



Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations

Sedação e analgesia em crianças: uma abordagem prática para as situações mais freqüentes

Santiago Mencía Bartolomé¹, Jesús López-Herce Cid¹, Norberto Freddi²

Resumo

Objetivos: Revisar as indicações, doses e formas de administração dos sedativos, analgésicos e relaxantes musculares mais utilizados na criança, bem como os métodos de monitorização da sedação.

Fontes dos dados: Levantamento bibliográfico utilizando a base de dados MEDLINE e revisão da experiência em nossas unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Síntese dos dados: A administração contínua de drogas analgésicas e sedativas impede o aparecimento das fases de subsecação e requer menor assistência do que na administração intermitente. O midazolam é a droga mais utilizada para sedação contínua da criança gravemente enferma. Os derivados opiáceos e os antiinflamatórios não-hormonais são os analgésicos mais utilizados na criança gravemente enferma. Os opióides associados aos benzodiazepínicos em infusão contínua são os fármacos de eleição em crianças em ventilação mecânica, especialmente a morfina e o fentanil. O uso de protocolos e a monitorização com a utilização de escores clínicos e métodos objetivos como o BIS permitem ajustar mais corretamente a medicação, evitando a supersedação, a subsecação e a síndrome de abstinência. As intervenções não-farmacológicas, como a musicoterapia, o controle de ruídos, a adequada utilização da luz, a massagem e a comunicação com o paciente, são medidas complementares que auxiliam na adaptação da criança ao ambiente hospitalar adverso.

Conclusões: A sedação deve ser adaptada a cada criança em cada momento. O emprego de protocolos que facilitem uma correta seleção de fármacos, uma administração adequada e uma monitorização cuidadosa melhoram a qualidade da sedoanalgesia e reduzem seus efeitos adversos.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S71-82: Sedação, analgesia, dor, ventilação mecânica, abstinência.

Abstract

Objectives: To review the most frequent recommendations, doses and routes of administration of sedatives, analgesics, and muscle relaxants in children, as well as the methods for monitoring the level of sedation.

Sources: Review of the literature using the MEDLINE database and review of the experience in pediatric intensive care units.

Summary of the findings: The continuous administration of analgesics and sedatives prevents the development of undersedation and is less demanding in terms of care than intermittent administration. Midazolam is the most commonly used drug for continuous sedation of critically ill children. Opioid derivatives and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the most widely used analgesics in critically ill children. Opioids combined with benzodiazepines, given in continuous infusion, are the drugs of choice in mechanically ventilated children, especially morphine and fentanyl. The use of protocols and monitoring through clinical scores and objective methods (e.g. bispectral index) allow adjusting medication more appropriately, preventing oversedation, undersedation, and the withdrawal syndrome. Non-pharmacological interventions, such as music therapy, noise control, adequate use of light, massage, conversation with the patient, are ancillary measures that help children to adapt to the adverse hospital environment.

Conclusions: Sedation should be tailored to each child for each specific situation. Protocols that facilitate the correct selection of drugs, their appropriate administration and careful monitoring improve the quality of sedation and analgesia and avoid their adverse effects.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S71-82: Sedation, analgesia, pain, mechanical ventilation, withdrawal.

1. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Espanha.
2. Responsável, Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica, Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP. Pediatra intensivista, Serviço de Neonatologia, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP. Presidente, Departamento de Pediatria, Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).

Como citar este artigo: Mencía S, López-Herce J, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 Suppl):S71-82.

doi 10.2223/JPED.1625

Introdução

Um dos principais objetivos na criança admitida a uma unidade de tratamento intensivo pediátrico (UTIP) é realizar o tratamento que cause a menor agressão possível, para evitar maior sofrimento físico e emocional. Os sedativos são necessários para diminuir a ansiedade e a agitação que ocorrem com a entrada em um ambiente hostil e com a realização de procedimentos. Os analgésicos tratam da dor secundária a intervenções cirúrgicas e/ou técnicas invasivas, além daquela decorrente de sua própria doença. Além disso, a combinação de analgésicos e sedativos, pelos seus efeitos hipnóticos, depressores da respiração e do reflexo de tosse, permite que o paciente se adapte à ventilação mecânica¹. Entretanto, a utilização equivocada de sedativos e analgésicos pode influir negativamente, levando a um prolongamento da necessidade de suporte ventilatório, na morbimortalidade e na duração da internação da criança na UTIP². O emprego de protocolos que facilitem uma correta seleção de medicamentos, uma administração adequada e uma monitorização cuidadosa podem melhorar a qualidade da sedação e analgesia e evitar seus efeitos adversos. Existe uma grande variedade de fármacos disponíveis para a sedação e analgesia da criança gravemente enferma, e cada um deles tem vantagens e inconvenientes. No entanto, nenhum analgésico ou sedativo cumpre todos os critérios de um fármaco ideal: rapidez de início de ação, vida média curta, metabolização e eliminação por órgãos pouco suscetíveis de insuficiência (fígado e rim), mínimos efeitos secundários sem repercussão hemodinâmica nem respiratória, não produzir interação com outros medicamentos e possuir um antídoto específico. Ao escolher uma medicação, temos que ter em conta sua farmacodinâmica, vida de administração, efeitos secundários, idade do paciente, patologia de base, ventilação mecânica, estado nutricional, funções renal e hepática, custo, etc. Existem poucas revisões e guias práticos de consenso sobre os fármacos sedoanalgésicos e relaxantes musculares em crianças gravemente enfermas^{3,4}, e parte das recomendações estão baseadas na experiência com adultos^{5,6}. Esta revisão propõe um guia prático que deve ser adaptado a cada paciente, sendo modificado de acordo com os resultados obtidos através de análise de monitorização objetiva e subjetiva da sedoanalgesia.

