

2022 Society of Critical Care Medicine- Diretrizes de Prática Clínica sobre Prevenção e Manejo da Dor, Agitação, Bloqueio Neuromuscular e Delirium em Pacientes Pediátricos Críticos com Considerações Sobre o Ambiente da UTI e a Mobilização Precoce

RACIONAL: Uma diretriz que avalia a prática atual e fornece recomendações para abordar sedação, dor e manejo de delirium, além do bloqueio neuromuscular e abstinência não está disponível atualmente.

OBJETIVO: Desenvolver diretrizes abrangentes de prática clínica para bebês e crianças criticamente doentes, com atenção específica a sete domínios de cuidados, incluindo dor, sedação/agitação, retirada iatrogênica, bloqueio neuromuscular, delírio, controle do ambiente da UTI pediátrica (UTIP) e mobilização precoce.

PROJETO: Diretrizes da Society of Critical Care Medicine para Dor, Agitação, bloqueio neuromuscular e Delirium em pacientes pediátricos criticamente doentes com consideração da Força-Tarefa de Diretrizes de Ambiente e Mobilização Precoce da UTIP foi composta por 29 especialistas nacionais que colaboraram de 2009 a 2021 via teleconferência e/ou e - enviar pelo menos mensalmente para planejamento, revisão de literatura e desenvolvimento, revisão e aprovação de diretrizes. A força-tarefa completa se reúne anualmente pessoalmente durante o Congresso da Society of Critical Care Medicine para relatórios de progresso e estratégias adicionais com a reunião presencial final que ocorre em fevereiro de 2020. Durante todo esse processo, o Manual de procedimentos operacionais padrão da Society of Critical Care Medicine para o desenvolvimento de Diretrizes foi respeitado.

MÉTODO: Os especialistas da força-tarefa foram separados em subgrupos abordando dor/analgesia, sedação, tolerância/abstinência iatrogênica, bloqueio neuromuscular, delírio, ambiente de UTIP (presença familiar e higiene do sono) e mobilização precoce. Os subgrupos criaram perguntas descritivas e acionáveis sobre População, Intervenção, Comparação e Resultados. Um experiente especialista em informações médicas desenvolveu estratégias de busca para identificar literatura relevante entre janeiro de 1990 e janeiro de 2020. Subgrupos revisaram a literatura,

determinaram a qualidade da evidência e formularam recomendações classificadas como “forte” com “recomendamos” ou “condicional” com “nós sugerimos.” Boas práticas foram usadas quando evidências indiretas apoiaram o benefício com risco mínimo ou nulo. As lacunas de evidência foram observadas. As recomendações iniciais foram analisadas por cada subgrupo e revisadas conforme necessário antes de serem divulgadas para votação por toda a força-tarefa. Indivíduos que tiveram um conflito de interesse explícito ou potencial se abstiveram de votos relevantes. A opinião de especialistas por si só não foi usada em substituição à falta de evidência.

RESULTADOS: A Força-Tarefa de Dor, Agitação, Bloqueio Neuromuscular e Delirium em Pacientes Pediátricos Críticos com Considerações Sobre o Ambiente da UTI e a Mobilização Precoce emitiu 44 recomendações (14 fortes e 30 condicionais) e cinco declarações de boas práticas.

Heidi A. B. Smith, MD, MSCI (Chair)^{1,2} James B. Besunder, DO, FCCM^{3,4} Kristina A. Betters, MD, Peter N. Johnson, PharmD, BCPS, BCPPS, FCCM, FPPA, FASHP^{5,6} Vijay Srinivasan, MBBS, MD, FCCM^{7,8} Anne Stormorken, MD^{9,10} Elizabeth Farrington, PharmD, FCCM¹¹ Brenda Golianu, MD^{12,13} Aaron J. Godshall, MD¹⁴ Larkin Acinelli, CPNP-AC, ACHPN¹⁵ Christina Almgren, CPNP¹⁶ Christine H. Bailey, MD¹⁷ Jenny M. Boyd, MD^{18,19} Michael J. Cisco, MD²⁰ Mihaela Damian, MD, MPH^{21,22} Mary L. deAlmeida, MD^{23,24} James Fehr, MD^{13,25} Kimberly E. Fenton, MD, FCCM¹⁴ Frances Gilliland, DNP, CPNP-AC/PC^{26,27} Mary Jo C. Grant, CPNP-AC, PhD, FAAN²⁸ Joy Howell, MD²⁹ Cassandra A. Ruggles, PharmD, BCCCP, BCPPS³⁰ Shari Simone, DNP^{31,32} Felice Su, MD^{21,22} Janice E. Sullivan, MD^{33,34} Ken Tegtmeier, MD, FAAP, FCCM^{35,36} Chani Traube, MD, FCCM²⁹ Stacey Williams, CPNP-AC³⁷ John W. Berkenbosch, MD, FAAP, FCCM (Chair)^{33,34}

Copyright © 2022 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies

DOI: 10.1097/PCC.0000000000002873

CONCLUSÕES: As diretrizes atuais representam uma lista abrangente de recomendações clínicas práticas para a avaliação, prevenção e manejo de aspectos-chave para o cuidado intensivo integral de bebês e crianças. As principais áreas de foco incluíram 1) necessidade de monitoramento rotineiro de dor, agitação, abstinência e delírio usando ferramentas validadas, 2) uso aprimorado de sedação e analgesia protocoladas e 3) reconhecimento da importância de intervenções não farmacológicas para melhorar o conforto do paciente e prestação de cuidados integrais.

PALAVRAS-CHAVE: analgesia; delirium; guias; bloqueio neuromuscular; terapia intensiva pediátrica; sedação.

Os pacotes de cuidado, incluindo o pacote ABCDEF Liberation da UTI, fornecem um novo paradigma para retirar pacientes críticos da ventilação mecânica (VM) e do ambiente da UTI, otimizando os resultados pós-UTI (1, 2). Apesar da crescente valorização dessa abordagem de cuidado ao paciente, as práticas de sedação e analgesia na UTIP permanecem altamente variáveis (3-5). Embora valiosas, as diretrizes anteriores sobre dor/agitação/delírio (6, 7) forneceram apenas orientações limitadas nas áreas de prevenção e tratamento.

O American College of Critical Care Medicine (ACCM) apoia o desenvolvimento de novas e revisadas diretrizes de prática clínica para o profissional de cuidados intensivos. Este documento é resultado dos esforços solicitados pelo ACCM para revisar e desenvolver diretrizes para a identificação, avaliação, monitoramento e/ou tratamento da dor, sedação, bloqueio neuromuscular, abstinência e delírio em bebês e crianças criticamente doentes. As recomendações aprovadas pela força-tarefa são apresentadas na **Tabela 1** e estão resumidas em um formato de “fluxograma” na **Figura 1** para facilitar o uso. A diretriz de Dor, Agitação, Bloqueio Neuromuscular e Delirium em Pacientes Pediátricos Críticos com considerações para Controle do ambiente e Delirium (PANDEM) destina-se a ser aplicada a todos os bebês e crianças internados na UTIP médica/cirúrgica/cardíaca e não rotineiramente a aqueles recém-nascidos internados em uma UTI neonatal (UTIN). O leitor também deve consultar o **Conteúdo Suplementar Digital** (SDC, <http://links.lww.com/PCC/B920>) que fornece mais detalhes informando recomendações, detalhes farmacológicos auxiliares e discussões de questões para as quais os dados disponíveis eram inadequados para fazer recomendações formais.

MÉTODOS

A força-tarefa de diretrizes pediátricas foi formada em 2009, composta por especialistas multidisciplinares no atendimento a pacientes pediátricos graves, com atenção a sete domínios de cuidados intensivos, incluindo dor, sedação/agitação, retirada iatrogênica, bloqueio neuromuscular, delírio, ambiente de UTIP (família e higiene do sono) e mobilização precoce. A equipe de liderança da força-tarefa pediátrica era composta pelos co-presidentes, líderes de subgrupo, metodologista(s), bibliotecário(s) e equipe do SCCM.

Estratégia de busca

Os subgrupos criaram perguntas acionáveis de População, Intervenção, Comparação e Resultado (PICO) (8) e perguntas descritivas que são clinicamente relevantes para o cuidado de pacientes pediátricos criticamente doentes. Os termos MeSH (subtítulos médicos) foram escolhidos, e um bibliotecário médico de um hospital realizou uma pesquisa bibliográfica inicial restrita ao período de 1990 a 2018, consultando bancos de dados eletrônicos, incluindo PubMed e Cochrane Library. Uma busca atualizada foi completada por um especialista em informações médicas indicado pelo SCCM, com foco no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2020 para revisões sistemáticas e de janeiro de 2015 a janeiro de 2020 para estudos primários. As buscas foram restritas a estudos publicados em inglês. As estratégias de busca foram conduzidas em consulta com a força-tarefa para revisar a literatura. Uma pesquisa central referente a crianças criticamente doentes foi criada com pesquisas separadas em camadas em cada tópico (por exemplo, delírio, bloqueio neuromuscular, sedação). O vocabulário controlado foi incorporado (por exemplo, “UTIs, Pediatria”, “Doença Crítica”, “Ventiladores”, “Mecânico”) juntamente com palavras-chave (por exemplo, “PICU”, “criticamente doente”, “intubação”), além de um filtro pediátrico sensível para identificar registros específicos para essa população. Todos os tipos de estudo (relatórios primários e revisões sistemáticas) foram incluídos nas buscas. Uma estratégia de pesquisa detalhada está disponível no **Apêndice 1** (SDC Seção I, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Estudos relevantes também foram identificados a partir de seções de referência de estudos identificados, artigos de revisão e revisões sistemáticas, bem como lembranças individuais dos membros da força-tarefa, caso não tenham sido identificados nas pesquisas de literatura. Estudos publicados após a data de conclusão da pesquisa bibliográfica foram considerados para inclusão se fossem considerados de significância suficiente para alterar a força da evidência ou fornecer uma recomendação para uma questão não respondida devido a evidência insuficiente ou contraditória.

