



Síndrome de abstinência a sedativos e analgésicos na UTI pediátrica

Tassiana Bonifácio de Oliveira^{1*}, Paula Yuri Sugishita Kanikadan²

¹Programa “Emergências e Intensivismo em Neonatologia e Pediatria” da Universidade Santo Amaro - UNISA, São Paulo/SP, Brasil.

²Medicina da Universidade Santo Amaro - UNISA, São Paulo/SP, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO

Este estudo tem o objetivo de identificar a prevalência da síndrome de abstinência em crianças após o uso de sedativos e analgésicos, os fatores associados e o papel do farmacêutico clínico.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo de caráter observacional, transversal, retrospectivo, descritivo, com abordagem quantitativa, através de amostra de conveniência e análise secundária dos dados. Por meio de consulta em prontuários eletrônicos de crianças admitidas na unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital de ensino na zona sul de São Paulo, entre os meses de abril de 2022 e abril de 2023, que necessitaram de terapia sedativa e analgésica, internados por período maior que 24 horas.

RESULTADOS

A síndrome de abstinência ocorreu em 65% dos pacientes internados, a maior parte presente na faixa etária entre 0 e 12 meses (69,23%), que fizeram uso do analgésico opioide fentanil (65,38%), e a associação de midazolam, cetamina e dexmedetomidina (42,31%) como medicamentos para sedação. Todos os pacientes utilizaram metadona e lorazepam para desmame (57,69%). Observou-se que os pacientes com diagnóstico de síndrome de abstinência foram os que utilizaram sedativos e analgésicos por maior período (média de 13 dias) e permaneceu maior número de dias na UTIP, média de 18,3 dias.

CONCLUSÃO

Fazem-se necessárias discussões de estratégias de monitoramento e prevenção, reavaliação constante da farmacoterapia empregada para sedação e analgesia, e participação mais ativa do farmacêutico clínico para gerenciamento adequado do uso destes medicamentos.

DESCRITORES

Síndrome de abstinência, Unidade de terapia intensiva pediátrica, Sedativos, Analgésicos, Farmacêutico clínico

Autor correspondente:

Tassiana Bonifácio de Oliveira.

Programa de Residência Multidisciplinar da Universidade Santo Amaro - UNISA/Campus Metrô Adolfo Pinheiro - Rua Isabel Schmidt, 349 - CEP: 04743-030 - Santo Amaro - São Paulo - SP.

E-mail: tassioliver30@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-5492-576X>.

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

INTRODUÇÃO

Medicamentos sedativos e analgésicos opioides são necessários durante o cuidado de pacientes internados na unidade de internação pediátrica (UTIP), devido aos procedimentos invasivos e dolorosos inerentes ao estado de gravidade do paciente visando minimizar o desconforto, estresse, ansiedade e agitação¹⁻³.

A combinação de fármacos de diferentes classes farmacêuticas justifica-se pelo efeito sinérgico que permite reduzir as doses de ambos e, dessa forma, diminuição dos prejuízos próprios da sedoanalgesia excessiva⁴.

Apesar de essenciais, efeitos indesejáveis decorrentes do uso contínuo desses fármacos podem ser observados em consequência dos efeitos cumulativos que possuem. O uso excessivo de agentes analgésicos e sedativos, além de levar ao aumento da duração da ventilação mecânica em dias, e a permanência prolongada na unidade de terapia intensiva, pode levar o paciente a desenvolver a síndrome de abstinência (SA)⁵.

A SA consiste no conjunto de sinais e/ou sintomas que se manifestam quando a administração de um agente sedativo e/ou analgésico opioide é descontinuado ou reduzido abruptamente em pacientes que apresentam tolerância física após exposição prolongada ou em altas doses. As manifestações são variáveis, sendo as mais comuns: taquipneia, náuseas, vômitos, diarreia, sudorese, taquicardia, midríase, tremores, reflexos exaltados, hipertonicidade⁶.

A importância do desmame desses medicamentos em vez da interrupção abrupta está bem definido. Porém, mesmo em estudos com protocolos de desmame estabelecidos, os casos relatados de SA variam entre 5 e 87% das crianças internadas⁷.