Tratamentos não-farmacológicos

Diversas intervenções não-farmacológicas podem melhorar a convivência de uma criança que é admitida a uma UTIP, diminuindo sua ansiedade, melhorando os ciclos de sono-vigília e diminuindo a necessidade de sedoanalgésicos⁷. A musicoterapia tem-se mostrado eficiente em diminuir a ansiedade e aumentar o grau de relaxamento de pacientes graves em qualquer faixa etária, inclusive nos prematuros⁸. Dentre

as outras intervenções efetivas, destacam-se o controle de ruídos na unidade, a intensidade da luz para manter a orientação dia e noite e o ciclo sono-vigília, a massagem e a comunicação, caso a idade e o estado do paciente assim o permitirem⁹.

Fármacos sedativos

A sedação faz-se necessária em muitas crianças internadas na UTIP, sobretudo nas que necessitam de suporte ventilatório. A sedação inibe os efeitos neuroendócrinos provocados pelo estresse (hipertensão arterial, taquicardia, taquipnéia e hiperglicemia), que aumenta o consumo de oxigênio e dificulta a sincronização com o aparelho de suporte ventilatório. Além disso, previne a ansiedade, que é responsável pela privação de sono e transtornos psicológicos posteriores. Ainda que se disponha de uma grande variedade de drogas com diferentes indicações, não existe um sedativo ideal aplicável a todas situações. A Tabela 1 resume as características fundamentais das drogas mais importantes^{6,10}. A seleção do fármaco depende de diversos fatores, como idade, patologia e disfunção/falência orgânica. Os mais utilizados são: midazolam, lorazepam e propofol, administrados de forma intravenosa contínua. O midazolam é o benzodiazepínico de eleição para a sedação contínua da criança gravemente enferma. Quando é administrado de forma rápida, pode diminuir a resistência vascular sistêmica e produzir hipotensão em pacientes hipovolêmicos. No entanto, sua infusão intravenosa contínua produz poucos efeitos hemodinâmicos. Para obter sedação, administra-se uma dose em bolo anterior ao início da infusão contínua. Com a infusão prolongada, ocorre tolerância, sendo necessário aumentar progressivamente a dose para alcançar o mesmo efeito sedativo. Nesta situação, deve-se associar outro sedativo (opióide, propofol ou outro). O emprego de doses altas pode levar à "síndrome de infusão do midazolam", que consiste em um retardo no despertar de horas ou dias depois de se interromper sua administração, prolongando-se o tempo de suporte ventilatório. Com o uso prolongado por vários dias, há necessidade de se realizar uma diminuição progressiva da infusão do midazolam, para não induzir ao surgimento de abstinência. O lorazepam tem efeito semelhante ao midazolam, mas com menos experiência na sua utilização em crianças criticamente enfermas¹¹. Tem-se utilizado por via enteral, para diminuir as necessidades de midazolam em infusão contínua e evitar uma síndrome de abstinência posterior.

A principal característica do propofol é sua rapidez de ação e o rápido desaparecimento de seus efeitos ao ser suspensa a infusão ("rápido despertar"). Isso pode ser particularmente útil nos pacientes que requeiram avaliação neurológica freqüente (trauma cranioencefálico ou estado de mal convulsivo, por exemplo). Possui ações vasodilatadoras e

pode levar à depressão da contratilidade cardíaca e efeito cronotrópico negativo, sobretudo nos pacientes com hipovolemia e/ou alteração da contratilidade miocárdica. Para pro-

cedimentos rápidos (endoscopia respiratória, por exemplo), temos utilizado uma dose de ataque de propofol de 1,5 mg/kg, com pequenos bolos de 0,5 mg/kg, de acordo com

Tabela 1 - Características dos sedativos mais frequentemente utilizados em crianças

Fármaco	Dose (mg/kg)	Início (minutos)	Indicação	Comentários
Midazolam	VO, IR: 0,5-0,75 IN, SL: 0,2-0,5 IV: 0,2 INF: 1-10 µg/kg/min	2-3	Processos curtos VM prolongada	Tolerância e abstinência Menor dose na insuficiência renal e hepática Hipotensão em bolos
Lorazepam	IV: Ataque: 0,02-0,06 INF: 0,02-0,1 mg/kg/h	5-20	VM prolongada Síndrome de abstinência	Experiência clínica limitada
Propofol	IV: Ataque: 2-3 INF: 1-4 mg/kg/h	1-2	Processos curtos VM de curta duração	Síndrome de infusão de propofol Hipertrigliceridemia
Cetamina	IM: 3-5 IV: Carga: 1-3 INF: 0,7-3 mg/kg/h	0,5-1	Processos curtos Intubação em asma aguda grave	Libera catecolaminas endógenas Não se recomenda em HIC
Etomidato	IV: 0,2-0,3	Imediato	Intubação com alteração hemodinâmica	Insuficiência supra-renal
Tiopental	IV: Carga: 3-5 INF: 1-5 mg/kg/h	Imediato	Intubação em HIC	Inotrópico negativo Vasodilatação
Dexmedetomidina	IV: Carga: 1 µg/kg INF: 0,2-0,75 µg/kg/h	2-5	Processos curtos VM de curta duração	Pouca experiência em crianças Sem depressão respiratória
Clonidina	VO, IV: 1-4 µg/kg/6-8 h INF: 0,1-0,2 µg/kg/h	5-20	VM prolongada Síndrome de abstinência	HA quando se retira bruscamente Sem depressão respiratória
Hidrato de cloral	VO, IR: 25-75 mg/kg	5-20	Processos curtos	Agitação e desinibição tardia
Clorpromazina	VO, IR: 0,5-1,5 a cada 6-8 h IV: 0,5 mg/kg		Agitação Delírio	Reações extrapiramidais

HA = hipertensão arterial; HIC = hipertensão intracraniana; IM = intramuscular; IN = intranasal; INF = infusão contínua; IR = intra-retal; IV = intravenoso; SL = sublingual; VM = ventilação mecânica; VO = via oral.

a necessidade. A dose máxima recomendada para crianças é de 4 mg/kg/hora¹². O uso de doses mais altas durante períodos prolongados associa-se à chamada "síndrome da infusão do propofol", que consiste em um quadro de choque cardiogênico (diminuição da contração miocárdica e transtornos da condução) junto com alterações metabólicas (acidose láctica, hipertrigliceridemia) e/ou rhabdomiólise com elevada mortalidade.