TABELA 1.
SUMÁRIO DAS RECOMENDAÇÕES

| Recomendações | Força da recomendação | Qualidade da Evidência |
|--|-----------------------|------------------------|
| Analgesia | | |
| 1) <i>Sugerimos</i> que, em pacientes pediátricos criticamente enfermos com 6 anos de idade ou mais que sejam capazes de se comunicar, a avaliação da dor por meio de autorrelato seja realizada rotineiramente usando a Escala Visual Analógica, Escala Numérica, Escala Oucher ou Escala de Dor com Faces de Wong-Baker. | Condicional | Baixa |
| 2) <i>Recomendamos</i> o uso das escalas Rostos, Pernas, Atividade, Choro e Consolação (FLACC) ou COMFORT-B para avaliar a dor em pacientes pediátricos críticos não comunicativos. | Forte | Moderada |
| 3) <i>Recomendamos</i> o uso de ferramentas de avaliação observacional da dor ao invés de apenas sinais vitais para avaliação da dor pós-operatória em pacientes pediátricos criticamente enfermos. | Forte | Moderada |
| 4) <i>Sugerimos</i> o uso de ferramentas de avaliação observacional da dor ao invés de apenas sinais vitais para avaliação da dor relacionada ao procedimento em pacientes pediátricos criticamente enfermos. | Condicional | Baixa |
| 5) <i>Recomendamos</i> o uso de opióides intravenosos como analgésico primário para o tratamento de dor moderada a intensa em pacientes pediátricos criticamente enfermos. | Forte | Moderada |
| 6) <i>Recomendamos</i> a adição de um AINE adjunto (IV ou oral) para melhorar a analgesia pós-operatória precoce em pacientes pediátricos criticamente enfermos. | Forte | Moderada |
| 7) <i>Sugerimos</i> a adição de um agente AINE adjunto (IV ou oral) para diminuir a necessidade de opióides no pós-operatório imediato em pacientes pediátricos criticamente enfermos. | Condicional | Baixa |
| 8) <i>Sugerimos</i> a adição de paracetamol adjuvante (IV ou oral) para melhorar a analgesia pós-operatória precoce em pacientes pediátricos criticamente enfermos. | Condicional | Baixa |
| 9) <i>Sugerimos</i> a adição de paracetamol adjuvante (IV ou oral) para diminuir a necessidade de opióides no pós-operatório imediato em pacientes pediátricos criticamente enfermos. | Condicional | Baixa |
| 10) <i>Recomendamos</i> que a musicoterapia seja oferecida para aumentar a analgesia em pacientes pediátricos pós-operatórios criticamente enfermos. | Forte | Moderada |
| 11) <i>Recomendamos</i> que a sucção não nutritiva com sacarose oral seja oferecida a neonatos e lactentes jovens antes de realizar procedimentos invasivos. | Forte | Alta |
| Sedação | | |
| 1) <i>Recomendamos</i> o uso da Escala COMFORT-B ou da Escala do Estado Comportamental (SBS), para avaliar o nível de sedação em pacientes pediátricos ventilados mecanicamente. | Forte | Moderada |

| Recomendações | Força da recomendação | Qualidade da Evidência |
|--|-----------------------|------------------------|
| 2) <i>Sugerimos</i> o uso da Escala de Agitação-Sedação de Richmond para avaliar o nível de sedação em pacientes pediátricos ventilados mecanicamente. | Condicional | Baixa |
| 3) <i>Sugerimos</i> que todos os pacientes pediátricos que necessitam de VM tenham estabelecida uma profundidade alvo de sedação usando uma ferramenta de avaliação de sedação validada pelo menos uma vez ao dia. | Condicional | Baixa |
| 4) <i>Sugerimos</i> o uso de sedação protocolizada em todos os pacientes pediátricos críticos que necessitem de sedação e/ou analgesia durante a VM. | Condicional | Baixa |
| 5) A adição da interrupção diária da sedação à protocolização da sedação <i>não é sugerida</i> devido à falta de melhora nos resultados. | Condicional | Baixa |
| 6) Durante o período de peri-extubação, quando a sedação é normalmente atenuada, <i>sugerimos</i> as seguintes estratégias de pacote para diminuir o risco de remoção inadvertida do dispositivo: a) Atribua uma profundidade alvo de sedação em frequência crescente para se adaptar às mudanças no estado clínico do paciente internado e comunique estratégias para atingir a meta de titulação. b) Considerar um protocolo de desmame da sedação. c) Considerar os padrões da unidade para fixação de tubos endotraqueais e plano de segurança. d) Restrinja a carga de trabalho de enfermagem para facilitar o monitoramento frequente do paciente, diminuir a necessidade de sedação e o risco de automutilação. | Condicional | Baixa |
| 7) <i>Sugerimos</i> o uso de alfa 2-agonistas como classe sedativa primária em pacientes pediátricos críticos que necessitam de VM. | Condicional | Baixa |
| 8) <i>Recomendamos</i> que a dexmedetomidina seja considerada como agente primário para sedação em pacientes pediátricos em pós-operatório de cirurgia cardíaca com expectativa de extubação precoce. | Forte | Moderada |
| 9) <i>Sugerimos</i> o uso de dexmedetomidina para sedação em pacientes pediátricos em pós-operatório de cirurgia cardíaca criticamente enfermos para diminuir o risco de taquiarritmias. | Condicional | Baixa |
| 10) <i>Sugerimos</i> que a sedação contínua com propofol em doses inferiores a 4 mg/kg/h (67 µg/kg/min) e administrada por menos de 48 h pode ser uma alternativa de sedação segura para minimizar o risco de desenvolvimento de síndrome de infusão relacionada ao propofol . | Condicional | Baixa |
| 11) A sedação contínua com propofol de curto prazo (< 48 h) pode ser um adjuvante útil durante o período de peri-extubação para facilitar o desmame de outros agentes analgésicos antes da extubação. | Boa prática | |
| 12) <i>Sugerimos</i> a consideração de sedação adjunta com cetamina em pacientes que não estão em uma profundidade de sedação ideal. | Condicional | Baixa |

| Recomendações | Força da recomendação | Qualidade da Evidência |
|---|-----------------------|------------------------|
| <p>13) Durante o período de peri-extubação, quando a sedação é normalmente atenuada, sugerimos as seguintes estratégias de pacote para diminuir o risco de remoção inadvertida do dispositivo:</p> <p>a) Atribua uma profundidade alvo de sedação em frequência crescente para se adaptar às mudanças no estado clínico do paciente e comunique estratégias para atingir a meta de titulação.</p> <p>b) Considerar um protocolo de desmame da sedação.</p> <p>c) Considerar os padrões da unidade para fixação de tubos endotraqueais e plano de segurança.</p> <p>d) Restringir a carga de trabalho de enfermagem para facilitar o monitoramento frequente do paciente, diminuir a necessidade de sedação e o risco de automutilação</p> | Condicional | Baixa |
| <p>Bloqueio neuromuscular (BNM)</p> <p>1) <i>Sugerimos</i> que o monitoramento em sequência de quatro estímulos (train-of-four) seja usado em conjunto com a avaliação clínica para determinar a profundidade do bloqueio neuromuscular.</p> | Condicional | Baixa |
| <p>2) <i>Sugerimos</i> usar a dose mais baixa de BNMs necessária para alcançar os efeitos clínicos desejados e gerenciar o movimento de avanço indesejado.</p> | Condicional | Baixa |
| <p>3) O monitoramento baseado em eletroencefalograma pode ser um auxiliar útil para a avaliação da profundidade da sedação em pacientes pediátricos criticamente enfermos que recebem BNMs .</p> | Boa prática | |
| <p>4) <i>Sugerimos</i> que a sedação e a analgesia sejam adequadas para prevenir a conscientização antes e durante o uso do BNM.</p> | Condicional | Baixa |
| <p>5) <i>Recomendamos</i> o uso rotineiro de fechamento passivo das pálpebras e lubrificação ocular para a prevenção de abrasões da córnea em pacientes pediátricos criticamente enfermos que recebem BNMs.</p> | Forte | Moderada |
| <p>Delirium na UTI</p> <p>1) <i>Recomendamos</i> o uso dos Métodos de Avaliação de Confusão Pré-escolar (psCAM-ICU) e Pediátrico (PCAM-ICU) para a UTI ou a Avaliação de Cornell para Delirium Pediátrico como as ferramentas de monitoramento de delirium mais válidas e confiáveis em pacientes pediátricos criticamente enfermos.</p> | Forte | Alta |
| <p>2) <i>Recomendamos</i> a triagem de rotina para delirium na UTI usando uma ferramenta validada em pacientes pediátricos criticamente enfermos na admissão e até a alta ou transferência da UTI.</p> | Forte | Alta |
| <p>3) Dado o baixo risco do paciente e possível benefício do paciente para reduzir a incidência e/ou diminuir a duração ou gravidade do delirium, <i>sugerimos</i> as seguintes <i>estratégias não farmacológicas</i>: otimização da higiene do sono, uso de rondas interdisciplinares, envolvimento da família nas rondas e envolvimento da família com o cuidado direto ao paciente.</p> | Condicional | Baixa |
| <p>4) <i>Sugerimos</i> a realização de mobilização precoce, quando viável, para reduzir o desenvolvimento de delirium.</p> | Condicional | Baixa |

| Recomendações | Força da recomendação | Qualidade da Evidência |
|--|-----------------------|------------------------|
| 5) <i>Recomendamos</i> minimizar a sedação à base de benzodiazepínicos quando possível em pacientes pediátricos criticamente doentes para diminuir a incidência e/ou duração ou gravidade do delirium. | Forte | Moderada |
| 6) <i>Sugerimos</i> estratégias para minimizar a exposição geral à sedação sempre que possível para reduzir o coma e a incidência e/ou gravidade do delirium em crianças criticamente doentes. | Condicional | Baixa |
| 7) <i>Não sugerimos</i> o uso rotineiro de haloperidol ou antipsicóticos atípicos para a prevenção ou diminuição da duração do delirium em pacientes pediátricos criticamente enfermos. | Condicional | Baixa |
| 8) <i>Sugerimos</i> que em pacientes pediátricos criticamente enfermos com delirium refratário, haloperidol ou antipsicóticos atípicos sejam considerados para o manejo de manifestações graves de delirium, levando em consideração os possíveis efeitos adversos dos medicamentos. | Condicional | Moderada |
| 9) <i>Recomendamos</i> um eletrocardiograma de base seguido de monitorização rotineira de eletrólitos e intervalo QTc para pacientes recebendo haloperidol ou antipsicóticos atípicos. | Forte | Moderada |
| Síndrome de abstinência iatrogênica (SAI) | | |
| 1) <i>Recomendamos</i> o uso da Ferramenta de Avaliação de Retirada/abstinência-1 (WAT-1) ou da Escala de Observação Sophia (SOS) para a avaliação de SAI devido à retirada de opióides ou de benzodiazepínicos em pacientes pediátricos criticamente enfermos. | Forte | Moderada |
| 2) <i>Sugerimos</i> triagem de rotina de SAI após uma duração mais curta (3-5 dias) quando doses mais altas de opióides ou de benzodiazepínicos são usadas. | Condicional | Moderada |
| 3) Até que uma ferramenta de triagem validada seja desenvolvida, o monitoramento de SAI de agonistas alfa 2 deve ser realizado usando uma combinação de sintomas associados (hipertensão inexplicável ou taquicardia) com o uso adjunto de uma ferramenta validada de triagem de benzodiazepínicos ou de opióides. | Boa prática | |
| 4) <i>Sugerimos</i> que a SAI relacionada a opióides seja tratada com terapia de reposição de opióides para atenuar os sintomas, independentemente da dose anterior e/ou duração ou exposição ao opioide. | Condicional | Baixa |
| 5) A SAI relacionada a benzodiazepínicos deve ser tratada com terapia de reposição de benzodiazepínicos para atenuar os sintomas, independentemente da dose anterior e/ou duração da exposição ao benzodiazepínico. | Boa prática | |
| 6) A SAI relacionada ao alfa 2-agonista deve ser tratada com terapia de reposição intravenosa e/ou enteral de alfa 2-agonista para atenuar os sintomas, independentemente da dose anterior e/ou duração da exposição ao alfa 2-agonista. | Boa prática | |
| 7) <i>Sugerimos</i> o uso de um protocolo padronizado para desmame de sedação/analgesia para diminuir a duração da redução da sedação e atenuar o surgimento de SAI. | Condicional | Baixa |
| Otimizando o ambiente | | |
| 1) <i>Sugerimos</i> a facilitação da presença dos pais ou cuidadores na UTIP durante os cuidados de rotina e procedimentos intervencionistas para a) | Condicional | Baixa |

| Recomendações | Força da recomendação | Qualidade da Evidência |
|--|-----------------------|------------------------|
| proporcionar conforto à criança, b) diminuir os níveis de estresse e ansiedade dos pais e c) aumentar o nível de satisfação com o cuidado. | | |
| 2) <i>Sugerimos</i> oferecer aos pacientes o uso de dispositivos redutores de ruído, como tampões para os ouvidos ou fones de ouvido, para reduzir o impacto do ruído ambiente não modificável (evidência condicional de baixo nível). | Condicional | Baixa |
| 3) <i>Sugerimos</i> que as equipes da UTIP realizem mudanças ambientais e/ou comportamentais para reduzir o ruído excessivo e, conseqüentemente, melhorar a higiene e o conforto do sono, em pacientes pediátricos graves. | Condicional | Baixa |
| 4) <i>Sugerimos</i> a realização de mobilização precoce para minimizar os efeitos da imobilização em pacientes pediátricos criticamente enfermos. | Condicional | Baixa |
| 5) <i>Sugerimos</i> o uso de um protocolo de mobilização precoce padronizado que descreva critérios de prontidão, contra indicações, atividades e metas de mobilização adequadas ao desenvolvimento e limites de segurança guiados pela equipe multidisciplinar e pela tomada de decisão familiar. | Condicional | Baixa |

COMFORT-B = Comportamento COMFORT, SAI = síndrome de abstinência iatrogênica, VM = ventilação mecânica.
BNM = agente bloqueador neuromuscular, AINE= anti-inflamatório não esteroideal.