A Federação Mundial de Sociedades de Cuidados Intensivos e Críticos Pediátricos publicou em 2022 diretrizes recomendando que pacientes submetidos a sedativos e analgésicos devem ser constantemente monitorados e avaliados quanto a escala de dor, agitação e abstinência, e sugerem estratégias para minimizar a exposição à sedação sempre que possível⁵.

Os serviços de saúde devem fornecer ferramentas para avaliar com precisão os sintomas de abstinência em seus pacientes, e os profissionais envolvidos no cuidado, precisam entender completamente o manejo da sedoanalgesia, tolerância e desmame⁸.

Sendo a equipe multiprofissional essencial para o manejo da sedoanalgesia, o farmacêutico clínico de unidade de cuidados críticos tem papel-chave na otimização da terapia medicamentosa, identificação de eventos adversos relacionados a medicamentos, monitoramento diário de pacientes em risco e interação com a equipe multidisciplinar sobre possíveis problemas envolvendo medicamentos^{9,10}.

O presente artigo tem como objetivo identificar a prevalência dos casos de síndrome de abstinência, bem como descrever os fatores que possam contribuir para o desenvolvimento desta síndrome em crianças submetidas à sedoanalgesia, internadas na unidade de terapia intensiva pediátrica, além de identificar o papel do farmacêutico clínico neste contexto.

MÉTODOS

O presente estudo tem caráter transversal, retrospectivo, descritivo, utilizando amostra de conveniência, através de análise de prontuários de crianças internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de um hospital geral de ensino da zona sul de São Paulo - SP. Para isto, foram selecionados 40 prontuários de crianças admitidas na UTIP no período de abril de 2022 a abril de 2023, com idade entre 1 (um) dia a 12 (doze) anos, em uso de medicamentos sedativos e analgésicos, por tempo maior que 24 horas, se necessitaram de entubação orotraqueal, medicamentos utilizados para sedação e analgesia, tempo de tratamento, e o uso medicamentos para

tratamento ou prevenção da síndrome de abstinência. Complementar a isso, analisou-se registro do farmacêutico clínico presente nos prontuários eletrônicos indicando a necessidade de alguma intervenção de sua parte após a análise das prescrições dos medicamentos sedoanalgésicos, como: necessidade de ajuste de dose, monitoramento do tempo de tratamento, adequação dos medicamentos para desmame, etc.

Após a coleta, os dados foram organizados em planilha do Microsoft Excel®. Foi analisado quais medicamentos para sedação foram utilizados, se realizado uso combinado entre eles, bem como os medicamentos utilizados para analgesia. O tempo de início e término do tratamento também foi considerado, além de utilização de medicamentos para desmame. Observou-se qual escala para análise da sedação e abstinência foi descrita pelo profissional responsável e por fim se foi diagnosticado com síndrome de abstinência. A data de admissão na UTIP e a data da alta foram os fatores considerados para o cálculo do tempo de permanência na UTIP.

Essa pesquisa seguiu as normas referentes às Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016 e obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Santo Amaro nº 356/2023 e do Hospital Geral do Grajaú nº 6.576.159.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso de medicamentos sedativos e analgésicos por infusão contínua possui a vantagem de titulação das doses, ou seja, facilidade de ajustar conforme a necessidade observada, proporcionando conforto físico e psicológico aos pacientes. Por outro lado, aumentam o risco de uma sedação excessiva que pode comprometer a eficácia da terapia, prolongando o tempo de recuperação, causar tolerância e possivelmente promover o desenvolvimento da síndrome de abstinência^{11,12}.

Neste estudo foi incluído um total de 40 pacientes. Conforme visualizado na Tabela 1, as admissões caracterizaram-se pela maior frequência do sexo masculino, que representa 62,50%. Até onde pesquisamos a maior parte dos pacientes de nossa amostra se enquadrava na faixa etária de 0 a 12 meses de idade, o que corresponde a 75%. E o montante de 52,5% nasceu a termo, ou seja, nascimento entre 37 e 42 semanas. Distúrbios respiratórios foram o diagnóstico admissional mais observado (95%). Todos os pacientes analisados necessitaram de entubação orotraqueal (IOT).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes participantes do estudo. (n = 40).