Existem numerosos trabalhos comparando ambos agentes farmacológicos¹³. O midazolam permite manter níveis adequados de sedação e amnésia a baixo custo, ainda que tenha utilização mais difícil, com maior tempo de necessidade de suporte ventilatório e com maior associação com síndrome de abstinência quando da sua retirada. O propofol atua mais rapidamente e permite uma retirada mais precoce do respirador, mas produz maior depressão vascular durante a indução, é mais caro e deve ser ministrado em uma via intravenosa independente. Em paciente pediátrico que necessite de sedação com infusão intravenosa, o midazolam continua sendo a droga de eleição. O propofol é de eleição para procedimentos curtos³ e, em nossa experiência, é um fármaco adequado e seguro se são utilizadas doses baixas como complemento naqueles pacientes em que não se consegue uma adequada sedação com midazolam^{5,14}.

O etomidato é um dos indutores anestésicos intravenosos que produz menos alterações hemodinâmicas. Durante algum tempo, foi considerado a droga de eleição para a intubação rápida e urgente em pacientes graves. Entretanto, recentemente sua utilização tem sido contra-indicada por provocar insuficiência supra-renal, mesmo quando utilizada em dose única para intubação¹⁵. Além disso, durante a indução anestésica pode produzir trismo, motivo pelo qual deve ser utilizado com bloqueador neuromuscular (BNM). Portanto, sua administração isolada, repetida ou em infusão contínua está contra-indicada em paciente séptico por levar à insuficiência supra-renal.

Outros fármacos sedativos são os barbitúricos (pentobarbital e tiopental). Entre as suas indicações, destacam-se o estado convulsivo refratário e o trauma cranioencefálico com hipertensão intracraniana grave. Atualmente, pouco se utiliza no paciente crítico, por produzir instabilidade hemodinâmica e acúmulo em tecidos periféricos com a infusão prolongada, o que atrasa o despertar do paciente. O fenobarbital também pode ser utilizado com fármaco sedativo complementar em pacientes em suporte ventilatório prolongado e com elevadas necessidades de sedação. O hidrato de cloral por via oral ou retal também pode ser utilizado como sedativo para intervenções rápidas, como o ecocardiograma, mas seu início de ação e duração de ação são bastante variáveis.

Fármacos analgésicos

As crianças que internam na UTIP apresentam dor causada pela patologia de base ou pelos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos a que são submetidas. Com certa frequência, os pacientes recebem tratamento analgésico insuficiente até mesmo para procedimentos dolorosos. Um estudo recente demonstrou que 44% das crianças recordavam as experiências dolorosas sofridas durante a estadia na UTIP. Como ocorre com a sedação, não existe um analgésico universal, e a seleção da medicação depende de múltiplos fatores. A Tabela 2 resume as características das medicações mais utilizadas.

Os derivados opiáceos e os antiinflamatórios não-hormonais são os analgésicos mais utilizados no paciente grave. Os opiáceos são os fármacos de eleição nos pacientes em ventilação mecânica¹⁶, sobretudo quando combinados com benzodiazepínicos, pois tem-se demonstrado um efeito sinérgico que permite uma diminuição das doses de ambos¹. Os morfínicos mais empregados são a morfina e o fentanil em infusão contínua, mas o remifentanil, o tramadol e a meperidina são empregados com frequência crescente^{17,18}.

A morfina tem uma baixa solubilidade, o que explica a demora em alcançar seu efeito máximo no sistema nervoso central (SNC) – 15 minutos – e sua duração maior – 3-6 horas. Seu metabolismo ocorre no fígado, dando origem a dois metabólitos ativos que se acumulam no caso de insuficiência renal. Quando administrada por via intravenosa, pode provocar hipotensão arterial ao produzir venodilatação e liberação de histamina. Geralmente, a meia-vida de eliminação é mais longa, e a eliminação é menor em recém-nascidos (RN), quando comparada a outras crianças e adultos. A diferença está especialmente presente em RN pré-termos. Não obstante, menos morfina de liga à proteína no RN leva a uma maior proporção de morfina, aumentando o risco para a depressão respiratória. A meia-vida de eliminação e a eliminação ao nível do adulto é atingida com 2 meses de idade¹⁹.

O fentanil é 60-100 vezes mais potente que a morfina. Possui maior lipossolubilidade, o que explica seu rápido efeito e sua curta duração, em razão de sua rápida distribuição. Quando administrado por tempo prolongado, ocorre uma rápida tolerância e acumula-se no tecido adiposo; por isso, apresenta maior meia-vida que a morfina. Não possui metabólitos ativos. Não libera histamina, proporcionando maior estabilidade hemodinâmica que a morfina. Um efeito adverso pouco frequente é a rigidez da parede torácica, que se relaciona com a dose, velocidade de administração e idade < 6 meses.

O remifentanil é um derivado do fentanil que apresenta potência comparável a este, com grande rapidez de início. Seu efeito máximo obtém-se em menos de 3 minutos e é de

curta duração (seu efeito desaparece em poucos minutos, sendo metabolizado por esterasas plasmáticas inespecíficas), independente da duração de sua infusão e da existência

de disfunção hepática e/ou renal. Este perfil facilita a extubação de forma mais precoce do que com outros opiáceos e permite seu emprego em doses altas, nas quais seus efeitos

Tabela 2 - Características dos analgésicos mais freqüentemente utilizados em crianças agudamente doentes