Revisão da literatura

A revisão da literatura da força-tarefa incorporou a metodologia de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Classificação de Recomendações (GRADE) (9–12). A abordagem GRADE incluiu a determinação dos seguintes domínios: risco de viés, precisão, consistência, franqueza da evidência, risco de viés de publicação, presença de uma relação dose-efeito, magnitude do efeito e avaliação do efeito de confusão residual plausível ou viés. Os revisores primários e secundários receberam literatura para cada questão PICO. O revisor primário realizou a revisão inicial da literatura, que começou com a triagem de título/resumo para identificar os manuscritos de texto completo a serem revisados. A partir da lista de manuscritos de texto completo, o revisor primário criou planilhas de dados que consistem em dados de estudo extraídos, atribuição de classificações GRADE e pontos de discussão adicionais. Essas planilhas foram revisadas e confirmadas por um revisor secundário, após o qual ambos os revisores desenvolveram recomendações para apresentar ao seu subgrupo específico para discussão e consideração. Se ocorriam conflitos ou diferenças de opinião, seguia-se uma discussão adicional no nível da força-tarefa. Se a resolução não puder ser alcançada, a arbitragem final foi realizada pelos co-presidentes e metodologistas quando apropriado. Os subgrupos revisaram recomendações e justificativas com descrições de qualidade de evidência, incluindo “evidência de alto nível” (ou seja, ensaio clínico randomizado [ECR] ou grande estudo de coorte prospectivo/pesquisa adicional “improvável” de alterar a estimativa de confiança do efeito), “evidência de nível moderado” (ou seja, estudos de coorte

prospectivos/pesquisas adicionais “prováveis” de ter algum impacto na estimativa de confiança), “evidência de baixo nível” (ou seja, estudos de coorte retrospectivos/pesquisa futura “muito provável” de têm um impacto importante na estimativa de confiança) e “evidência de nível muito baixo” (ou seja, relatos de casos/estimativa de efeito são incertos). As propostas de cuidados clínicos foram denotadas como “fortes” usando “recomendamos” ou “condicional” com “sugerimos”. Quando a qualidade da evidência era “muito baixa” ou “ausente”, mas o consenso da força-tarefa era de que se uma prática clínica era benéfica e não tinha risco ou risco muito baixo, as declarações eram apresentadas como “boa prática”. Não foram feitas recomendações baseadas exclusivamente na literatura de adultos ou UTIN, embora temas relevantes identificados a partir desses recursos tenham sido referenciados quando apropriado. Tópicos/questões para os quais os dados disponíveis eram inadequados para fazer recomendações foram identificados e explicitamente anotados como áreas para pesquisas futuras.

Recomendações/ procedimento de votação

A força-tarefa completa revisou todas as perguntas, recomendações e justificativas do subgrupo PICO. Emendas sugeridas e opiniões divergentes foram enviadas de volta ao subgrupo pertinente para consideração. Após a revisão, se necessário, a votação das recomendações finais pela força-tarefa completa continuou usando o Survey Monkey (<http://www.surveymonkey.com>). Indivíduos que tiveram um conflito de interesse explícito ou potencial se abstiveram de votos relevantes. De acordo com as políticas e procedimentos de votação do procedimento

| | DOR | SEDAÇÃO | DELIRIUM |
|-------------------------|--|--|--|
| A | | | |
| AValiação | <ul style="list-style-type: none"> Escala de autorrelato para aqueles que podem se comunicar <ul style="list-style-type: none"> • Escala Visual Analógica • Escala Numérica de Avaliação • Escala Oucher • Escala de Dor de Wong-Baker FACES Escala comportamental/observacional para aqueles que não podem se comunicar <ul style="list-style-type: none"> • FLACC • COMFORT-B Mudanças agudas de SINAIS VITAIS durante o uso de BNMs <ul style="list-style-type: none"> • Considere a interrupção de BNMs | <ul style="list-style-type: none"> Despertar ou nível de consciência (NDC) <ul style="list-style-type: none"> • Considere monitorização pelo menos a cada 2h quanto estiver em VM • Escala COMFORT-B • Escala Richmond de Agitação-Sedação (RASS) Sedação ALVO: Defina o nível de sedação objetivo usando escala NDC e titule a sedação para manter o objetivo Monitoramento baseado em EEG e/ou alterações de SINAIS VITAIS durante o uso de BNMs | <ul style="list-style-type: none"> Considere o status do seguinte: <ul style="list-style-type: none"> • Grau de envolvimento dos pais nas rondas e rotinas de atendimento ao paciente • Higiene do sono • Mobilidade • Idade < 6 anos • Atraso no desenvolvimento |
| Fatores de Risco | <ul style="list-style-type: none"> Barreiras à avaliação da dor <ul style="list-style-type: none"> • Atraso no desenvolvimento • Estado mental alterado • Ventilação mecânica (VM) | | <ul style="list-style-type: none"> Fatores predisponentes e precipitantes <ul style="list-style-type: none"> • Idade mais jovem • Doença cardíaca cianótica • Profundidade da sedação e escolha do sedativo • Atraso no desenvolvimento • VM |
| Complicações | <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de abstinência iatrogênica (SAI) | <ul style="list-style-type: none"> Complicações com sedação excessiva <ul style="list-style-type: none"> • VM prolongada • Permanência prolongada em UTIP • Delirium • SAI | <ul style="list-style-type: none"> Piores resultados <ul style="list-style-type: none"> • Mais tempo na UTI e no hospital • Maior custo |
| Manejo | ANALGO-SEDAÇÃO protocolizada pode oferecer benefício | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Primeira linha leve/moderada <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol e AINEs Primeira linha moderada/grave: opióides IV <ul style="list-style-type: none"> • Disfunção renal: considere uso de fentanil Segunda linha: controle de dor melhorado e poupador de opióides <ul style="list-style-type: none"> • Acetaminofeno • AINEs • Alfa 2-agonistas | <ul style="list-style-type: none"> Primeira linha: alfa 2-agonista <ul style="list-style-type: none"> • Pós-op. e pacientes cardíacos Segunda linha: <ul style="list-style-type: none"> • Cetamina • Propofol: considere PRIS <ul style="list-style-type: none"> - Minimizar dose (< 4 mg/kg/h) - Minimizar duração (< 48 h) • Benzodiazepínicos: considere delirium Estratégias peri-extubação para reduzir o risco de retirada | <ul style="list-style-type: none"> Primeira linha: Tratar doença médica (ou seja, BrainMaps) <ul style="list-style-type: none"> • Hipóxia • Hipotensão • Infecção/sepsis • Sedação excessiva • Falta de dormir Segunda linha: Não farmacológico <ul style="list-style-type: none"> • Melhorar a higiene do sono • Mobilidade precoce • Presença/envolvimento da família Terceira linha: Farmacológico <ul style="list-style-type: none"> • Minimizar a exposição à sedação |
| B | | | |
| | Bloqueador Neuromuscular (BNM) | Síndrome de Abstinência Iatrogênica (SAI) | Ambiente da UTIP e Mobilização Precoce |
| AValiação | <ul style="list-style-type: none"> Monitoramento de sequência de quatro estímulos (TOF – “train of four”) para monitorar a profundidade do BNM Interrupção de medicamentos: descontinuação do BNM e avaliação do tempo até o movimento <ul style="list-style-type: none"> • Se o movimento > 60 min após a descontinuação, diminuir sistematicamente a dose de infusão e reavaliar Avaliação da DOR durante o BNM: <ul style="list-style-type: none"> • Alterações agudas do SINAL VITAL ao utilizar BNMs • Considere interrupção do BNM | <ul style="list-style-type: none"> Avaliação para SAI pelo menos diariamente <ul style="list-style-type: none"> • Duração > 5 dias de exposição • Duração 3-5 dias com alta exposição Abstinência de opióides ou benzodiazepínicos <ul style="list-style-type: none"> • Ferramenta de Avaliação de Retirada (WAT-1) • Escala de Observação Sophia (SOS) Abstinência de alfa 2-agonista <ul style="list-style-type: none"> • Considere WAT-1 ou SOS • Considere sintomas únicos: taquicardia, hipertensão, insônia | <ul style="list-style-type: none"> Considere o status do seguinte: <ul style="list-style-type: none"> • Grau de envolvimento dos pais nas rondas e rotinas de atendimento ao paciente • Higiene do sono • Mobilidade • Idade < 6 anos • Atraso no desenvolvimento |
| Fatores de Risco | | <ul style="list-style-type: none"> Considerações para monitoramento e desmame <ul style="list-style-type: none"> • Duração da administração do medicamento • Dose cumulativa de exposição ao medicamento • Opióide multiagente e sedativo • Idade < 6 anos • Atraso no desenvolvimento | <ul style="list-style-type: none"> Fatores precipitantes <ul style="list-style-type: none"> • Ventilação mecânica • Sedação e outros medicamentos • Tratamento inadequado da dor • Falta de horário ou rotina • Ambiente barulhento • Leve |
| Complicações | <ul style="list-style-type: none"> Abrasões da córnea <ul style="list-style-type: none"> • Fechamento e lubrificação passivos das pálpebras | | <ul style="list-style-type: none"> Má higiene do sono <ul style="list-style-type: none"> • Aumento da demanda metabólica • Função adrenocortical alterada • Imunidade alterada • Aumento da percepção da dor • Delírio Imobilidade <ul style="list-style-type: none"> • Fraqueza adquirida na UTI • Delírio • SAI |
| Manejo | <ul style="list-style-type: none"> Considerar a dose mais baixa para administração em bolus ou infusão contínua Manter terapia de baixa dose ou interrupção de drogas para permitir a avaliação do paciente (dor e sedação) | <ul style="list-style-type: none"> Abordagem protocolizada para desmame de opióides e/ou sedativos <ul style="list-style-type: none"> • Diminui a duração da sedação e atenua o desenvolvimento de SAI Terapia de reposição <ul style="list-style-type: none"> • Ação mais prolongada e enteral quando possível • Metadona (opióide) • Lorazepam (benzodiazepina) • Alfa 2-agonista pode atenuar os sintomas de SAI opióide ou benzodiazepínico • Clonidina (alfa 2-agonista) | <ul style="list-style-type: none"> Intervenções ambientais <ul style="list-style-type: none"> • Estratégias de redução de ruído • Ciclismo dia-noite Mobilidade precoce <ul style="list-style-type: none"> • Protocolo padrão de vários componentes • Triagem de segurança diária • Objetivos de mobilidade progressiva • Monitore os parâmetros de segurança |

operacional padrão (SOP) da SCCM, a aceitação da recomendação exigia 1) mais de 70% de participação pela força-tarefa e 2) aprovação por mais de 80% dos eleitores. Todos os votos dissidentes deveriam ser acompanhados de uma justificativa para o dissenso. Nenhuma recomendação foi excluída da diretriz devido à discordância ou desacordo da maioria da força-tarefa.