Informações de admissão	n	%
Sexo		
Masculino	25	62,5
Feminino	15	37,5
Idade		
0 a 12 meses	28	75
> 1 a 5 anos	11	22,5
> 5 anos	1	2,5
Nascimento		
Pré-termo	11	27,5
A termo	21	52,5
S/D*	8	20
Motivo da admissão na UTIP		
Distúrbios Respiratórios	38	95
Outros	2	5
IOT*		
Sim	40	100

*IOT: entubação orotraqueal; *S/D: sem dados.
n: frequência absoluta, %: frequência relativa.
Fonte: O autor.

O principal resultado do presente estudo é uma prevalência de síndrome de abstinência de 65%. Todavia 30% destes pacientes receberam o diagnóstico somente após a alta da UTI e admissão na enfermaria. A maior concentração está presente na faixa etária entre 0 e 12 meses (69,23%).

Analgésicos

Os pacientes com diagnóstico de síndrome de abstinência fizeram uso exclusivamente do opióide fentanil, representando 65,38% de nossa amostra, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Medicamentos de escolha para analgesia, pacientes com SA.

Analgesicos	n	%
Opioides		
Fentanil	17	65,38
Fentanil e morfina	4	15,38
Outros		
Dipirona	5	19,24

n: frequência absoluta, %: frequência relativa.
Fonte: O autor.

Sedativos

As drogas de escolha para a sedação, conforme descrito na Tabela 3, foram a associação dos medicamentos: midazolam, dexmedetomidina e cetamina, o que equivale a 42,31%.

Tabela 3. Medicamentos de escolha para sedação, casos com diagnóstico de SA.

Sedativos utilizados em combinação	n	%
Midazolam, dexmedetomidina e cetamina	11	42,31
Midazolam, dexmedetomidina, cetamina e rocurônio	5	19,23
Midazolam, dexmedetomidina e rocurônio	4	15,38
Midazolam e dexmedetomidina	3	11,53
Midazolam e cetamina	1	3,85
Midazolam, cetamina e rocurônio	1	3,85
Midazolam, dexmedetomidina, cetamina e propofol	1	3,85

n: frequência absoluta, %: frequência relativa. Fonte: O autor.

Em nossa amostra nenhum paciente fez uso de monoterapia para a sedação, ou seja, nenhum paciente foi sedado utilizando somente um medicamento. A associação de dois ou mais medicamentos pode ser útil pois assim, é possível uso de doses menores de cada medicamento e, assim, potencialmente diminuir efeitos indesejáveis¹³. Todos os pacientes usaram midazolam para sedação. O midazolam é similarmente descrito em outros estudos como fármaco de primeira linha para sedação¹⁴.

Notamos um número expressivo de pacientes que também utilizaram a dexmedetomidina (DEX), que permite atingir um estado de sedação consciente, conhecida como “sedação despertável”, ou seja, uma transição mais fácil entre sono e vigília, possibilitando que o paciente seja mais colaborativo e comunicativo quando estimulado¹⁵. Além disso, a DEX tem seu efeito sedativo significativamente potencializado quando usamos em associação um benzodiazepínico, em pacientes que necessitam de entubação e ventilação mecânica¹⁶. É considerado um agente sedativo eficaz sem muitos efeitos colaterais em comparação com benzodiazepínicos ou opioides com a vantagem adicional de reduzir a dose de sedativos convencionais quando usados em conjunto e de reduzir tempo de ventilação mecânica¹⁷⁻¹⁹.

De modo similar, observamos que grande parte dos pacientes utilizaram a cetamina. A cetamina possui efeitos broncodilatadores, de modo que é a droga de escolha em pacientes asmáticos necessitados de ventilação mecânica. Por outro lado, ainda é estigmatizada por alguns médicos devido a preocupações com efeitos colaterais psicológicos, bem como a disponibilidade de outras drogas sedativas e analgésicas. De 30 a 50% dos pacientes apresentam sinais e sintomas ao despertar. Os sintomas incluem desconforto, alucinações, sonhos vívidos, sensação de estar flutuando e delírio²⁰. Já o rocurônio, um bloqueador neuromuscular, é utilizado para melhorar a qualidade da intubação, evitar assincronia com o ventilador, risco de agitação psicomotora e tosse²¹⁻²³.