Fármaco	Dose (mg/kg)	Início (minutos)	Indicação	Comentários
Morfina	IV: 0,1-0,2 mg/kg/4-6 h INF: 10-40 µg/kg/h	20	Sedoanalgesia em VM Dor aguda ou crônica Edema pulmonar	Menor dose em insuficiência renal e hepática Libera histamina Náuseas e vômitos
Fentanil	IV: 1-3 µg/kg INF: 1-10 µg/kg/h	1-2	Técnicas dolorosas curtas Igual à morfina	Eliminação prolongada Melhor tolerância hemodinâmica Rigidez torácica com rápida administração
Remifentanil	IV: 1 µg/kg INF: analg: 0,5-6 µg/kg/h Sedação: 6-12 µg/kg/h	1	Sedoanalgesia em VM Pós-operatório imediato	Eliminação imediata Melhor tolerância hemodinâmica Rigidez torácica com rápida administração
Alfentanil	IV: 15-25 µg/kg em 60 min INF: 0,4-2 µg/kg/min	1-2	Técnicas dolorosas curtas	Caro Não se utiliza em insuficiência hepática
Metadona	IV: 0,1-0,2 mg/kg/4-6 h	45	Tratamento da síndrome de abstinência Dores crônicas	Náuseas e vômitos
Tramadol	IV: 1-2 mg/kg/4-6 h INF: 0,2-0,4 mg/kg/h	10	Dor aguda	Boa tolerância hemodinâmica Menor depressão respiratória
Paracetamol	IV: 10-15 mg/kg/6 h	30	Dor moderada Hipertermia	Ação central Hepatotoxicidade
Cetorolaco	VO: 2 mg/kg/dia cada 6-8 h IV, IM: 0,2-1 mg/kg/6 h	30	Dor moderado severo Antiinflamatório	Hemorragia digestiva Nefrotoxicidade
Metamizol	IV: 10-40 mg/kg/4-6 h INF: 4-6,6 mg/kg/h	15-30	Dor moderada severa Hipertermia	Efeito sinérgico com opiáceos Hipotensão se em infusão rápida

IM = intramuscular; INF = infusão contínua; IR = intra-retal; IV = intravenoso; VM: = ventilação mecânica; VO = via oral.

analgésicos se unem aos efeitos sedativos sem risco de acúmulo. Somente cerca de 30% dos pacientes podem necessitar de outro sedativo em doses baixas para conseguir os objetivos da sedoanalgesia. As desvantagens são o alto custo econômico, o rápido aparecimento de tolerância e a maior frequência de hipotensão arterial em comparação com o fentanil²⁰. Seu uso em infusão contínua tem sido cada vez mais frequente, inclusive em RN e lactentes²¹. Por causa de sua potência, estabilidade hemodinâmica e curta duração de ação em pequenas doses, o fentanil é um analgésico atrativo para procedimentos de dor de curta duração em crianças, especialmente na UTIP²².

A dor leve ou moderada pode ser tratada de maneira efetiva com analgésicos não opiáceos, como o acetaminofem (paracetamol), ou com os analgésicos antiinflamatórios não-hormonais (AINH). O acetaminofem tem um poder terapêutico muito bom, com poucas contra-indicações. Pode ser administrado em qualquer idade, inclusive em prematuros, e pode-se obter um poder sinérgico com outros AINH ou opiáceos pelo seu efeito analgésico em nível central^{23,24}.

Os AINH têm propriedades analgésicas e antiinflamatórias, ambas úteis no manejo da dor do pós-operatório ou crônica²⁵ ou dor leve para moderada. Os mais utilizados são o cetorolaco, cetoprofeno e o diclofenaco. A vantagem é que não causam depressão respiratória ou sedação. O mecanismo de ação dá-se através da inibição da ciclooxigenase (COX), enzima responsável por metabolizar o ácido aracdônico^{26,27}. Nos últimos anos, tem sido utilizada cada vez mais junto com os opiáceos no pós-operatório, ao produzir um efeito analgésico sinérgico com o qual se consegue um melhor controle da dor, além de apresentar menos efeitos secundários e menor dose de ambos²⁸.

Ibuprofeno e naproxeno são os AINH mais comumente empregados em pediatria²⁷. Não são indicados nas fases iniciais do choque séptico, dado os efeitos secundários sobre a mucosa gástrica, função renal e plaquetas. O metamizol é um dos fármacos analgésicos não opiáceos mais utilizados em países da Europa, América do Sul e África e pode se empregar na dor moderada ou grave, associados com opiáceos para potencializar a ação analgésica e retardar a tolerância. Pode produzir hipotensão por vasodilatação se for administrado em infusão intravenosa rápida. O risco de agranulocitose e aplasia medular é muito baixo. Em alguns serviços, são empregados com frequência em infusão contínua no pós-operatório imediato, inclusive de cirurgia cardíaca, com excelentes resultados.

O tramadol é um opióide atípico estruturalmente relacionado à codeína. Seu duplo mecanismo de ação envolve tanto a inibição central de norepinefrina como uma recuperação de serotonina e uma fraca atuação por agonismo no receptor

teta, devido a um metabólito ativo. O tramadol é de 10-15 vezes menos potente que a morfina. É conhecido por ter menos efeitos colaterais do que os outros opióides. O uso de tramadol deve ser evitado em pacientes que apresentem convulsões ou trauma cranioencefálico ou que recebam drogas que baixem o limiar convulsivo. Em geral, tramadol é um analgésico seguro e eficaz para dores de leve a moderada em crianças²⁹.

Fármacos analgésicos e sedativos

Cetamina

É um derivado da fenilciclidina que produz anestesia dissociativa. Possui efeitos analgésicos, inclusive com doses menores que a dose sedativa. É um potente analgésico em doses subanestésicas e regularmente usado em procedimentos dolorosos em crianças na sala de emergência (redução de fraturas, curativos de queimaduras, por exemplo) e na UTIP³⁰. Sua meia-vida é de 2-3 horas, que pode se prolongar quando administrado em infusão contínua ou em situações de insuficiência hepática. Diferente dos demais sedativos, produz uma ativação do sistema simpático (libera noradrenalina endógena), com aumento da frequência cardíaca, da resistência vascular e produzindo broncodilatação. Ainda que apresente um efeito inotrópico negativo, a estimulação simpática contrapõe-se a esse efeito, exceto nos casos de choque cardiogênico refratário a catecolaminas. As via intramuscular e endovenosa diferem apenas no tempo de início de ação (1-2 minutos para 5-10 minutos). As doses intravenosas proporcionam ao redor de 10 minutos de sedoanalgesia para cada mg/kg administrado, ou seja, 1 mg/kg de cetamina endovenosa produzirá analgesia e sedação por 10 minutos, ao passo que 2 mg/kg produzirá ao redor de 20 minutos. Entretanto, o efeito residual pode durar de 2-3 horas. Uma dose de 1-2 mg/kg intravenosa é geralmente bem tolerada para a maioria dos procedimentos mais dolorosos, como a redução de fraturas.