RESULTADOS

Esta diretriz inclui 44 recomendações (14 fortes e 30 condicionais) e cinco declarações de boas práticas (Tabela 1). A Figura 1 resume os achados desta diretriz e fornece uma representação gráfica da interação entre os sete principais domínios de cuidado abordados. As informações abordando questões descritivas são apresentadas nos preâmbulos para cada domínio principal abaixo. Detalhes adicionais também podem ser encontrados no SDC (<http://links.lww.com/PCC/B920>), referenciado clicando nos hiperlinks inseridos relevantes

Figura 1. Resumo esquemático das recomendações das Diretrizes de Dor, Agitação, Bloqueio Neuromuscular e Delirium em Pacientes Pediátricos Gravemente Enfermos com Consideração das Recomendações do Ambiente e Mobilização Precoce da UTIP (PANDEM) e representação da interação entre escolha sedativa e analgésica em resultados não intencionais, mas relacionados. BrainMaps= Trazer oxigênio, Remover/Reduzir drogas delirigênicas, Ambiente do paciente, Imobilização, Nova disfunção de órgão, distúrbios Metabólicos, Acordado, Dor, Sedação, CAPD = Avaliação Cornell de Delirium Pediátrico, COMFORT-B = COMFORT-Comportamento, EEG = eletroencefalograma, TET= tubo endotraqueal, FLACC = Faces, Pernas, Atividade, Choro e Consolabilidade, SAI = Síndrome de Abstinência iatrogênica, VM = ventilação mecânica, BNM = agente bloqueador neuromuscular, AINE = antiinflamatório não esteroidal, pCAM-ICU = Método de Avaliação de Confusão Pediátrica para a UTI, PRIS = síndrome de infusão relacionada ao propofol, psCAM-ICU = Método de Avaliação de Confusão para a UTI pré-escolar, RASS = Escala de Agitação e Sedação de Richmond, SBS = Escala de Estado Comportamental, SOS = Escala de Observação de Sophia, TOF = teste de quatro estímulos, WAT-1 = Ferramenta de Avaliação de Retirada-1

Analgesia

A maioria dos pacientes pediátricos criticamente doentes sente dor na UTIP (13–15). Os fatores de risco para a dor em crianças são variados. Fatores específicos do paciente incluem estágio de desenvolvimento e cognitivo, capacidades de comunicação, estado mental e comorbidades subjacentes/disfunção de órgãos, enquanto fatores específicos da UTIP incluem a presença de VM, necessidade de procedimentos e dispositivos invasivos, exposições a medicamentos, interrupção do sono e mobilização (16–20). A analgesia é fornecida para aliviar a dor, controlar a agitação, evitar a remoção acidental de dispositivos (ou seja, tubos endotraqueais [TETs], drenos e dispositivos intravasculares), melhorar a sincronia paciente-ventilador, otimizar a hemodinâmica, diminuir o consumo de oxigênio e modular a resposta ao estresse. Fornecer analgesia adequada é importante, pois a dor persistente tem consequências fisiológicas e psicológicas adversas, incluindo imunossupressão, retardo na cicatrização de feridas, sono prejudicado, hiperalgesia (21-26), bem como sentimentos de desamparo, separação dos pais e o transtorno de estresse pós-traumático (18, 27, 28).

A avaliação precisa da dor pediátrica é crítica, mas existem barreiras significativas para isso, incluindo fatores relacionados ao paciente, como variação de desenvolvimento, atraso neurocognitivo ou sequelas neuro comportamentais relacionadas à doença (29). Os cuidadores podem não ter treinamento ou tempo para realizar avaliações, possuir viés intrínseco, ter disponibilidade analgésica inadequada ou não compreender os efeitos adversos (EAs) tanto da dor quanto dos agentes analgésicos (22, 29-32). O manejo da dor em crianças criticamente doentes envolve principalmente o uso de opióides, isoladamente ou em combinação com agentes não opióides (33, 34) (**Tabelas 1 e 2 do SDC**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). As terapias não farmacológicas complementam as intervenções farmacológicas, diminuindo os estressores ambientais, facilitando o relaxamento e a distração e facilitando o sono (35, 36). O leitor deve consultar a **Seção B da SDC** (<http://links.lww.com/PCC/B920>) para uma discussão mais detalhada das ferramentas de avaliação da dor, opções de analgésicos e farmacologia e adjuntos não farmacológicos.

Avaliação da dor.

Pergunta: Quais ferramentas de avaliação da dor devem ser usadas em pacientes pediátricos criticamente enfermos? (**SDC Seção B1**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Resposta:

- 1) Escalas com autorrelato:
 - a) “Sugerimos” que, em pacientes pediátricos criticamente enfermos com 6 anos ou mais que sejam capazes de se comunicar, a avaliação da dor por meio de autorrelato seja realizada rotineiramente usando a Escala Visual Analógica (EVA), Escala Numérica de Avaliação, Escala Oucher ou Wong-Baker Escala de dor de faces (*condicional, evidência de baixo nível*).
- 2) Escalas comportamentais/observacionais:
 - a) “Recomendamos” o uso das escalas Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability (FLACC) ou COMFORT-Behavior (COMFORT-B) para avaliar a dor em pacientes pediátricos criticamente doentes não comunicativos (*evidência forte, de nível moderado*).
 - b) “Recomendamos” o uso de ferramentas de avaliação observacional da dor ao invés de apenas sinais vitais para avaliação da dor pós-operatória em pacientes pediátricos criticamente enfermos (*evidência forte e de nível moderado*).
 - c) “Sugerimos” o uso de ferramentas de avaliação observacional da dor ao invés de apenas sinais vitais para avaliação da dor relacionada ao procedimento em pacientes pediátricos criticamente enfermos (*condicional, evidência de baixo nível*) em pacientes pediátricos criticamente enfermos.

Justificativa: As ferramentas de avaliação da dor podem ser divididas em escalas de auto-relato e de avaliação observacional. Em crianças capazes de se expressar, o autorrelato representa o “padrão ouro” para avaliação da dor (20, 22, 34–39). As ferramentas de auto-relato pediátricas mais comumente usadas são a VAS (40), a Numerical Rating Scale (41), a escala Oucher (42) e a escala de dor Wong Baker Faces (43) (**SDC Tabela 1**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Embora todas essas ferramentas tenham sido amplamente validadas em populações pediátricas a partir dos 3 anos de idade, as ferramentas de autorrelato são consideradas mais confiáveis em pacientes com pelo menos 6 anos de idade (17, 19, 22, 37–39, 44).

Os sistemas observacionais de pontuação da dor incorporam variáveis comportamentais ± fisiológicas para avaliar a dor em pacientes incapazes de relatar a dor (45-48). As escalas FLACC, COMFORT e COMFORT-B têm sido as ferramentas observacionais mais amplamente aplicadas em crianças criticamente doentes (**SDC Tabela 2**, <http://links.lww.com/PCC/B920>) (30, 37, 38, 49, 50). O escore FLACC avalia cinco componentes comportamentais e é altamente válido e confiável na avaliação da dor pós-operatória em crianças criticamente doentes (51, 52). O FLACC revisado foi desenvolvido e validado para uso em crianças não

verbais e com deficiência cognitiva (53). O escore COMFORT foi inicialmente desenvolvido e validado para avaliar o sofrimento geral em pacientes pediátricos criticamente enfermos, mas também se mostrou válido para diferenciar a dor de outras fontes de sofrimento (54, 55). A escala COMFORT-B modificada removeu os elementos de sinais vitais da escala COMFORT devido a preocupações quanto à sua confiabilidade para a avaliação da dor e angústia durante a doença crítica (55, 56).

Embora o consenso sobre o método ideal de avaliação da dor em crianças não verbais permaneça indefinido, os pesquisadores cada vez mais defendem sistemas de pontuação que incorporem uma combinação de variáveis comportamentais e fisiológicas (27, 28, 48, 57, 58). Nenhuma ferramenta de dor ou sedação foi validada para uso em pacientes pediátricos criticamente enfermos recebendo agentes bloqueadores neuromusculares (BNMs). Conseqüentemente, apesar das limitações de confiabilidade, alterações nos sinais vitais nesses pacientes podem indicar dor aguda e devem ser abordadas (59, 60).

Manejo farmacológico da dor

Pergunta: Qual classe de analgésico é superior para o tratamento da dor em pacientes pediátricos criticamente enfermos? (**SDC Seção B2**, <http://links.lww.com/PCC/B920>)

Resposta: “Recomendamos” que os opióides intravenosos sejam usados como analgésico primário para o tratamento da dor moderada a grave em pacientes pediátricos criticamente enfermos (*evidência forte e de nível moderado*).

Justificativa: Os opióides continuam sendo a base da terapia para o manejo da dor aguda cirúrgica e médica no paciente pediátrico gravemente enfermo, incluindo a dor associada à VM (33, 34) (**SDC Tabela 3**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Não há estudos comparando classes de analgésicos em todo o espectro de doença crítica pediátrica. No entanto, pesquisas de múltiplas práticas e estudos comparativos de classes intra-analgésicas descrevem os opióides IV como a principal classe de analgésicos usada em todo o espectro de pacientes pediátricos criticamente enfermos (3, 5, 33, 61, 62). Uma variedade de opióides intravenosos tem sido usada neste cenário, incluindo fentanil, morfina, hidromorfona e remifentanil (63-69). Devido à falta de metabólitos ativos, o fentanil pode ser preferido no cenário de disfunção renal. Morfina e hidromorfona devem ser usadas com cautela em pacientes com disfunção renal como metabólitos ativos que podem acumular e prolongar a duração dos efeitos (70, 71).

Pergunta: Os medicamentos analgésicos não opióides devem ser adicionados aos regimes à base de opióides para melhorar o controle da dor pós-operatória?

Resposta:

- 1) “Recomendamos” a adição de um anti-inflamatório não esteroide adjuvante (AINE) (IV ou oral) para “melhorar a analgesia pós-operatória precoce” em pacientes pediátricos criticamente enfermos (*evidência forte e de nível moderado*).
- 2) “Sugerimos” a adição de um AINE adjunto para “diminuir a necessidade de opióides” no período pós-operatório imediato em pacientes pediátricos criticamente enfermos (IV ou oral) (*evidência condicional de baixo nível*).
- 3) “Sugerimos” a adição de acetaminofeno adjunto (IV ou oral) para “melhorar a analgesia pós-operatória precoce” em pacientes pediátricos criticamente doentes (*evidência condicional de baixo nível*).
- 4) “Sugerimos” a adição de paracetamol adjuvante (IV ou oral) para “diminuir a necessidade de opióides” no pós-operatório imediato em pacientes pediátricos criticamente enfermos (*condicional, evidência de baixo nível*).