Desmame

Em nosso estudo, todos os pacientes utilizaram medicamentos para desmame. Na Tabela 4 observamos que 57,69% utilizaram o lorazepam e a metadona. O lorazepam é utilizado por via oral para substituir o midazolam intravenoso e facilitar a redução gradual da sedação, desde que a condição do paciente permita²⁴. De maneira similar, a metadona é utilizada para desmame do analgésico fentanil. O fentanil é um medicamento da classe dos opioides e também necessita de desmame. Deste modo, é feita a substituição do fentanil intravenoso pela metadona via oral como prevenção contra abstinência de opioides²⁵⁻²⁷. A clonidina via oral foi utilizada por 26,92% dos pacientes para desmame da dexmedetomidina intravenosa.

Tabela 4. Medicamentos de escolha para desmame.

Medicamentos	n	%
LORAZEPAM E METADONA	15	57,69
CLONIDINA, LORAZEPAM, METADONA	7	26,92
LORAZEPAM	2	7,69
CLORPROMAZINA, LORAZEPAM E METADONA	1	3,85
CLONIDINA, LORAZEPAM	1	3,85
	26	100

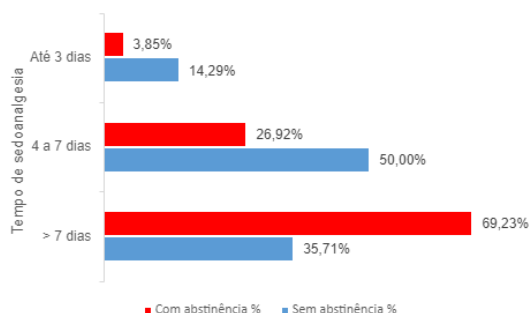
n: frequência absoluta, %: frequência relativa. Fonte: O autor.

Apesar de a literatura pediátrica sugerir que a redução gradual de medicamentos sedativos e analgésicos pode evitar o surgimento da síndrome de abstinência, além de manutenção da terapêutica na enfermaria após alta da UTI, não existe um padrão-ouro que recomende estratégias específicas de desmame²⁸. Em um estudo publicado em 2017, os autores sugeriram um esquema de desmame, onde se classifica os pacientes para o risco e abstinência, antes que o desmame seja iniciado, baseado no número de dias de infusão²⁹.

Tempo de tratamento e tempo de internação

Notou-se que os pacientes que desenvolveram a síndrome de abstinência foram os que utilizaram sedativos e analgésicos opioides por um período superior de dias, conforme ilustrado no Gráfico 1.

Gráfico 1. Comparativo de tempo de tratamento dos pacientes que desenvolveram síndrome de abstinência. Fonte: O autor.



Um estudo retrospectivo americano avaliou o manejo de medicamentos para sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular em 161 UTIs entre 2009 e 2016 e concluiu que o tempo de uso de analgésicos opioides e sedativos podem estar associados a complicações de tolerância e abstinência^{30,31}. Já o tempo de permanência na UTIP mostrou-se maior, cerca de 18,3 dias frente a 6,6 dias dos pacientes que tiveram diagnóstico negativo para a síndrome de abstinência. Observou-se em outros estudos que crianças que necessitaram de sedativos ou analgésicos opioides demonstraram hospitalização mais longa,

ventilação mecânica prolongada e maior mortalidade³².

Escalas de análise da sedação e analgesia

Existem diversas escalas publicadas que avaliam a dor ou sedação. Neste estudo 73,08% dos casos com diagnóstico de síndrome de abstinência, foram avaliados através da Escala de Agitação-Sedação de Richmond (RASS). A RASS é uma escala rápida e intuitiva que utiliza a duração do contato visual após a estimulação verbal como principal meio de titulação sedação. Foi desenvolvida para pacientes adultos e apesar de não ser validada para pacientes pediátricos, muitos profissionais a utilizam^{33,34}.

Em nossa amostra apenas um paciente foi avaliado com base na escala COMFORT - B, que é uma escala derivada da escala COMFORT, porém mais simplificada e a mais recomendada por diretrizes internacionais e validada para uso pediátrico e neonatal³⁵. A COMFORT - B utiliza seis itens comportamentais do paciente a partir da observação direta e detecta alterações na dor ou intensidade do sofrimento^{36,37}.

Papel do farmacêutico

Em nosso estudo não identificamos nenhum registro de intervenção farmacêutica relacionada ao uso de medicamentos sedativos ou analgésicos.

