indefinido. Tem sido sugerido que o ponto chave possa ser decorrente de alterações na interação entre receptores, proteína regulatória G e sistemas enzimáticos intracelulares tais como a fosfolipase e adenilciclase.

A sintomatologia varia de paciente para paciente e pode ser afetada por fatores tais como: idade, agente envolvido, estado cognitivo e condição clínica.

A abstinência está relacionada principalmente ao uso prolongado e a doses altas, cumulativas<sup>27</sup>. Os pacientes que desenvolvem tolerância apresentam um risco aumentado para desenvolver abstinência quando da suspensão da medicação. Pacientes expostos a altas doses de opióides ou sedativos, por períodos superiores a 5 ou 7 dias, podem desenvolver dependência farmacológica e síndrome de abstinência<sup>27</sup>. A suspensão abrupta e intempestiva destes agentes pode desencadear síndrome de abstinência. A velocidade de retirada é o principal fator desencadeante<sup>27,41</sup>.

Embora menos comuns que os problemas relacionados com os opióides, tolerância, abstinência e adição podem ocorrer com os sedativos. Muitos dos sinais e sintomas de abstinência são semelhantes para os sedativos e analgésicos, com algumas sutis diferenças dependendo do agente envolvido. O risco de abstinência é de 50% com o uso de fentanil por mais de cinco dias ou numa dose cumulativa maior que 1,5mg/kg. Para o midazolam esse mesmo risco ocorre com uma dose cumulativa superior a 60mg/kg<sup>43</sup>.

As manifestações podem ocorrer poucas horas após a diminuição ou suspensão da droga, se o agente tem uma meia vida curta, como o fentanil ou o propofol ou dias após se o agente ou seus metabólitos têm uma meia vida longa como o diazepam, por exemplo. Pacientes com disfunção renal ou hepática também podem ter sinais e sintomas mais tardios de retirada. Os sinais e sintomas incluem:

- Ativação do sistema nervoso central: ansiedade, irritabilidade, cefaléia, insônia, tremores, hiperatividade dos reflexos tendinosos profundos, dificuldade de concentração, mioclonias, espirros freqüentes, delírios, hipertonicidade, convulsões, alucinações visuais e auditivas, choro forte, coreoatetose, parestesias.
- Distúrbios gastrintestinais: vômitos, diarréia, dificuldade de sucção, salivação, persistência de resíduo gástrico, cólicas.

- Hiperatividade simpática: hipertensão arterial, taquicardia, taquipnéia, midríase, obstrução nasal, rinorréia, lacrimejamento, febre, sudorese, piloereção.

A incidência dos sintomas de retirada aumenta com o uso concomitante de BNM<sup>20</sup>. Esta situação poderia resultar da dificuldade em prescrever menores doses de sedativos e analgésicos uma vez que as escalas de avaliação não podem ser aplicadas nos pacientes com BNM.

Recomendação:

O potencial para síndrome de abstinência por opióides, benzodiazepínicos, e propofol deveria ser considerado após altas doses ou administração contínua por período superior a aproximadamente 7 dias. Doses devem ser reduzidas sistematicamente para prevenir sintomas de abstinência.

Grau de recomendação: B

### **Tratamento da abstinência**

O primeiro passo para o tratamento da abstinência é a identificação dos pacientes em risco para desenvolvê-la e então utilizar estratégias para evitar a sua ocorrência. Esforços devem ser empregados para reduzir a dose total de benzodiazepínicos e opióides a partir do uso sistemático de escalas de avaliação da dor e agitação, aplicação de intervenções não farmacológicas tais como diminuição do barulho, relaxamento e promoção do sono. A base da terapia para prevenir a abstinência permanece a diminuição lenta da infusão<sup>27,44</sup>. IA retirada pode ser obtida rapidamente, com reduções na dose de 10 a 15% a cada 6 a 8 horas, se o paciente estiver recebendo analgésicos e sedativos por período menor do que 5 dias. No entanto após administração prolongada, a suspensão total do medicamento poderá levar de 2 a 4 semanas com reduções diárias de até 10%. Se um período de retirada mais prolongado for necessário, deve-se considerar a trocar por um agente oral de longa duração. Isso pode incluir a metadona para os opióides, o lorazepam para os benzodiazepínicos e o fenobarbital para os barbituratos<sup>4,20</sup>.