Justificativa: Adjuvantes não opióides, como AINEs e acetaminofeno, são comumente usados para fornecer analgesia em crianças criticamente doentes (**SDC Tabela 4**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Vários estudos, incluindo revisões sistemáticas, observaram que o uso de AINEs adjuvantes (principalmente ibuprofeno e cetorolaco) em pacientes pós-operatórios de UTIP cardíaca (72) e não cardíaca (73, 74) está associado a melhores escores de dor e diminuição nas necessidades de opióides (**SDC Tabela 5**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). No entanto, seu uso não foi associado a reduções nos EAs relacionados a opióides (72-76). O uso de AINEs a curto prazo não foi associado a aumento do sangramento pós-operatório, alterações significativas na função renal ou desenvolvimento de gastrite (77, 78). Não foram encontrados estudos avaliando o uso de AINEs para analgesia adjunta em pacientes não cirúrgicos de UTIP.

Em pacientes pediátricos criticamente enfermos após cirurgia abdominal ou torácica não cardíaca de grande porte (79) e correção de escoliose idiopática (80), a adição de acetaminofeno IV foi associada à redução do uso de morfina (SDC Tabela 5, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Duas revisões sistemáticas avaliaram o impacto do paracetamol oral ou intravenoso adjuvante nas necessidades de opióides em pacientes fora da UTI, e 16 de 26 estudos encontraram um efeito poupador de opióides do paracetamol, independentemente da via de administração (77, 78). O acetaminofeno adjunto pelo menos preserva e, em

alguns estudos, melhora os escores de dor (77, 78). Não foram observadas reduções nos EAs relacionados a opióides com a adição de acetaminofeno (79).

Manejo não farmacológico da dor.

Pergunta: O uso da musicoterapia diminui a dor pós-operatória em pacientes pediátricos criticamente enfermos? **(SDC Seção B3,** <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Resposta: “Recomendamos” que a musicoterapia seja oferecida para aumentar a analgesia para pacientes criticamente doentes pediátricos em pós-operatório (*evidência forte e de nível moderado*).

Justificativa: Os benefícios da musicoterapia incluem redução na dor, ansiedade, necessidade de medicação e marcadores inflamatórios, além de melhorias na qualidade do sono e na capacidade de mobilização (16, 81-86). Após procedimentos cirúrgicos gerais, a musicoterapia está associada à diminuição da dor pós-operatória, ansiedade e angústia, e diminuição da necessidade de opióides (35, 87). Em recém-nascidos criticamente doentes, a musicoterapia também está associada à diminuição da dor durante os procedimentos de punção do calcanhar (88, 89). A música pré-gravada tocada para pacientes cirúrgicos cardíacos pediátricos no perioperatório foi associada à redução da resposta ao estresse cirúrgico, diminuição da agitação no período pós-extubação imediato e melhora dos escores de dor com menores necessidades de analgésicos em comparação com controles não expostos à música (90). Uma revisão sistemática de musicoterapia através de música pré-gravada em pacientes pós-operatórios, incluindo crianças criticamente doentes, relatou reduções significativas nos escores de dor, escores de ansiedade e uso de opióides no pós-operatório imediato (35, 87).

Pergunta: A adição de sucção não nutritiva aumenta a analgesia durante procedimentos em pacientes pediátricos criticamente enfermos?

Resposta: “Recomendamos” que a sucção não nutritiva com sacarose oral seja oferecida a recém-nascidos e lactentes (< 12 meses) antes de realizar procedimentos invasivos (*evidência forte e de alto nível*).

Justificativa: A sucção não nutritiva com sacarose oral e leite materno extraído foi bem estudada na população de UTIN (83, 86, 91-98). O uso de sacarose oral teve o maior efeito em alguns estudos, mas as combinações de todas as técnicas de sucção não nutritiva com swaddling mostraram efeitos aditivos na redução da dor durante procedimentos de punção no calcanhar sem EAs relatados entre lactentes (99–101).

O uso de solução oral de sacarose isolada é benéfico durante procedimentos dolorosos sem evidência de redução do efeito do analgésico com uso repetido (102, 103). Comparado com nenhum pré-tratamento, o uso de sacarose sublingual foi prospectivamente associado ao embotamento do desconforto associado à inserção do tubo orogástrico (104). Uma vez que uma revisão sistemática de soluções de sabor doce em crianças mais velhas (1-16 anos) relatou evidências conflitantes na população em idade pré-escolar e nenhum benefício na população em idade escolar nos escores de dor, esta recomendação é limitada ao bebê (< 12 meses população idosa (105).

Sedação

A maioria dos pacientes que necessitam de VM receberá analgesia e/ou sedação para reduzir a ansiedade, manter a sincronia ventilador-paciente e facilitar os procedimentos de cuidados necessários (106–108). Encontrar um equilíbrio entre sedação excessiva e insuficiente é fundamental. A subsedação pode levar à remoção inadvertida do dispositivo (109, 110), ou aumento da ansiedade que pode levar a sequelas psicológicas e comportamentais residuais após a alta da UTIP (106, 111). A sedação excessiva está associada a VM prolongada, aumento do risco de falha inadvertida da extubação traqueal (6, 112), delírio (113), permanência prolongada na UTIP (LOS) (106) e desenvolvimento de tolerância e retirada iatrogênica (114-116). A profundidade ideal de sedação tem variabilidade significativa intra e inter paciente com base no processo da doença a ser tratada, estágio de evolução da doença, invasividade da terapia necessária e habilidades de desenvolvimento para cooperar com tratamentos e terapias. Várias opções sedativas, incluindo benzodiazepínicos, alfa 2-agonistas, propofol e cetamina, estão disponíveis para o profissional pediátrico crítico. Embora as recomendações específicas sobre esses agentes sejam encontradas abaixo, o leitor também deve consultar o **SDC, Seção C** (<http://links.lww.com/PCC/B920>) para discussão adicional, especialmente sobre agentes para os quais as evidências eram inadequadas para fazer recomendações.

Avaliação da sedação.

Pergunta: Quais escalas de avaliação de sedação são válidas para avaliar a profundidade da sedação em pacientes pediátricos criticamente enfermos? **(SDC Seção C1,** <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Resposta:

- 1) “Recomendamos” o uso da Escala Comfort-B ou da State Behavioral Scale (SBS) para avaliar o nível de

sedação em pacientes pediátricos ventilados mecanicamente (*evidência forte, de nível moderado*).

- 2) “Sugerimos” o uso da Escala de Agitação-Sedação de Richmond (RASS) para avaliar o nível de sedação em pacientes pediátricos ventilados mecanicamente (*condicional, evidência de baixo nível*).

Justificativa: A Escala Comfort-B (56, 117, 118) e a SBS (119, 120) foram validadas em vários ambientes de UTIP para avaliar o nível de sedação em pacientes pediátricos ventilados mecanicamente. Ambas as escalas diferenciam de forma confiável o adequado de super ou subsedação em pacientes que não receberam BNMs. Sua validade psicométrica foi apoiada em uma meta-análise de 13 escalas de sedação (121). Embora o RASS tenha sido validado apenas em um único estudo, ele é amplamente utilizado em cuidados intensivos pediátricos, pois constitui a base para determinar a adequação da triagem de delirium com o Pediátrico Confusion Assessment Method for the ICU (pCAM-ICU) e Cornell Avaliação de ferramentas de triagem de delírio pediátrico (CAPD) (122). As características de cada escala de avaliação de sedação estão descritas em detalhes na **Tabela 6 do SDC** (<http://links.lww.com/PCC/B920>).

Sedação Protocolizada.

Pergunta: Os pacientes pediátricos criticamente enfermos que necessitam de VM rotineiramente devem ter estabelecida uma profundidade alvo de sedação? (**SDC Seção C2**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Resposta: “Sugerimos” que todos os pacientes pediátricos que necessitam de VM tenham estabelecida uma profundidade alvo de sedação usando uma ferramenta de avaliação de sedação validada pelo menos uma vez ao dia (*evidência condicional de baixo nível*).

Justificativa: Dois estudos avaliando o impacto da sedação direcionada a um objetivo concluíram que direcionar um objetivo de escore de sedação pode minimizar o tempo em que o paciente fica agitado (123, 124). Embora um Estudo clínico Randomizado (ECR) multicêntrico maior não tenha encontrado diferença nas taxas de sedação ou analgesia inadequada, o grupo de intervenção neste estudo foi exposto a intervenções além de apenas direcionar o objetivo da profundidade da sedação (69).

Pergunta: A sedação protocolizada é superior à sedação não protocolizada em pacientes pediátricos criticamente enfermos?

Resposta: “Sugerimos” o uso de sedação protocolizada em todos os pacientes pediátricos criticamente enfermos que necessitem de sedação e/ou analgesia durante a VM (*condicional, evidência de baixo nível*).

Justificativa: Dez estudos (1 RCT e 9 revisões retrospectivas antes e depois) avaliaram o impacto da sedação/analgesia protocolizada em vários desfechos, incluindo duração da VM, permanência na UTIP, exposição a benzodiazepínicos e opióides, desenvolvimento de síndrome de abstinência iatrogênica (SAI), e outros eventos adversos (**SDC Tabela 7**, <http://links.lww.com/PCC/B920>) (69, 123-131). No único ECR, os resultados foram comparados entre UTIPs randomizadas para fornecer cuidados protocolados (escore de sedação direcionado, avaliação do despertar, teste de prontidão para extubação, ajuste de sedação a cada 8 horas, desmame da sedação e escolha e titulação de agente sedativo/analgésico prescrito) versus unidades prestação de cuidados não protocolados (69). Embora não tenha havido diferenças entre os grupos na analgesia ou sedação inadequada, duração da VM, permanência na UTIP, exposição a opióides e benzodiazepínicos ou SAI, a análise post hoc revelou uma porcentagem maior de dias de estudo em que os pacientes estavam acordados e calmos enquanto intubados no grupo de intervenção. Vários estudos antes e depois também relataram melhorias associadas em um ou mais desses desfechos, particularmente a exposição aos benzodiazepínicos, sem nenhum estudo relatando piores desfechos com a protocolização.

Interrupções diárias de sedação ou dias livres de drogas.

Pergunta: A interrupção diária da sedação (IDS) de rotina deve ser implementada em pacientes pediátricos criticamente enfermos que necessitam de VM e recebem infusões sedativas contínuas? (**SDC Seção C3**, <http://links.lww.com/PCC/B920>)

Resposta: A adição da IDS ao protocolo de sedação “não é sugerida” devido à falta de melhora nos resultados (*condicional, evidência de baixo nível*).