Vários estudos publicados apontam que a presença do farmacêutico clínico impacta positivamente no tratamento do paciente, inclusive intervenções do farmacêutico clínico tiveram um papel benéfico no manejo da sedação, além de outros benefícios relacionamento ao gerenciamento de medicamentos em uma UTI³⁸⁻⁴⁰. A participação do farmacêutico clínico numa unidade de terapia intensiva visa contribuir para a segurança do paciente, através de avaliação e monitoramento dos medicamentos utilizados. O farmacêutico clínico tem o papel de promover o uso racional de medicamentos, identificar e prevenir os riscos relacionados a medicamentos, incluindo análise das possíveis interações, doses, vias e horários de administração. A implementação da farmácia clínica vem se destacando não só pelo ponto de vista econômico, bem como por estar atribuída à diminuição de erros relacionados a medicamentos, otimização no uso e prevenção de eventos adversos^{41,42}.

Sendo assim, o farmacêutico mostra-se apto para contribuir para um adequado manejo relacionado a medicamentos sedativos e analgésicos juntamente com os demais membros da equipe.

Limitações

Este estudo teve algumas limitações. O agravamento da condição clínica do paciente conforme o tempo de internação pode ser um fator influenciador. A diversidade de variáveis presentes no estudo como: a terapia escolhida para sedação, a escala utilizada para avaliar a dor e o uso concomitante de outros medicamentos. Administração de doses extras de sedativos prescritos como “se necessário”, nem sempre sendo possível a confirmação da administração via prontuário. Prontuários com escassez de dados. As intervenções do farmacêutico clínico feitas de modo verbal e não registradas em prontuário.

CONCLUSÃO

O emprego de medicamentos analgésicos e sedativos na UTIP mostrou-se ser uma prática constante. O diagnóstico da síndrome de abstinência ainda é um desafio, devido os sinais e sintomas ser semelhantes às condições de um paciente internado numa unidade de terapia intensiva. A falta de padronização no uso de ferramentas de avaliação do nível de sedação pode prejudicar a qualidade da assistência prestada por facilitar a ocorrência de eventos adversos.

Desta forma, o uso da sedoanalgesia deve ser criteriosamente analisado, a fim de minimizar os riscos de desenvolvimento da síndrome de abstinência. Faz-se necessário a discussão de estratégias de monitoramento e prevenção, padronização de processos, reavaliação constante da farmacoterapia empregada e participação mais ativa do farmacêutico clínico.

REFERÊNCIAS

- Egbuta C, Mason KP. Current State of Analgesia and Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of Clinical Medicine* [Internet] 2021;10(9):1847. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10091847>
- Vieira T, Linck-Júnior A, Tacla MTGM, Ferrari RAP, Gabani FL. Uso de sedativos e analgésicos e desfechos hospitalares em terapia intensiva pediátrica: estudo de coorte. *BrJP* [Internet]. 2022Apr;5(BrJP, 2022 5(2)):105- 11. Available from: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20220030-en>
- Silveira Kelly Ambrósio, Lima Vanessa Laquini, Paula Kely Maria Pereira de. Estresse, dor e enfrentamento em crianças hospitalizadas: análise de relações com o estresse do familiar. *Rev. SBPH* [Internet]. 2018 Dez [citado 2024 Mar 14] ; 21(2): 5-21. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582018000200002&lng=pt
- Araújo MM, Gomes JL, Rodrigues RNV, Cruz LKLP. Perfil do uso de sedoanalgesia em crianças sob ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. *Resid Pediatr*. 2019;9(3):246-251 DOI: 10.25060/residpediatr-2019.v9n3-09
- Smith HAB, Besunder JB, Betters KA, Johnson PN, Srinivasan V, Stormorken A, et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* [Internet]. 2022 Feb 1;23(2):e74-110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35119438/>
- Ávila-Alzate JA, Gómez-Salgado J, Romero-Martín M, Martínez-Isasi S, Navarro- Abal Y, Fernández-García D. Assessment and treatment of the withdrawal syndrome in paediatric intensive care units. *Medicine* [Internet]. 2020 Jan 31 [cited 2020 May 3];99(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004796/>
- Goulooze SC, Ista E, van Dijk M, Hankemeier T, Tibboel D, Knibbe CAJ, Krekels EHJ. Supervised Multidimensional Item Response Theory Modeling of Pediatric Iatrogenic Withdrawal Symptoms. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019 Dec;8(12):904-912. doi: 10.1002/psp4.12469. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31612647; PMCID: PMC6930857.
- Conrad P, Meyer S, Whiting J, Connor JA. Iatrogenic withdrawal syndrome in specialty pediatric critical care. *Applied Nursing Research*. 2020 Oct; 55:1512
- Bosma BE, van den Bemt PMLA, Melief PHGJ, van Bommel J, Tan SS, Hunfeld NGM. Pharmacist interventions during patient rounds in two intensive care units: Clinical and financial impact. *Neth J Med*. 2018 Apr;76(3):115-124. PMID: 29667584.
- Taffarel P, Bonetto G, Jorro Barón F, Meregalli C. Sedation and analgesia in patients on mechanical ventilation in pediatric intensive care units in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Apr 1;116(2):e196-e203. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e196. PMID: 29557601.