A cetamina em infusão contínua combinada com benzodiazepínicos pode ser utilizada em pacientes graves hemodinamicamente instáveis, levando a uma boa sedoanalgesia e com redução da dose de catecolaminas. A maior utilidade da cetamina é para sedoanalgesia em procedimentos invasivos, geralmente utilizada junto com midazolam e como indutor anestésico para a intubação urgente no estado de mal asmático³¹.

Alfa-2-agonistas adrenérgicos

A clonidina e a dexmedetomidina possuem efeito sedativo e analgésico por atuação nos receptores alfa-2³². A clonidina tem mínima ação depressora respiratória. Existem alguns relatos contraditórios na literatura no que diz respeito aos efeitos da dexmedetomidina na função ventilatória com

alguns estudos (tanto humano quanto animal), sugerindo um grau leve de depressão respiratória, diminuição da ventilação minuto e diminuição da resposta para o CO₂, enquanto que outros relatos não demonstraram tal efeito³³.

A clonidina tem sido utilizada como pré-medicação pré-cirúrgica, no bloqueio periférico, como analgésico em perfusão intratecal e para o controle da tolerância e da síndrome de deprivação a outros sedativos^{34,35}. Em várias UTIP, utiliza-se por via oral na prevenção e tratamento da síndrome de deprivação de outros sedativos. A dexmedetomidina administrada em infusão intravenosa tem efeitos sedativos e analgésicos, diminuindo a necessidade de opiáceos. Pode ser de grande utilidade no pós-operatório imediato, facilitando a extubação precoce³⁶. É um receptor alfa-2-agonista que age centralmente, com afinidade por um receptor que é oito vezes maior que a clonidina. Inicialmente estudado como sendo em sedativo para adultos que recebiam ventilação mecânica, agora existe o conhecimento do uso de dexmedetomidina em crianças. Embora a dexmedetomidina esteja sendo estudada primariamente por seu efeito sedativo, ela aparentemente tem efeitos analgésicos adequados a casos onde se faziam necessários os opióides, levando a uma menor utilização dos opióides³³.

Monitorização da sedoanalgesia

A monitorização do grau de sedação é fundamental para evitar a subsedação, que produz sofrimento ao paciente, e a supersedação, que retarda a extubação.

As escalas clínicas são os instrumentos mais utilizados para a monitorização do grau de sedação. Estas escalas possuem suas limitações, já que são subjetivas, sua avaliação é intermitente, às vezes interrompem o descanso do paciente e, em certas ocasiões, valorizam a resposta à dor mais que ao grau de sedação. Além disso, sua utilidade é muito limitada nos graus profundos de sedação e em pacientes com relaxamento muscular. As duas escalas mais utilizadas em pediatria são as de Ramsay modificada e a de Comfort. A escala de Ramsay é simples e rápida de aplicar, mas não tem sido validada em crianças, nem é útil em pacientes relaxados. Além disso, utiliza estímulos auditivos e dolorosos para avaliar a resposta, o que aumenta a subjetividade em sua avaliação. A escala de Comfort foi desenhada para crianças em ventilação mecânica e não requer aplicação de nenhum estímulo para realizar a avaliação. Entretanto, é mais demorada e complicada para aplicar, analisa parâmetros subjetivos e objetivos, inclui variáveis como a frequência cardíaca e a tensão arterial, que se alteram no paciente grave por muitos outros fatores, além de não ter sido validada em crianças com relaxamento muscular. Um trabalho recente descreveu uma escala de Comfort simplificada de igual validade que a escala original, na qual foram eliminadas as variáveis fisiológicas³⁷.

Nos últimos anos, tem-se desenvolvido vários métodos que permitem valorizar de forma objetiva o nível de consciência mediante a análise das características do eletroencefalograma, como o índice bioespectral (BIS), os potenciais audioevocados de latência média e a análise do espectro do eletroencefalograma (EEG)³⁸⁻⁴⁰. Esses instrumentos têm sido desenvolvidos e validados para valorizar a profundidade da anestesia em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas; entretanto, existem poucos estudos analisando sua utilidade no paciente grave. O BIS é o mais utilizado, já que avalia de forma contínua as mudanças do EEG e oferece uma medida numérica do grau de sedação, desde 0 (silêncio elétrico) até 100 (acordado). O BIS propõe um grande avanço na monitorização contínua em pacientes que necessitam sedação profunda e bloqueio neuromuscular.

A avaliação da dor na UTIP é muito mais difícil, sobretudo em pacientes com sedação submetidos a ventilação mecânica. Em muitas ocasiões, não é possível distinguir entre dor e ansiedade, e ambas devem ser tratadas simultaneamente. Além disso, a expressão da dor nos RN e lactentes é indiferenciada. Para as avaliações de dor, devem-se utilizar diferentes escalas em cada etapa da infância. Na etapa pré-verbal (RN a 3 anos), as escalas utilizam principalmente a expressão facial e a resposta motora e fisiológica, como o choro. Deve-se levar em conta a opinião dos pais para discriminar entre as alterações provocadas pela dor e aquelas que não sejam⁴¹. Na etapa verbal (3-8 anos), pode-se tentar a auto-informação usando fotografias e desenhos de faces. A partir dos 8 anos, pode-se utilizar a escala verbal, a escala numérica, as escalas gráficas e a escala analógica visual⁴².

Bloqueadores neuromusculares

Em certas situações, além de fármacos sedativos e analgésicos, faz-se necessário o uso de BNM. Eles se dividem em bloqueadores despolarizantes e não despolarizantes. Os mais empregados estão apresentados na Tabela 3.