Justificativa: Um pequeno ECR de centro único relatou reduções nas taxas de infusão de sedativos, duração da VM e permanência na UTIP com IDS, mas é limitado porque houve múltiplas exclusões para IDS e muitos pacientes elegíveis foram excluídos devido a questões de segurança (132). Um ECR multicêntrico maior descobriu que a sedação protocolizada com IDS em comparação com

a sedação protocolizada sozinha não estava associada a melhorias nos resultados, enquanto a mortalidade foi realmente aumentada no braço IDS (133). Além disso, um terço dos pacientes falhou em uma triagem de segurança anterior à realização de uma IDS, o que pode ter resultados de segurança tendenciosos. Um grande ECR multicêntrico comparando os resultados em pacientes ventilados mecanicamente recebendo sedação protocolizada ou não protocolizada incluiu IDS no braço protocolizado quando a sedação era mais profunda do que o escore de sedação pré-definido (69). Como apenas 4% dos pacientes necessitaram de IDS para supersedação, a IDS pode não ser necessária quando a sedação direcionada a um objetivo já está sendo usada. Não há literatura suficiente para permitir comentários sobre o papel da IDS em pacientes que não estão recebendo sedação protocolizada (**SDC Tabela 8**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Estratégias de Peri-extubação.

Pergunta: Existem intervenções que estão associadas ou diminuem o risco de remoção não intencional do dispositivo em pacientes pediátricos ventilados mecanicamente? (**SDC Seção C4**, <http://links.lww.com/PCC/B920>)

Resposta: Durante o período de peri-extubação, quando a sedação é normalmente aliviada, “sugerimos” as seguintes estratégias de pacote para diminuir o risco de remoção inadvertida do dispositivo (*evidência condicional de baixo nível*):

- 1) Atribua uma profundidade alvo de sedação em frequência crescente para se adaptar às mudanças no estado clínico do paciente e comunique estratégias para atingir a meta de titulação.
- 2) Considere um protocolo de desmame da sedação.
- 3) Considere o padrão da unidade para a proteção de TOTs e plano de segurança.
- 4) Restrinja a carga de trabalho de enfermagem para facilitar o monitoramento frequente do paciente, diminuir a necessidade de sedação e o risco de automutilação.

Justificativa: Os estudos que abordam o nível de sedação e o impacto nos riscos de eventos não planejados ou remoção não intencional do dispositivo em pacientes pediátricos em ventilação mecânica são heterogêneos em desenho (**SDC Tabela 9**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). A instituição de IDS ou protocolos de sedação direcionados em dois ECRs separados demonstrou taxas semelhantes de eventos adversos relacionados ao dispositivo em cada grupo (69, 133, 134). Em seis estudos de melhoria de qualidade, as taxas de remoção não

intencional do dispositivo diminuíram consistentemente após a implementação dos componentes do pacote (fixação padronizada do TOT, aspiração padronizada do TOT, identificação de pacientes de alto risco, avaliações direcionadas de sedação, padronização e/ou protocolo de sedação, e protocolo de desmame da sedação durante o desmame do ventilador) (135–140).

Fornecimento farmacológico de sedação.

Várias opções de sedativos, incluindo benzodiazepínicos, alfa 2-agonistas, propofol e cetamina, estão disponíveis para o médico pediatra de cuidado crítico (**SDC Seção C5**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Embora as recomendações específicas sobre esses agentes sejam encontradas abaixo, o leitor também deve consultar o **SDC, Seção C5** (<http://links.lww.com/PCC/B920>) para discussão adicional, especialmente sobre agentes para os quais as evidências foram inadequadas para fazer recomendações. Um resumo da farmacologia relevante desses agentes é encontrado na **SDC Seção C5, Tabela 10** (<http://links.lww.com/PCC/B920>).

Pergunta: Qual é a classe sedativa preferida para sedação de pacientes pediátricos em ventilação mecânica criticamente doentes?

Resposta: “Sugerimos” o uso de alfa 2-agonistas como classe sedativa primária em pacientes pediátricos criticamente enfermos que necessitam de VM (*condicional, evidência de baixo nível*).

Justificativa: Cinco ECRs descobriram que a eficácia da sedação com um alfa 2-agonista foi semelhante à sedação com um benzodiazepínico (141–146). Vários pequenos ensaios clínicos randomizados demonstraram que a sedação com agonistas alfa 2 versus midazolam em pacientes de UTIP ventilados mecanicamente foi associada a uma redução nas necessidades de opióides após cirurgia cardíaca congênita, cirurgia de escoliose, lesão por queimadura e em pacientes de UTIP geral (141, 144, 145, 147). Um estudo sobre o uso de clonidina em recém-nascidos também demonstrou redução na administração de opióides (144). Uma coorte prospectiva (148) e dois Estudos clínicos Randomizados (ECRs) (146, 149) relataram reduções significativas na exposição a opióides e benzodiazepínicos com a adição de clonidina enteral programada. Embora as frequências cardíacas médias tenham sido mais baixas em pacientes tratados com alfa 2-agonistas (141, 145), bradicardia ou hipotensão exigindo intervenção não foi

aumentada em comparação com a sedação com benzodiazepínicos. Recomenda-se cautela ao usar agonistas alfa 2 administrados como infusões contínuas em pacientes com bradicardia subjacente ou em pacientes recebendo concomitantemente medicamentos para redução da frequência cardíaca (**SDC Tabela 11**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). O uso de benzodiazepínicos tem sido independentemente associado a um aumento da incidência de desenvolvimento de delirium (150-152) (consulte a seção *Delirium* para discussão adicional).

Pergunta: Um agonista alfa 2, quando comparado com um benzodiazepínico, deve ser usado para sedação em pacientes pediátricos ventilados mecanicamente após cirurgia cardíaca?

Resposta:

- 1) “Recomendamos” que a dexmedetomidina seja considerada como agente primário para sedação em pacientes pediátricos de cirurgia cardíaca pós-operatória em estado crítico com expectativa de extubação precoce (*evidência forte e de nível moderado*).
- 2) “Sugerimos” o uso de dexmedetomidina para sedação em pacientes pediátricos criticamente enfermos no pós-operatório de cirurgia cardíaca para diminuir o risco de taquiarritmias (*condicional, evidência de baixo nível*).

Justificativa: Vários estudos, incluindo duas revisões sistemáticas (153, 154) e dois ECRs (143, 155), compararam resultados após cirurgia cardíaca em pacientes pediátricos que receberam sedação com dexmedetomidina versus outros regimes, principalmente benzodiazepínicos com ou sem opióides. Dois estudos relataram redução da duração da VM com sedação com dexmedetomidina (153, 155), e um não mostrou diferença (143). Ambas as revisões sistemáticas relataram reduções agregadas em UTI e taquiarritmias, incluindo taquicardia ectópica juncional. Não foram relatados aumentos nos efeitos hemodinâmicos adversos clinicamente relevantes. Três estudos retrospectivos relataram redução do uso de midazolam com sedação com dexmedetomidina (147, 156, 157) e três estudos semelhantes relataram redução do uso de opióides (147, 156, 158). Um estudo retrospectivo relatou que o uso de dexmedetomidina foi associado à redução das chances de desenvolver lesão renal aguda após cirurgia cardíaca (159) (**SDC Tabela 12**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Propofol.

Pergunta: A sedação com propofol é segura em crianças ventiladas mecanicamente e qual é o seu papel?

Resposta:

- 1) “Sugerimos” que a sedação contínua com propofol em doses inferiores a 4 mg/kg/h (67 µg/kg/min) e administrada por menos de 48 horas pode ser uma alternativa segura de sedação para minimizar o risco de desenvolvimento da síndrome de infusão relacionada ao propofol (PRIS) (*condicional, evidência de baixo nível*).
- 2) A sedação contínua com propofol de curto prazo (< 48h) pode ser um adjuvante útil durante o período de peri-extubação para facilitar o desmame de outros agentes analgésicos antes da extubação (*boas práticas*).

Justificativa: Inicialmente descrito em 1992, o PRIS continua a preocupar os profissionais de cuidados intensivos pediátricos (160). Embora PRIS tenha se desenvolvido em 84% de uma pequena coorte recebendo propofol em doses superiores a 4 mg/kg/h (67 µg/kg/min) e uma duração de 48 horas (161), em cinco séries observacionais prospectivas maiores, nenhum caso foi relatado quando altas doses (4 mg/kg/h) e longas durações (48 h) foram evitadas (160, 162–165). O monitoramento/triagem sugeridos para PRIS durante a sedação contínua com propofol inclui eletrocardiograma (ECG) contínuo e medição intermitente de ácido láctico, triglicerídeos, creatina quinase, creatinina sérica e estudos de função hepática (166). Vários pequenos estudos relataram extubação precoce bem-sucedida usando sedação com propofol em crianças após procedimentos cirúrgicos cardíacos (163), pacientes com alto risco de falha de extubação (167) ou pacientes com queimaduras (168) (**SDC Tabela 13**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Cetamina.

Pergunta: Qual é o papel da cetamina na sedação de pacientes pediátricos criticamente doentes?”

Resposta: “Sugerimos” a consideração de sedação adjunta com cetamina em pacientes que não estão de outra forma em sua profundidade de sedação alvo predefinida (*evidência condicional de baixo nível*).

Justificativa: A cetamina parece ser uma alternativa segura e eficaz em pacientes que não estão adequadamente sedados com outros agentes (alfa 2-agonistas, benzodiazepínicos, opióides, barbitúricos ou propofol, por exemplo) ou como parte de uma estratégia de rotação de medicamentos (169, 170). Embora o uso de cetamina tenha sido amplamente evitado em pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) devido a relatos de aumentos na pressão do líquido cefalorraquidiano (171-173), um estudo prospectivo mais recente em 30 crianças ventiladas mecanicamente com TCE relatou que a pressão intracraniana (PIC) diminuiu

quando a cetamina adjuvante foi usada para pré-medicação antes da aspiração do TOT, bem como quando administrada para hipertensão intracraniana refratária, durante a qual também resultou um pequeno aumento na pressão de perfusão cerebral (174). A pré-medicação com cetamina pode ser considerada em 1) crianças criticamente doentes com PIC elevada antes de realizar procedimentos nocivos ou potencialmente angustiantes e 2) em crianças gravemente doentes com PIC elevada refratária a outro tratamento médico, incluindo sedação profunda e analgesia.

Bloqueio neuromuscular

Historicamente, os BNMs têm sido usados para otimizar a sincronia paciente-ventilador, redução do consumo de oxigênio e prevenção de extubação não intencional ou remoção do dispositivo (163). Mais recentemente, a confiança nos BNMs diminuiu devido à preocupação com complicações associadas, como neuropatia residual ou fraqueza e os benefícios cada vez mais reconhecidos de estratégias de sedação mais leves, quando apropriadas, para recuperação neurocognitiva (164). No entanto, permanecem estados e condições de doença que necessitam de bloqueio neuromuscular. A farmacologia e a dosagem relevantes de diferentes BNMs são encontradas no **SDC Seção D1, Tabela 14** (<http://links.lww.com/PCC/B920>), incluindo considerações e/ou precauções no contexto de disfunção renal e/ou hepática. A potencialização ou antagonismo do bloqueio neuromuscular também pode ocorrer no contexto de terapia medicamentosa concomitante ou certos estados ou condições de doenças médicas (**SDC Table 15**, <http://links.lww.com/PCC/B920>) (175–177). O leitor também pode consultar as **Seções D2-D4 do SDC**, (<http://links.lww.com/PCC/B920>) para discussão de questões importantes relacionadas ao BNM para as quais não foi possível fazer recomendações específicas.

Monitoramento do bloqueio neuromuscular.

Pergunta: Como a profundidade do bloqueio neuromuscular deve ser monitorada em pacientes pediátricos criticamente enfermos que recebem infusões contínuas de BNM?