11. Balit CR, LaRosa JM, Ong JSM, Kudchadkar SR. Sedation protocols in the pediatric intensive care unit: fact or fiction? *Transl Pediatr.* 2021 Oct;10(10):2814-2824. doi: 10.21037/tp-20-328. PMID: 34765503; PMCID: PMC8578750.
12. Amigoni A, Conti G, Conio A, Corno M, Fazio PC, Ferrero F, Gentili M, Giugni C, L'Erario M, Masola M, Moliterni P, Pagano G, Ricci Z, Romagnoli S, Vasile B, Vitale F, Marinosci GZ, Mondardini MC. Recommendations for analgesia and sedation in critically ill children admitted to intensive care unit. *J Anesth Analg Crit Care.* 2022 Feb 12;2(1):9. doi: 10.1186/s44158-022-00036-9. PMID: 37386540; PMCID: PMC8853329.
13. Hendrickx JF, Eger El 2nd, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg.* 2008 Aug;107(2):494-506. doi: 10.1213/ane.0b013e31817b859e. PMID: 18633028.
14. Sahyoun C, Cantais A, Gervais A, Bressan S, Löllgen R, Krauss B; Pediatric Emergency Medicine Comfort and Analgesia Research in Europe (PemCARE) group of the Research in European Pediatric Emergency Medicine. Pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department: surveying the current European practice. *Eur J Pediatr.* 2021 Jun;180(6):1799-1813. doi: 10.1007/s00431-021-03930-6. Epub 2021 Jan 28. Erratum in: *Eur J Pediatr.* 2021 Feb 13;: PMID: 33511466; PMCID: PMC8105204.
15. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol.* 2019 Aug;72(4):323-330. doi: 10.4097/kja.19259. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31220910; PMCID: PMC6676029.
16. Shutes BL, Gee SW, Sargel CL, Fink KA, Tobias JD. Dexmedetomidine as Single Continuous Sedative During Noninvasive Ventilation: Typical Usage, Hemodynamic Effects, and Withdrawal. *Pediatr Crit Care Med.* 2018 Apr;19(4):287-297. doi: 10.1097/PCC.0000000000001451. PMID: 29341985
17. Mondardini MC, Sperotto F, Daverio M, Caramelli F, Gregori D, Caligiuri MF, Vitale F, Cecini MT, Piastra M, Mancino A, Pettenazzo A, Conti G, Amigoni A. Efficacy and safety of dexmedetomidine for prevention of withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit: protocol for an adaptive, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, non-profit clinical trial. *Trials.* 2019 Dec 11;20(1):710. doi: 10.1186/s13063-019-3793-6. PMID: 31829274; PMCID: PMC6907190.
18. Sperotto F, Mondardini MC, Vitale F, Daverio M, Campagnano E, Ferrero F, Rossetti E, Vasile B, Dusio MP, Ferrario S, Savron F, Brugnaro L, Amigoni A; Pediatric Neurological Protection and Drugs (PeNPAD) Study Group. Prolonged sedation in critically ill children: is dexmedetomidine a safe option for younger age? An off-label experience. *Minerva Anesthesiol.* 2019 Feb;85(2):164-172. doi: 10.23736/S0375-9393.18.13062-8. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30394067.
19. Morton SU, Labrecque M, Moline M, Hansen A, Leeman K. Reducing Benzodiazepine Exposure by Instituting a Guideline for Dexmedetomidine Usage in the NICU. *Pediatrics.* 2021 Nov;148(5):e2020041566. doi: 10.1542/peds.2020-041566. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34610948.
20. Gales A, Maxwell S, English W. Ketamine: Recent Evidence and Current Uses. *World Federation of Societies of Anesthesiologists. UK. Tutorial;* 2018 jun. 381. 8p. Available from: <https://resources.wfsahq.org/atotw/ketamine-recent-evidence-and-current-uses/>
21. Garcia-Marcinkiewicz AG, Adams HD, Gurnaney H, Patel V, Jagannathan N, Burjek N, Mensinger JL, Zhang B, Peebles KN, Kovatsis PG, Fiadjo JE; PeDI Collaborative. A Retrospective Analysis of Neuromuscular Blocking Drug Use and Ventilation Technique on Complications in the Pediatric Difficult Intubation Registry Using Propensity Score Matching. *Anesth Analg.* 2020 Aug;131(2):469-479. doi: 10.1213/ANE.0000000000004393. PMID: 31567318.