A clonidina pode ser utilizada para controlar os sintomas de abstinência. Devido ao seu efeito de ação prolongada, pode ser usada uma a duas vezes ao dia, com doses iniciais de 3 a 5  $\mu\text{kg}/\text{dia}$ <sup>4</sup>. Como a tolerância se desenvolve em relação à ocupação de receptores, teoricamente, é possível atrasar ou evitar a sua ocorrência com um esquema de rotatividade nos regimes de sedação, em intervalos específicos<sup>20,45</sup>. Interrupção diária da sedação e analgesia contínua, até que o paciente dê sinais de que está acordando, reduz o tempo de VM, porém essa prática ainda não é totalmente aceita para os pacientes pediátricos, que podem ficar agitados e inconsoláveis após a interrupção, necessitando reiniciar com doses maiores de sedativos.

Recomendação:

A retirada das doses deve ser gradativa.

Grau de recomendação: B

### **Monitorização da sedação e analgesia**

A monitorização da dor e ansiedade nas crianças em VM é um desafio para os intensivistas devido às dificuldades em determinar o ponto ideal entre a agitação e o coma droga-induzido. A avaliação entre estes dois extremos é freqüentemente imprecisa. A farmacocinética das drogas em crianças criticamente enfermas está freqüentemente alterada por ligação às proteínas, distribuição da droga nos órgãos e tecidos, imaturidade hepática e renal. Algumas das novas estratégias de VM tais como: hipercapnia permissiva e as altas pressões expiratórias finais com volume corrente baixo podem ser desconfortáveis requerendo doses maiores de sedativos.

As equipes que trabalham em UTIP avaliam continuamente (de modo informal) a sedação de seus pacientes. No entanto, visando evitar complicações potenciais, tanto de sedação excessiva quanto de sedação inadequada, recomenda-se avaliação e documentação regular do nível de sedação. Na prática, o uso de protocolos clínicos e escalas de avaliação, facilitam a escolha do medicamento, melhoram a eficiência, diminuem a incidência de efeitos colaterais, além de diminuir os custos por leito por dia nas UTIP<sup>46</sup>.

Várias escalas para avaliar o nível de sedação têm sido desenvolvidas. Todas objetivam ajustar a dose de sedativos e analgésicos para obtenção dos melhores efeitos sem excessos<sup>4</sup>. O problema inerente a todas essas escalas, porém, é a natureza subjetiva das medidas que não permitem identificar se a agitação é provocada pela dor ou pela ansiedade. Os sistemas de avaliação são ainda mais limitados em pacientes em uso de BNM que não apresentam movimentos espontâneos ou aos estímulos. Além disso, o nível de sedação desejado varia de acordo com o processo fisiopatológico subjacente, necessidades e procedimentos terapêuticos ou de investigação.

As principais escalas em uso atualmente são: escala de Sedação de Ramsay, escala de agitação e sedação de Richmond e a escala de COMFORT.

A escala de avaliação mais usada em pediatria é a COMFORT, uma ferramenta observacional desenvolvida especificamente para crianças em VM. Utiliza oito variáveis: pressão arterial média, frequência cardíaca, tônus muscular, tonus facial, nível de consciência, agitação/calma, movimentos respiratórios e movimento físico. Estas variáveis são numeradas após 2 minutos de

observação. Muitas das variáveis avaliadas são relativamente subjetivas, tais como avaliação do tônus muscular e facial<sup>10</sup>. Esta escala, evidentemente, não pode ser utilizada durante BNM.