Resposta:

- 1) “Sugerimos” que o monitoramento de sequência de quatro estímulos (TOF) seja usado em conjunto com a avaliação clínica para determinar a profundidade do bloqueio neuromuscular (*evidência condicional de baixo nível*).
- 2) “Sugerimos” usar a dose mais baixa de BNM necessária para alcançar os efeitos clínicos desejados e gerenciar a movimentação indesejada (*condicional, baixo nível de evidência*).

Justificativa: O método mais comumente descrito para avaliar o nível de bloqueio neuromuscular em pacientes críticos que recebem BNMs é por estimulação de nervo periférico ou monitoramento de sequência de quatro estímulos (TOF - *train-of-four*). Um a três espasmos normalmente indica bloqueio neuromuscular adequado (178). Pesquisas relataram que o monitoramento do TOF junto com a avaliação clínica é usado em 63-84% dos pacientes críticos que recebem BNMs (179, 180), enquanto uma pequena porcentagem de pacientes é avaliada usando apenas o TOF (181). Embora estudos em adultos tenham relatado menor exposição cumulativa de BNM, a titulação é guiada pelo uso de TOF ao invés de variáveis clínicas isoladas (182), dados corroborantes não existem em pacientes de UTIP. No entanto, como os estudos fazem uma correlação positiva entre a duração da exposição ou a dose cumulativa de BNM e o tempo de recuperação prolongado (178), parece prudente usar a dose de infusão contínua mais baixa e monitorar de perto a profundidade do bloqueio. A confiabilidade do TOF pode ser adversamente afetada por vários fatores do paciente, incluindo diaforese, temperaturas extremas da pele, edema periférico e idade jovem (ou seja, o uso de eletrodos grandes pode iniciar diretamente a contração muscular em vez da estimulação nervosa) (178, 183). Os benefícios da descontinuação intermitente do BNM para avaliar o nível de sedação/analgesia, facilitar o exame neurológico e reduzir a exposição total ao medicamento BNM foram relatados e podem ser valiosos, especialmente quando o uso de TOF não está disponível (178, 184, 185).

Pergunta: As medidas de atividade cerebral (eletroencefalograma bruto ou processado) devem ser usadas ao invés de ferramentas de pontuação clínica validadas para avaliar a profundidade da sedação em pacientes pediátricos criticamente doentes que recebem BNMs?

Resposta: O monitoramento baseado em eletroencefalograma pode ser um auxiliar útil para avaliação da profundidade da sedação em pacientes pediátricos criticamente enfermos recebendo BNMs (*boas práticas*).

Justificativa: A avaliação da profundidade da sedação durante o uso de BNMs é especialmente desafiadora. A medição formal da atividade cerebral tem sido proposta como uma modalidade adjunta para complementar a avaliação clínica ou ser usada quando as avaliações clínicas não estão disponíveis. Três monitores baseados em eletroencefalograma foram avaliados em crianças criticamente doentes, incluindo o

índice bispectral (BIS) (186), o monitor SNAP II (187, 188) e o eletroencefalograma amplificado (aEEG), embora o aEEG tenha sido quase usado exclusivamente para prever resultados após lesão isquêmica hipoxêmica neonatal (189-191). O monitoramento do BIS tem sido a ferramenta mais amplamente avaliada em crianças criticamente doentes (186). As únicas correlações relatadas entre o BIS e os escores de sedação clínica foram com a escala COMFORT, na qual o BIS discrimina melhor entre sedação adequada versus sedação além da adequada (192-194). Devido à variabilidade significativa entre pacientes em profundidades de sedação semelhantes, o monitoramento do BIS é mais adequado para determinar a profundidade da sedação ao invés de avaliar uma pontuação específica (195, 196). As limitações do monitoramento do BIS incluem sensibilidade a alguns agentes psicoativos (cetamina) (197-199) e alterações fisiológicas (hipotermia, hipoglicemia ou isquemia cerebral) levando a medições errôneas (200-202). O monitor SNAP II foi estudado de forma inadequada até o momento no ambiente da UTIP.

Sedação e analgesia durante o manejo do BNM.

Pergunta: Qual é o manejo necessário de sedação e analgesia de pacientes pediátricos que necessitam de BNMs?

Resposta: “Sugerimos” que a sedação e a analgesia sejam adequadas para prevenir a consciência antes e durante o uso de BNM (*condicional, evidência de baixo nível*).

Justificativa: A adequação da analgesia e sedação não pode ser avaliada clinicamente durante o uso de BNM. Historicamente, variáveis como alterações nos sinais vitais, sudorese e lacrimejamento foram sugeridas para sugerir agitação ou dor, embora não tenham especificidade em comparação com a avaliação objetiva do paciente (56, 203). O “Quinto Projeto de Auditoria Nacional do Royal College of Anesthetists e da Association of Anesthetists of Great Britain and Ireland” relatou que a taxa de ocorrência de consciência acidental durante a anestesia geral em crianças é de uma em 135 por questionamento direto e uma em cada 51.500 quando determinado por notificação espontânea, com a maioria dos casos relatados espontaneamente envolvendo dor não aliviada (204). A “Conferência de Consenso de Lesões Pulmonares Agudas Pediátricas” afirmou que os pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Pediátrico devem receber sedação direcionada mínima, porém eficaz, e que os BNMs devem ser usados apenas quando a sedação isolada for inadequada para obter VM eficaz (205). Até o momento, nenhum estudo pediátrico abordou especificamente sedação e analgesia ideais no contexto do uso de BNM. Apesar disso, o padrão de prática para fornecimento de sedação e analgesia durante a administração de BNMs

deve evitar o potencial de conscientização. O uso de BNMs de forma “somente em bolus” ou descontinuação programada de infusões contínuas, se clinicamente apropriado, permite avaliar a adequação da analgesia e sedação e a necessidade de paralisia contínua.

Complicações do BNM.

Pergunta: O fechamento passivo da pálpebra e a lubrificação versus outras medidas de proteção ocular devem ser usados para prevenir abrasões da córnea em crianças criticamente doentes que recebem BNMs? (**SDC Seção D5**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Resposta: “Recomendamos” uso rotineiro de fechamento passivo das pálpebras e lubrificação ocular para a prevenção de abrasões da córnea em pacientes pediátricos criticamente enfermos recebendo BNMs (*evidência forte e de nível moderado*).

Justificativa: Os BNMs inibem a contração do músculo esquelético, incluindo os músculos associados ao fechamento dos olhos e o reflexo de piscar. Como resultado, pode ocorrer ressecamento significativo dos olhos, ulceração da córnea, infecção e/ou perda da acuidade visual (206). A taxa de ocorrência relatada de abrasões da córnea em pacientes críticos é de 8-60%, embora os dados pediátricos sejam menos robustos (206-210). Intervenções protetoras padrão incluem fechamento passivo da pálpebra, tapa-olho e pomada lubrificante oftálmica. Apenas um estudo avaliou especificamente o uso de uma intervenção além desta para prevenir abrasões da córnea em crianças. Em um ECR multicêntrico de 237 crianças recebendo BNMs por mais de 36 horas, a adição de uma câmara de umidade aos cuidados padrão com fechamento rotineiro da pálpebra e pomada lubrificante não diminuiu a taxa de ocorrência de abrasões da córnea (206). Os pesquisadores concluíram que o uso de fechamento ocular de rotina e pomada lubrificante oftálmica era tão eficaz quanto uma câmara de umidade com lubrificação ocular. Como abrasões da córnea em crianças que recebem BNMs podem se desenvolver rapidamente (dentro de 48 h), o uso vigilante de lubrificação ocular e fechamento passivo das pálpebras deve ser uma prioridade.

Delirium na UTI

O Delirium é uma síndrome de disfunção cerebral aguda que se caracteriza pelas características centrais de desatenção e desconhecimento, com possíveis alterações secundárias na cognição. O delirium geralmente se manifesta com um curso flutuante de gravidade e ocorre como uma consequência fisiológica

direta de uma condição médica ou cirúrgica. Os distúrbios neurocognitivos agudos associados são uma alteração de um distúrbio neurocognitivo de base estabelecido ou em evolução (211). Fisiopatologicamente, a neurotransmissão aberrante e um desequilíbrio das ações estimulatórias versus inibitórias dos neurotransmissores e receptores leva aos sintomas e comportamentos observados (212-214). Delirium é categorizado com base em sintomas psicomotores, incluindo hipoatividade, hiperatividade ou uma mistura dos dois.

O Delirium é categorizado com base em sintomas psicomotores. Pacientes com delirium hipoativo podem parecer apáticos, afastados do ambiente ou com níveis de excitação deprimidos (215, 216) e raramente provocam preocupação, apesar de serem mais propensos a ter resultados piores (215, 217, 218). Pacientes com delirium hiperativo sofrem de agitação, labilidade emocional ou comportamento disruptivo, embora essa seja a forma menos comum de delirium na UTI (219, 220). Os pacientes que demonstram comportamentos hiperativos e hipoativos são categorizados como tendo um subtipo misto de delirium.

O Delirium é altamente prevalente (taxas relatadas de até 80%) em todo o espectro de estados de doença na UTIP e seu desenvolvimento deve ser considerado uma possibilidade em todos os pacientes pediátricos criticamente doentes (113, 152, 221-236). Vários estudos determinaram os principais fatores de risco para delirium na UTI em pacientes pediátricos. Os “fatores de risco predisponentes” para o delirium incluem idade mais jovem, atraso no neurodesenvolvimento, estado nutricional ruim e doença cardíaca cianogênica. “Fatores de risco precipitantes” incluem exposição a benzodiazepínicos, coma e sedação profunda, necessidade de VM invasiva e tempo prolongado de *bypass* cardiopulmonar (113, 151, 152, 221, 222, 226, 234, 237-239) (**SDC Seção E1, Tabela 16**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Delirium em pacientes pediátricos criticamente enfermos está associado a aumentos na permanência hospitalar e na UTIP, duração da VM, custos hospitalares e mortalidade hospitalar (113, 151, 221, 222, 224, 234, 237-240).

Monitoramento de delirium.

Pergunta: Quais ferramentas de triagem de delirium têm a melhor validade e confiabilidade em pacientes pediátricos criticamente doentes? (**SDC Seção E2**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Resposta: “Recomendamos” o uso do pCAM-ICU pré-escolar e pediátrico (ps/pCAM-ICU) ou do CAPD como as ferramentas de monitoramento de delirium mais válidas e confiáveis em pacientes

pediátricos criticamente doentes (*evidência forte e de alto nível*).