22. Vanlinthout LE, Geniets B, Driessen JJ, Saldien V, Lapré R, Berghmans J, Uwimpuhwe G, Hens N. Neuromuscular-blocking agents for tracheal intubation in pediatric patients (0-12 years): A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth.* 2020 Apr;30(4):401-414. doi: 10.1111/pan.13806. Epub 2020 Mar 9. PMID: 31887248.
23. Kumar A, Kumar A, Bharti AK, Choudhary A, Hussain M, Dhiraj S. A Randomized Double-Blind Comparative Study of the Intubating Conditions and Hemodynamic Effects of Rocuronium and Succinylcholine in Pediatric Patients. *Cureus.* 2023 Sep 4;15(9):e44631. doi: 10.7759/cureus.44631. PMID: 37799234; PMCID: PMC10548308.
24. van der Vossen AC, van Nuland M, Ista EG, de Wildt SN, Hanff LM. Oral lorazepam can be substituted for intravenous midazolam when weaning paediatric intensive care patients off sedation. *Acta Paediatr.* 2018 Mar 23;107(9):1594-600. doi: 10.1111/apa.14327. Epub ahead of print. PMID: 29570859; PMCID: PMC6120549.
25. Lim SY, Miller JL, Henry E, Heltsley R, Woo S, Johnson PN. Analysis of fentanyl pharmacokinetics, and its sedative effects and tolerance in critically ill children. *Pharmacotherapy.* 2021 Apr;41(4):359-369. doi: 10.1002/phar.2515. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33604895.
26. Bromley L, Kahan M, Regenstreif L, Srivastava A, Wyman J. Methadone treatment for people who use fentanyl: Recommendations. Toronto, ON: META:PHI; 2021. www.metaphi.ca.
27. Tobias JD. Methadone: applications in pediatric anesthesiology and critical care medicine. *J Anesth.* 2021 Feb;35(1):130-141. doi: 10.1007/s00540-020-02887-4. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33432486.
28. Wilson AK, Ragsdale CE, Sehgal I, Vaughn M, Padilla-Tolentino E, Barczyk AN, Lawson KA. Exposure-Based Methadone and Lorazepam Weaning Protocol Reduces Wean Length in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(1):42-49. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.42. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33424499; PMCID: PMC7792140.
29. L. Nelson Sanchez-Pinto, Lara P. Nelson, Phuong Lieu, Joyce Koh, John Rodgers, Krichelle Larson, Jennifer Huson, Rambod Amirnovin, Implementation of a risk-stratified opioid weaning protocol in a pediatric intensive care unit, (2017), doi: 10.1016/j.jcrr.2017.08.049
30. MacDonald I, de Goumoëns V, Marston M, Alvarado S, Favre E, Trombert A, Perez MH, Ramelet AS. Effectiveness, quality and implementation of pain, sedation, delirium, and iatrogenic withdrawal syndrome algorithms in pediatric intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023 Jun 16;11:1204622. doi: 10.3389/fped.2023.1204622. PMID: 37397149; PMCID: PMC10313131.
31. Patel AK, Trujillo-Rivera E, Faruqe F, Heneghan JA, Workman TE, Zeng-Treitler Q, Chamberlain J, Morizono H, Kim D, Bost JE, Pollack MM. Sedation, Analgesia, and Neuromuscular Blockade: An Assessment of Practices From 2009 to 2016 in a National Sample of 66,443 Pediatric Patients Cared for in the ICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Sep;21(9):e599-e609. doi: 10.1097/PCC.0000000000002351. PMID: 32195896; PMCID: PMC7483172.
32. Kelley-Quon LI, Zamora AK, Ourshalimian S, Kim E, Leventhal AM, Kaplan C, Lakshmanan A. Iatrogenic opioid withdrawal in hospitalized infants. *J Perinatol.* 2022 Mar;42(3):399-400. doi: 10.1038/s41372-022-01332-6. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35169229; PMCID: PMC8995048.
13. Hendrickx JF, Eger El 2nd, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg.* 2008 Aug;107(2):494-506. doi: 10.1213/ane.0b013e31817b859e. PMID: 18633028.