O índice bispectral (BIS – bispectral index) utiliza uma técnica neurofisiológica oferecendo uma medida objetiva da sedação, que deriva de uma complexa análise matemática do eletroencefalograma (EEG), com um valor numérico que varia de zero quando a sedação é muito profunda e o EEG é isoeletricamente a 100, quando o paciente está totalmente acordado. Índice BIS de 45 a 60 correlaciona-se com baixa probabilidade de resposta a estímulo verbal, porém possui baixa sensibilidade para diferenciar entre sedação adequada ou excessiva e pode sofrer numerosas interferências elétricas em UTI. O possível papel de BIS em minimizar as complicações da sedação ainda não está totalmente delineado<sup>4</sup>.

Recomendações:

O nível de sedação deveria ser regularmente avaliado e documentado, sempre que possível, usando uma escala validada tal como a COMFORT.

Grau de recomendação: B.

O nível de sedação desejado deveria ser identificado para cada paciente e deveria ser regularmente reavaliado

Grau de recomendação: D.

Doses de agentes sedativos deveriam ser testadas para produzir o nível desejado de sedação.

Grau de recomendação: D.

Há insuficientes evidências para recomendar o uso de BIS rotineiramente em UTIP<sup>4</sup>.

## **Conclusões**

A necessidade de sedação e analgesia adequadas durante o período de VM tem resultado em novos desafios para os intensivistas pediátricos, tais como a tolerância, dependência física e abstinência. Estratégias são necessárias para que esses problemas não limitem a utilização de sedação e analgesia eficientes para os pacientes em VM. Avaliação contínua da dor deve ser rotina em toda UTIP.



Quando o paciente está sendo liberado da medicação sedativa deve-se assegurar avaliação cuidadosa de sinais e sintomas de abstinência de opióides e benzodiazepínicos. Os cuidados pós-UTI dos pacientes submetidos à VM devem envolver monitorização cuidadosa para sinais de depressão, abuso de drogas e desordens de estresse pós-traumático.

A qualidade das evidências disponíveis na literatura para suportar as recomendações é pobre. Há poucas evidências para orientar os intensivistas em problemas clínicos comuns de tolerância, síndrome de abstinência, pacientes que requerem sedação prolongada ou que são difíceis de serem sedados com os agentes mais comuns.

### Referências:

1. Doig GS, Simpson F. Efficient literature searching: a core skill for the practice of evidence-based medicine. *Intensive Care Med* 2003;29(12):2119-27.
2. Martin LD, Bratton SL, Quint P, Mayock DE. Prospective documentation of sedative, analgesic and neuromuscular blocking agent use in infants and children in intensive care unit: a multicenter perspective. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:205-10.
3. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 2004; 97(5):451-5.
4. Playfor S et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 2006; 32:1125-36.
5. Bartolomé SM, Cid JLH, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr* 2007; 83(2):S71-82.
6. Evans D. The effectiveness of music as an intervention for hospital patients: a systematic review. *J Adv Nurs* 2002;37:8-18.
7. Playfor SD, Thomas DA, Choonara I. Recall following paediatric intensive care. *Arch Dis Chil* 2000; 83:445-8.
8. Stein-Parbury J, McKinley S. Patients' experiences of being in an intensive care unit: a select literature review. *Am J Crit Care* 2000; 9:20-7.
9. Meyer TJ, Eveloff SE, Bauer MS, Schwartz WA, Hill MS, Millman RP. Adverse environmental conditions in the respiratory and medical ICU settings. *Chest*. 1994; 105:1211-6.