A succinilcolina continua sendo o relaxante muscular mais utilizado na intubação de urgência, em função de sua rapidez de ação, sendo o rocurônio a alternativa mais eficaz e com menos efeitos secundários.

Os relaxantes musculares também são úteis em alguns pacientes nos quais a sedoanalgesia não é suficiente para permitir a adaptação à ventilação mecânica. Eles aumentam a complacência do sistema respiratório, diminuindo a pressão necessária para ventilar e reduzir o consumo de oxigênio. Tem-se sugerido que seu uso precoce em pacientes ventilados com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) pode evitar a progressão da inflamação e da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.

O vecurônio é o relaxante muscular mais utilizado em pacientes graves⁴³, já que não produz alterações hemodinâmicas nem libera histamina. Possui uma vida média intermediária, liga-se pouco com as proteínas, tem um alto volume de distribuição e metaboliza-se no fígado em metabólitos ativos que são eliminados pelos rins, o que justifica que seus efeitos se prolonguem em pacientes com disfunção renal e/ou hepática.

Todos os pacientes com relaxantes musculares devem estar previamente sedados para evitar a ansiedade da imobilização involuntária no paciente consciente. Os BNM devem ser ministrados com a menor dose efetiva e pelo menor

tempo possível. Seu maior risco é o bloqueio neuromuscular residual e o acúmulo devido à administração prolongada, que pode levar à debilidade muscular e neuromiopia, sendo mais freqüente quando associada ao uso de corticosteróides em pacientes com sepse, insuficiência renal ou hepática.

A monitorização do bloqueio neuromuscular a um nível mínimo de profundidade indispensável pode diminuir a incidência de complicações. O método mais utilizado para avaliar a profundidade do bloqueio neuromuscular é o *train of four* (TOF). Consiste em aplicar, através de um neuroestimulador, quatro estímulos elétricos supramáximos consecutivos sobre um nervo periférico⁴⁴. Em condições normais, este estímulo

Tabela 3 - Características dos bloqueadores musculares mais freqüentemente utilizados em crianças

Fármaco	Ação	Dose (mg/kg)	Início (minutos)	Duração (minutos)	Vantagens	Comentários
Succinilcolina	Despolarizante	1-2 Não se usa em INF	Imediato	3-5	Curta duração (intubação)	Hiperpotassemia Fasciculações
Vecurônio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,08-0,2 INF: 0,08-0,2 mg/k/h	2-4	20	Sem efeitos cardiovasculares	Debilidade muscular
Pancurônio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,1 INF: 0,1 mg/k/h	2-4	30-45	Maior duração	Taquicardia, HA Aumento de PIC
Atracúrio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,3-0,6 INF: 0,3-0,6 mg/k/h	2-3	25-30	Não metabolizado no fígado e rim	Broncoespasmo Bradycardia
Rocurônio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,6-1,2 INF: 5-15 µg/k/min	1-2	30-40	Sem alterações cardiovasculares	Taquicardia com doses altas
Mivacúrio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,1-0,2 INF: 10-14 µg/k/min	2-4	12-18	Curta duração	Broncoespasmo Tosse
Cisatracúrio	Não despolarizante	Bolo inicial: 0,15 INF: 1,5 µg/k/min	3-4	30	Não metabolizado em fígado e rim	Sem efeitos cardiovasculares

HA = hipertensão arterial; INF = infusão contínua; PIC = pressão intracraniana.

produz quatro contrações iguais na zona muscular do nervo estimulado. Na presença de BNM e segundo o grau de bloqueio produzido, diminui o número de respostas. Em geral, considera-se que o bloqueio neuromuscular é adequado se existirem duas a três contrações em resposta aos quatro estímulos.

Síndrome de abstinência

A síndrome de abstinência origina-se da interrupção brusca dos sedativos e analgésicos em pacientes que apresentam tolerância física através da administração prolongada destes fármacos. Os sinais e sintomas são muito variáveis em apresentação e gravidade, dependendo do fár-

Tabela 4 - Protocolo de sedoanalgesia (UTIP Gregorio Marañón, Espanha)

Intubação

Atropina: 0,01-0,02 mg/kg (dose mínima 0,1 mg)

Sedação: etomidato: 0,2-0,3 mg/kg*, midazolam 0,3-0,5 mg/kg ou propofol 2-3 mg/kg, exceção em:

TCE com aumento da PIC: tiopental 3-5 mg/kg

Asma aguda grave: cetamina 2 mg/kg

Relaxantes musculares

Succinilcolina: 1-2 mg/kg

Rocurônio (0,6-1,2 mg/kg) ou vecurônio (0,1 mg/kg) nas deficiências de colinesterase, hipercalemia e hipertensão intracraniana

Técnicas invasivas em pacientes com respiração espontânea

Cetamina IV (bolos 1-2 mg/kg) + midazolam IV (bolos 0,1-0,3 mg/kg)

Fentanil IV (bolos 1-2 µg/kg) + propofol (bolos 1-2 mg/kg e mantendo a 0,5-5 mg/kg/h)

Pós-operatório extubado ou com extubação prevista nas próximas horas (inclusive cirurgia cardíaca)

Fentanil (0,5-2 µg/kg/h) + metamizol (6 mg/kg/h) em infusão contínua

Associar paracetamol 15 mg/kg/6 h se persistir a dor ou ao retirar o fentanil

Remifentanil (3-12 µg/kg/h) ou dexmedetomidina (0,2-0,75 µg/kg/h)

Pós-operatório com extubação prevista nas primeiras 24 horas

Midazolam (2 µg/kg/min) + fentanil (2 µg/kg/h) em infusão contínua

Propofol (1-4 mg/kg/h) + fentanil (1-3 µg/kg/h) em pacientes com necessidades frequentes de reavaliação neurológica

Sedoanalgesia com ventilação mecânica de duração maior de 24 horas

Midazolam (2-10 µg/kg/min) + fentanil (1-10 µg/kg/h) de acordo com as necessidades