33. Massaud-Ribeiro L, Barbosa MC de M, Panisset AG, Robaina JR, Lima-Setta F, Prata-Barbosa A, et al.. Adaptação transcultural para o Brasil da *Richmond Agitation-Sedation Scale* para avaliação da sedação em terapia intensiva pediátrica. *Rev bras ter intensiva* [Internet]. 2021Jan;33(1):102-10. Available from: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210011>
34. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, Tibboel D, Ista E. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016 Jun;42(6):972-86. doi: 10.1007/s00134-016-4344-1. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27084344; PMCID: PMC4846705.
35. Giordano V, Edobor J, Deindl P, Wildner B, Goeral K, Steinbauer P, Werther T, Berger A, Olischar M. Pain and Sedation Scales for Neonatal and Pediatric Patients in a Preverbal Stage of Development: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2019 Dec 1;173(12):1186-1197. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3351. PMID: 31609437.
36. Tapia R, López-Herce J, Arias Á, Del Castillo J, Mencía S. Validity and Reliability of the Richmond Agitation-Sedation Scale in Pediatric Intensive Care Patients: A Multicenter Study. *Front Pediatr*. 2022 Jan 3;9:795487. doi: 10.3389/fped.2021.795487. PMID: 35047463; PMCID: PMC8762108.
37. Saelim K, Chavananon S, Ruangnapa K, Prasertsan P, Anuntaseree W. Effectiveness of Protocolized Sedation Utilizing the COMFORT-B Scale in Mechanically Ventilated Children in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Intensive Care*. 2019 Sep;8(3):156-163. doi: 10.1055/s-0039-1678730. Epub 2019 Feb 15. PMID: 31402992; PMCID: PMC6687447.
38. Arredondo E, Udeani G, Horseman M, Hintze TD, Surani S. Role of Clinical Pharmacists in Intensive Care Units. *Cureus*. 2021 Sep 13;13(9):e17929. doi: 10.7759/cureus.17929. PMID: 34660121; PMCID: PMC8513498.
39. Elhail MK, Yousif MA, Ahmed KO, Abunada MI, Almghari KI, Eldalo AS. Impact of Clinical Pharmacist-Led Interventions on Drug-Related Problems Among Pediatric Cardiology Patients: First Palestinian Experience. *Integr Pharm Res Pract*. 2022 Aug 26;11:127-137. doi: 10.2147/IPRP.S374256. PMID: 36051822; PMCID: PMC9426679.
40. Garin N, Sole N, Lucas B, Matas L, Moras D, Rodrigo-Troyano A, Gras-Martin L, Fonts N. Drug related problems in clinical practice: a cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions. *Sci Rep*. 2021 Jan 13;11(1):883. doi: 10.1038/s41598-020-80560-2. PMID: 33441854; PMCID: PMC7807048.
41. Santos J de S, Santos CF, Pedott AM, Jordão TAG. Farmacêutico na UTI: um profissional essencial no suporte à vida. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2024 Feb. 15 [cited 2024 Mar. 11];7(1):5597-611. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/67218>
42. Li XX, Zheng SQ, Gu JH, Huang T, Liu F, Ge QG, Liu B, Li C, Yi M, Qin YF, Zhao RS, Shi LW. Drug-Related Problems Identified During Pharmacy Intervention and Consultation: Implementation of an Intensive Care Unit