10. Aaron JN, Carlisle CC, Carskadon MA, Meyer TJ, Hill NS, Millman RP. Environmental noise as a cause of sleep disruption in an intermediate respiratory care unit. *Sleep* 1996; 19: 707-10.
11. Chen HI, Tang YR. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:907-9.
12. Krachman SL, D'Alonzo GE, Criner GJ. Sleep in the intensive care unit. *Chest* 1995; 107:1713-20.
13. Brown R, Price RJ, King MG, Husband AJ. Interleukin-1 beta and muramyl dipeptide can prevent antibody response associated with sleep deprivation. *Brain Behav Immun* 1989;3:320-30.
14. Gast-Bakker DH, Werff SD, Sibarani-Ponsen R, Swart EL, Plotz FB. Age is influence on midazolam requirements in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatr* 2007;96:414-7.
15. Park G, Lane M, Rogers S, Bassett P. A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth* 2006;98:76-82.
16. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med* 2006;34(5):1394-1401.
17. Rigby –Jones AE, Prinston MJ, Sneyd JR, McCabe AP, Davis GI, Tooley MA, Thorne GC, Wolf AR. Remifentanil-midazolam for paediatric patients receiving mechanical ventilation after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;99(2):252-61.
18. Rigby-Jones AE, Nolan JA, Priston MJ et al. Pharmacokinets of propofol infusion in critically ill neonates, infants and children in an intensive care unit. *Anesthesiology* 2002;97(6):1393-400
19. Cornfield DN at al. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics* 2002;110(6):1177-1181.
20. Tobias JD. Tolerance, withdrawal and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:2122-32.
21. Arenas-López S at al. Use of oral clonidine for sedation in ventilated paediatric intensive care patients. *Intensive Care Med* 2004;30:1625-9.
22. Ambrose C, Sale S, Howells R, Bevan C, Jenkins I, Weir P, Murphy P and Wolf A. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth* 2000;84(6):794-6.
23. Walker J, MacCallum M, Fischer C, Kopcha R, Saylors R, McCall J. Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients. *J Burn Care Res* 2007;27(2):206-10.

24. Buck ML. The use of chloral hydrate in infants and children. *Pediatric Pharmacotherapy* 2005;11:9.
25. Twite MD, Rashid A, Zuk J et al. Sedation, analgesia and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: survey of fellowship training program. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:521-32.
26. Middleton C. Understanding the physiological effects of unrelieved pain. *Nurs Times* 2003; 99:28-31.
27. Jacobi J, Fraser G, Coursin DB, Riker RR, Fontaine DRN, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for sustained use of sedatives and analgesics in critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119-41.
28. Clark F, Gilbert HC. Regional analgesia in intensive care unit. Principles and practice. *Crit Care Clin* 2001;17:943-66.
29. Bosenberg A. Pediatric regional anesthesia update. *Pediatr Anaesth* 2004; 14:398-402.
30. Breau LM, Finley GA, McGrath PJ, Camfield CS. Validation of the non-communicating children's pain checklist-posoperative version. *Anesthesiology* 2002; 96:528-35.
31. Grunau RV, Johnston CC, Craig KD. Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures. *Pain* 1990; 42:295-305.
32. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996;12:13-22.
33. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988; 14:9-17.
34. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11):S554-61.
35. Fayaz MK, Abel RJ, Pugh SC, Hall JE, Djaiani G, Mecklenburgh JS. Opioid-sparing effects of diclofenac and paracetamol lead to improved outcomes after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:742-7.
36. Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, Struss SG, Shen DD. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth Analg* 1998;86:958-63.
37. Vernon DD, Witte MK. Effect of neuromuscular blockade on oxygen consumption and energy expenditure in sedated, mechanically ventilated children. *Crit Care Med* 2000;28(5):1569-71.

38. Martin LD, Bratton SL, Quint P et al. Prospective documentation of sedative, analgesic and neuromuscular blocking agent use in infants and children in the intensive care unit: a multicenter perspective. *Ped Crit Care Med* 2001;2:205-210.
39. Murray MJ et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30(1):142-56.
40. Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A, Kaye R, Watcha MF. Validation of the bispectral index monitor for measuring the depth of sedation in children. *Anesth Analg* 2006;102(2):383-8
41. Playfor S et al. Consensus guidelines for sustained neuromuscular blockade in critically ill children. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17:881-887.
42. Hogarth DK, Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 2004, 10:40-46.
43. Fonsmark L, Rasmussen Y, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 1999;27:196-199.
44. Tobias JD. Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal after prolonged sedation in children. *Crit Care Med* 1999;27(10):2262-5.
45. Girard TD 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371(9607):126-34.
46. Devlin JW, Holbrook AM, Fuller HD. The effect of ICU sedation guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost. *1997 Ann Pharmacother* 31:689-695.