Associar propofol (1-4 mg/kg/h) se aumentar a necessidade de sedação

Se forem necessários bolos: midazolam 0,1-0,2 mg/kg; fentanil 2 µg/kg; propofol 1 mg/kg

Associar metadona (0-1-0,2 mg/kg/6 h), clorazepam (0,5-2 mg/kg/dose) e clonidina (1-4 µg/6-8 h) VO se tiver mais de 7 dias de sedação

Relaxamento muscular em pacientes com ventilação mecânica

Vecurônio (0,1-0,2 mg/kg/h). Bolos de 0,1 mg/kg se necessário

Situações especiais

Tiopental ou pentobarbital (1-5 mg/kg/h) em hipertensão intracraniana e estado de mal convulsivo

Cetamina (0,5-2 mg/kg/h) em asma aguda grave

IV = intravenoso; PIC = pressão intracraniana; TCE = trauma cranioencefálico; VO = via oral.

* Nota do editor (JPP): em razão de recente recomendação para evitar o etomidato⁴⁹, por induzir a insuficiência supra-renal, a sedação na intubação pode ser obtida com fentanil (5-10 µg/kg) associado a midazolam (0,3-0,5 mg/kg) ou propofol (2-2,5 mg/kg) associado a fentanil (5 µg/kg) ou ainda cetamina (2-4 mg/kg) associada a midazolam (0,2-0,5 mg/kg).

maco e da situação do paciente. Entre eles, destacam-se a ativação do SNC (irritabilidade, reflexos exaltados, tremores, clônus, hipertonicidade, delírios e convulsões), as alterações gastrointestinais (intolerância digestiva, náuseas, vômitos e diarreia) e ativação do sistema nervoso simpático (taquicardia, hipertensão e taquipnéia). Para valorizar o seu aparecimento ou intensidade, pode-se empregar a escala de Finnegan⁴⁵.

Tem-se descrito essa síndrome com a administração da maior parte de sedoanalgésicos, como os opiáceos, benzodiazepínicos, barbitúricos e propofol. Com a administração de fentanil em uma dose total maior que 1,5 mg/kg ou com uma duração maior do que 5 dias, aparece a síndrome da abstinência em 50% dos casos, sendo de 100% com uma dose total maior do que 2,5 mg/kg ou com uma duração superior a 9 dias. Com o midazolam, aumenta a incidência de forma significativa com dose total maior que 60 mg/kg, e com o pentobarbital com dose total maior que 25 mg/kg⁴⁶.

Diferentes métodos são utilizados para evitar o aparecimento da síndrome de abstinência, como a redução gradual da dose⁴⁶, a administração de metadona⁴⁷, o emprego de fentanil e midazolam subcutâneos e não utilizar a sedação intravenosa contínua. Recentemente, tem-se proposto, em adultos, a interrupção completa durante um período de tempo a cada dia de infusão contínua de sedoanalgésicos. Essa medida conseguiu, em alguns estudos, diminuir o tempo de ventilação mecânica e a internação em UTI⁴⁸. Sem dúvida, esta medida pode acarretar um maior risco de deprivação aguda, dor e agitação e, por isso, é pouco utilizada em pacientes pediátricos. Em seu lugar, tem-se recomendado a diminuição diária, durante algumas horas, do nível de sedação sem chegar a retirar os sedoanalgésicos e utilizar os novos métodos objetivos para monitorar o nível de consciência. O método mais utilizado é a substituição progressiva dos fármacos intravenosos em perfusão contínua por fármacos de duração mais prolongada por via enteral. Os mais empregados são a metadona e morfina enterais no grupo dos opiáceos, o lorazepam e o clordiazepato no grupo dos benzodiazepínicos e os alfa-2-agonistas, como a clonidina. Em nossa UTIP, para evitar a síndrome de abstinência com perfusão contínua de fentanil e midazolam durante mais de 7 dias, iniciamos sua retirada progressiva e substituímos por metadona e clorazepato dipotássico via enteral a cada 6-8 horas. Se ocorrerem sinais de abstinência ou não for possível diminuir a dose de sedativos intravenosos, administramos clonidina enteral.

Protocolos na prática médica

A introdução de guias clínicos para o manejo da sedoanalgesia nas UTI está associada com o melhor controle sedoa-

nalgésico, com uma redução da duração da ventilação mecânica e dos dias de internação, assim como redução dos gastos com sedoanalgésicos.

A administração contínua de fármacos analgésicos e sedativos teoricamente é a forma mais adequada. Além disso, requer menor carga assistencial e impede o aparecimento de fases de infra-sedação. Sem dúvida, a utilização rígida de protocolos de sedação em perfusão contínua pode provocar maior tempo de ventilação mecânica, maior permanência na UTI e no hospital e maior número de reintubações. Portanto, é importante que cada unidade utilize um protocolo de sedação e que o mesmo se adapte a cada paciente, em cada momento, de acordo com o monitoramento de seu estado de sedação. O protocolo deve estabelecer claramente a pauta de administração inicial, aumento e diminuição dos sedativos, as indicações para doses em bolos adicionais e a forma de retirada da sedação. Na Tabela 4, está resumido o protocolo de sedoanalgesia na UTIP de Gregório Maragnón.

Referências

1. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. [Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination](#). *Crit Care Med*. 2006;34:1395-401.
2. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. [The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation](#). *Chest*. 1998;114:541-8.
3. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. [Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children](#). *Intensive Care Med*. 2006;32:1125-36.
4. Tobias JD. [Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit](#). *Pediatr Ann*. 2005;34:636-45.
5. Soliman HM, Melot C, Vincent JL. [Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey](#). *Br J Anaesth*. 2001;87:186-92.
6. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. [Sedation in the intensive care unit: a systematic review](#). *JAMA*. 2000;283:1451-9.
7. Richards K, Nagel C, Markie M, Elwell J, Barone C. [Use of complementary and alternative therapies to promote sleep in critically ill patients](#). *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2003;15:329-40.
8. Evans D. [The effectiveness of music as an intervention for hospital patients: a systematic review](#). *J Adv Nurs*. 2002;37:8-18.
9. Al-Samsam RH, Cullen P. [Sleep and adverse environmental factors in sedated mechanically ventilated pediatric intensive care patients](#). *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:562-7.
10. 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 Suppl):S554-61.

11. Twite MD, Rashid A, Zuk J, Friesen RH. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: survey of fellowship training programs. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:521-32.
12. Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics.* 2002;110:1177-81.
13. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30:119-41.
14. Lago PM, Piva JP, Garcia PC, Sfoggia A, Knight G, Ramelet AS, et al. Analgesia and sedation in emergency situations and in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79 Suppl 2:S223-30.
15. Jackson WL Jr. Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock?: a critical appraisal. *Chest.* 2005;127:1031-8.
16. Liu LL, Gropper MA. Postoperative analgesia and sedation in the adult intensive care unit. *Drugs.* 2003;63:755-67.
17. Gurbet A, Goren S, Sahin S, Uckunkaya N, Korfali G. Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:755-8.
18. Oztekin DS, Oztekin I, Issever H, Goksel O, Cinar B, Canik S. Postoperative effects of opioid analgesics administered via continuous perfusion and patient controlled analgesia after open heart surgery. *Yakugaku Zasshi.* 2006;126:499-504.
19. Kart T, Christup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants, and children based on a literatura review: Part 1 Pharmacokinetics. *Paediatr Anaesth.* 1997;7:5-11.
20. Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, Fleisher LA. A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth.* 2002;14:494-9.
21. Welzing L, Roth B. Experience with remifentanyl in neonates and infants. *Drugs.* 2006;66:1339-50.
22. Yaster M, Kost-Beyerly S, Maxwell LG. Opioids agonists and antagonists. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M, editors. *Pain in infants, children, and adolescents.* 2nd ed. Baltimore: Lippincott; 2003. p. 181-224.
23. Hiller A, Meretoja OA, Korpela R, Piiparinen S, Taivainen T. The analgesic efficacy of acetaminophen, ketoprofen, or their combination for pediatric surgical patients having soft tissue or orthopedic procedures. *Anesth Analg.* 2006;102:1365-71.
24. Romundstad L, Stubhaug A, Niemi G, Rosseland LA, Breivik H. Adding propacetamol to ketorolac increases the tolerance to painful pressure. *Eur J Pain.* 2006;10:177-83.
25. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2005;101(5 Suppl):S5-22.
26. Rose JB. Pediatric analgesic pharmacology. In: Litmann RS, editor. *Pediatric anesthesia : the requisits in anesthesiology.* Philadelphia: Mosby; 2004. p. 196-205.
27. Maunukesla EL, Olkhola KT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric pain management. In : Schechter NL, Berde CB, Yaster N, editors. *Pain in infants, children, and adolescents.* 2nd ed. Baltimore: Lippincott; 2003. p. 171-80.
28. 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.
29. Finkel JC, Rose JB, Schmitz ML. An evaluation of efficacy and tolerability of oral tramadol hydrochloride tablets for the treatment of post-surgical pain in children. *Anesth Analg.* 2002;1994:1469-73.
30. Parker RI, Mahan RA, Giugliano D. Efficacy and safety off intravenous Midazolam and Ketamine as sedation for therapeutic and diagnostic procedures in children. *Pediatrics.* 1997;99:427-31.
31. Petrillo TM, Fortenberry JD, Linzer JF, Simon HK. Emergency department use of ketamine in pediatric status asthmaticus. *J Asthma.* 2001;38:657-64.
32. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidina infusions. *Anesth Analg.* 2000;90:699-705.
33. Tobias JD. Dexmedetomidina: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:1-17.
34. Bergendahl H, Lonnqvist PA, Eksborg S. Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:135-43.
35. Ambrose C, Sale S, Howells R, Bevan C, Jenkins I, Murphy P, et al. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. *Br J Anaesth.* 2000;84:794-6.
36. Chrysostomou C, Di Filippo S, Manrique AM, Schmitt CG, Orr RA, Casta A, et al. Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:126-31.
37. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:58-63.
38. 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;102:383-8.
39. Mencia S, López-Herce J, Lamas A, Borrego R, Sancho L, Carrillo A. Use of the Bispectral Index in monitoring critically-ill children. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:96-9.
40. Lamas A, López-Herce J, Sancho L, Mencia S, Borrego R, Carrillo A. Middle latency auditory evoked potentials in critical care children: preliminary study. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:354-9.
41. Breau LM, Finley GA, McGrath PJ, Camfield CS. Validation of the Non-communicating Children's Pain Checklist-Postoperative Version. *Anesthesiology.* 2002;96:528-35.
42. Valdivielso Serna A, Martín Barba C, Pérez Hernández A. Analgesia, sedación y relajación. In: López-Herce J, Calvo-Rey C, Lorente-Acosta MJ, Baltodano-Agüero A, editores. *Manual de cuidados intensivos pediátricos.* Madrid: Publimed; 2004. p: 529-48.
43. Martin LD, Bratton SL, Quint P, Mayock DE. Prospective documentation of sedative, analgesic, and neuromuscular blocking agent use in infants and children in the intensive care unit: a multicenter perspective. *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2:205-10.
44. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, Erstad B, Gray AW Jr., Tescher AN, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med.* 2002;30:142-56.

45. Tobías 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.
46. Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med.* 1999;27:196-9.
47. Williams PI, Sarginson RE, Ratcliffe JM. Use of methadone in the morphine-tolerant burned paediatric patient. *Br J Anaesth.* 1998;80:92-5.
48. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1471-7.
49. Annane D. ICU physicians should abandon the use of etomidate! *Intensive Care Med.* 2005;31:3225-6.

Correspondência:

Jesús López-Herce Cid
Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos
Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid
Dr. Castelo, 47
28009 – Madrid, Espanha
Fax: 91 5868018
E-mail: pielvi@ya.com