Justificativa: Das cinco ferramentas de triagem de delirium específicas para pediatria disponíveis, três são relevantes para pacientes de UTIP (**SDC Seção E2b**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Os ps/pCAM-ICU são considerados avaliações “point-in-time”, usando componentes de observação e interativos (241), e mantendo a base de seu precursor altamente válido e confiável, o Método de Avaliação de Confusão de Adultos para a UTI. O pCAM-ICU foi originalmente validado em uma coorte prospectiva de pacientes de UTIP clínico geral e /cirúrgica com mais de 5 anos de idade e foi associado a alta sensibilidade (83%) e especificidade (99%) em comparação com a avaliação psiquiátrica e alta confiabilidade interexaminadores (kappa de 0,96) (225). O CAM-ICU pré-escolar psCAM-ICU é uma adaptação do pCAM-ICU para atender os déficits de linguagem e cognitivos em crianças com desenvolvimento menor que 5 anos. O psCAM-ICU foi inicialmente validado em uma grande coorte prospectiva de pacientes de UTIP médico e cirúrgica com menos de 5 anos e demonstrou boa sensibilidade (75%) e alta especificidade (91%) em comparação com avaliação psiquiátrica e boa confiabilidade interexaminadores (kappa de 0,79) (226). O psCAM-ICU foi posteriormente validado em lactentes com menos de 6 meses e novamente realizado com alta sensibilidade (95%) e especificidade (81%) (242). (**SDC Tabela 17**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). A Avaliação Cornell para Delirium Pediátrico (CAPD) é um instrumento observacional de delirium, adaptado da escala Delirium de Emergência em Anestesia Pediátrica, projetado para melhorar a capacidade de detectar todos os subtipos de delirium (223, 227) (**SDC Table 18**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Em uma população mista de UTIP médico-cirúrgica, o CAPD teve bom desempenho, sensibilidade (94%) e especificidade (79%), em comparação com a avaliação psiquiátrica. A confiabilidade ou consistência da pontuação entre os avaliadores de enfermagem foi alta com um kappa de 0,94 (214), embora isso tenha sido menor em um estudo recente de confiabilidade de avaliadores de enfermagem de acompanhamento (kappa de 0,6), particularmente em pacientes com menos de 2 anos de idade (243).

Pergunta: Os pacientes pediátricos criticamente doentes devem ser submetidos à triagem de rotina de delirium?

Resposta: “Recomendamos” triagem de rotina para delirium na UTI usando uma ferramenta validada em pacientes pediátricos criticamente

enfermos da admissão até a alta da UTI ou transferência (*evidência forte e de alto nível*).

Justificativa: O cuidado de pacientes pediátricos criticamente enfermos é complicado e requer a colaboração e efetividade de uma equipe interdisciplinar. O monitoramento de rotina na UTI incorpora a vigilância de múltiplos órgãos e sistemas, apoiando o manejo agudo da disfunção orgânica em curso. Portanto, a recomendação para a implementação de monitoramento de rotina para disfunção cerebral aguda considera a disponibilidade de ferramentas válidas e eficientes à beira do leito e a capacidade de identificar e modificar fatores de risco, criando uma oportunidade para reduzir a prevalência, morbidade e mortalidade associada ao delirium. Com a disponibilidade de ferramentas de triagem validadas (veja acima), o monitoramento do delirium na UTIP é viável (152, 224-227, 229, 242). Reconhecemos atualmente que o delirium na UTI é altamente prevalente entre crianças criticamente doentes, com predominância do subtipo hipoativo, que é mais facilmente ignorado sem triagem de rotina. O objetivo do monitoramento do delirium é, em última análise, implementar estratégias de atendimento ao paciente para diminuir sua taxa de ocorrência e efeito sobre os resultados clínicos, como mortalidade e entender melhor o papel da disfunção cerebral aguda na qualidade de vida de sobreviventes pediátricos de doenças críticas.

Prevenção e Manejo do Delirium na UTIP.

Manejo não farmacológico do delirium

Pergunta: Entre os pacientes pediátricos críticos, quais estratégias “não farmacológicas” reduzem a incidência e/ou diminuem a duração ou gravidade do delirium? (SDC Seção E3, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Resposta:

- 1) Dado o baixo risco para o paciente e o possível benefício ao paciente para reduzir a taxa de ocorrência e/ou diminuir a duração ou gravidade do delirium, “sugerimos” as seguintes “estratégias não farmacológicas”: otimização da higiene do sono, uso de rondas interdisciplinares, envolvimento da família na rondas e envolvimento da família com cuidados diretos ao paciente (*condicional, evidência de baixo nível*).
- 2) “Sugerimos” a realização de mobilização precoce, quando viável, para reduzir o desenvolvimento de delirium (*condicional, evidência de baixo nível*), embora os dados sejam insuficientes para fazer uma recomendação sobre o impacto dessa intervenção na duração ou gravidade do delirium.

Justificativa: O impacto do ambiente na prevenção do delirium ainda não foi estudado de forma robusta em crianças. Apesar dos dados limitados, a implementação de modificações ambientais como a manutenção dos ciclos dia/noite com uso de luz artificial e luz solar durante o dia e condições saudáveis de sono à noite (minimização de ruído, luz e estimulação) podem impactar na taxa de ocorrência e gravidade do delirium em crianças (244-246). Abordagens interativas, como estimulação cognitiva e atividade física durante o dia, podem aumentar a orientação durante o dia e a qualidade do sono à noite. A presença e o envolvimento da família, membros da equipe de cuidados familiares e objetos de conforto de casa também podem ajudar a tranquilizar e reorientar os pacientes. Estudos em adultos criticamente doentes mostraram diminuição da taxa de ocorrência e duração do delirium com a implementação da mobilização precoce. Um estudo prospectivo de centro único suporta indiretamente a potencial eficácia dessa abordagem em crianças. Durante um período de 22 meses, a implementação em fases de sedação protocolizada seguida de mobilização precoce foi associada a uma redução de quase 40% nas taxas de delirium (224). A mitigação do delirium é muitas vezes alcançada pela resolução da doença crítica subjacente ou outras condições médicas contribuintes. Portanto, os passos iniciais no manejo do delirium devem se concentrar na identificação e tratamento dessas etiologias subjacentes (231, 239, 240, 247-249). Os diagnósticos diferenciais devem ser considerados usando um modelo como o *BrainMaps*: (B) Trazer oxigênio, (R) Remover/Reduzir drogas deliriogênicas, (A) Atmosfera do paciente, (I) Imobilização, (N) Nova disfunção de órgão, (M) Distúrbios metabólicos, (A) Despertar, (P) Dor, (S) Sedação (SDC Table 19, <http://links.lww.com/PCC/B920>) (247).

Tratamento farmacológico do delirium

Pergunta: Quais estratégias “farmacológicas” de sedação reduzem a incidência e/ou diminuem a duração ou gravidade do delirium em pacientes pediátricos criticamente enfermos?

Resposta:

- 1) “Recomendamos” minimizar a sedação à base de benzodiazepínicos quando possível em pacientes pediátricos criticamente enfermos para diminuir a taxa de ocorrência e/ou duração ou gravidade do delirium (*evidência forte e de nível moderado*).
- 2) “Sugerimos” estratégias para minimizar a exposição geral à sedação sempre que possível para reduzir o coma e a taxa de ocorrência e/ou gravidade do delirium em pacientes pediátricos criticamente doentes (*evidência condicional de baixo nível*).

Justificativa: A disfunção de órgãos grave e múltipla ou a necessidade de sedação prolongada para VM complica o manejo e a resolução bem-sucedida do delirium. Devido à relativa falta de especificidade dos sintomas de delirium (por ex., ansiedade, agitação ou combatividade), a diferenciação de delirium de outras causas pode ser um desafio e o tratamento inadequado dos sintomas de delirium com sedação, por exemplo, agrava ainda mais os sintomas. A exposição ao benzodiazepínico é um fator de risco independente para delirium (150-152). Portanto, evitar e/ou diminuir o uso de sedação com benzodiazepínicos é importante para a prevenção e tratamento do delirium. Em um pequeno ECR de centro único, as taxas de delirium foram significativamente menores em pacientes sedados com dexmedetomidina em comparação com midazolam após cirurgia de escoliose (125, 141). Outros estudos de coorte demonstraram melhora da gravidade ou resolução do delirium com a diminuição ou descontinuação dos benzodiazepínicos (150-152). Estados de sedação profunda também foram associados ao delirium (113). ECRs em pacientes pediátricos saudáveis relataram diminuição do delirium do despertar após anestesia geral com o uso de dexmedetomidina (250) e melatonina (251), mas nenhum desses estudos foi concluído no ambiente da UTIP. A redução da exposição aos benzodiazepínicos pela adição ou transição para sedação com dexmedetomidina diminuiu a taxa de ocorrência de delirium em vários ECRs de adultos (252-256).

Pergunta: O uso de haloperidol ou antipsicóticos atípicos reduz a taxa de ocorrência e/ou diminui a duração ou gravidade do delirium em pacientes pediátricos criticamente enfermos?

Resposta:

- 1) “Não sugerimos” o uso rotineiro de haloperidol ou antipsicóticos atípicos para a prevenção ou diminuição da duração do delirium em pacientes pediátricos criticamente enfermos (*evidência condicional de baixo nível*).
- 2) “Sugerimos” que em pacientes pediátricos criticamente enfermos com delirium refratário, haloperidol ou antipsicóticos atípicos sejam considerados para o manejo de manifestações graves de delirium, levando em consideração os possíveis efeitos adversos do medicamento (*evidência condicional de nível moderado*).
- 3) “Recomendamos” um ECG inicial seguido de monitoramento de rotina de eletrólitos e intervalo QTc para pacientes recebendo haloperidol ou antipsicóticos atípicos (*evidência forte e de nível moderado*).

Justificativa: Os antipsicóticos têm sido usados para controlar as manifestações de delirium na população adulta e pediátrica. No entanto, um recente ECR multicêntrico em adultos não encontrou redução na duração do delirium com o uso de haloperidol ou um antipsicótico atípico (ziprasidona) (257). Embora faltem dados de eficácia pediátrica no delirium refratário ou grave, o uso de antipsicóticos atípicos pode melhorar os sintomas de delirium e facilitar o desmame da sedação e da VM (258, 259). Os efeitos globais ou de longo prazo desta estratégia não são conhecidos. Consequentemente, o uso rotineiro de antipsicóticos para prevenir delirium em pacientes pediátricos criticamente doentes não é sugerido, embora seu uso possa ser cuidadosamente considerado para controle de sintomas em pacientes com delirium refratário e/ou grave. O manejo do delirium com qualquer antipsicótico não é aprovado para uso em pacientes pediátricos nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration. Como os antipsicóticos não “tratam” a(s) causa(s) do delirium, a vigilância para identificar e modificar os fatores exacerbantes continua sendo fundamental. Devido aos efeitos colaterais cardíacos, os pacientes tratados com haloperidol ou antipsicóticos atípicos devem ter monitoramento de eletrólitos e ECG em intervalos regulares. O manejo de exacerbações graves de delirium deve ser limitado à menor dose eficaz para diminuir o risco de efeitos colaterais e ocorrer em conjunto com tratamentos não farmacológicos de baixo risco, de preferência antes de iniciar a terapia farmacológica (SDC Tabela 20, <http://links.lww.com/PCC/B920>) (244, 245, 260–262). A colaboração com a psiquiatria infantil e de adolescentes pode ser benéfica quando disponível para fornecer orientações sobre o manejo farmacológico e cuidados contínuos uma vez transferidos para fora da UTIP.

Síndrome de abstinência iatrogênica (SAI)

A SAI é uma síndrome clínica que se manifesta após uma droga ser interrompida, rapidamente desmamada ou quimicamente revertida após exposição prolongada (116, 263, 264) e geralmente está correlacionada com o desenvolvimento de tolerância a drogas (SDC Seções F e G, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Os sintomas de SAI podem frequentemente ser inespecíficos, frequentemente representando ativação e/ou disfunção autonômica (taquipneia, taquicardia, hiperpirexia e sudorese) (116, 265), disfunção gastrointestinal (vômitos e diarreia) e/ou alterações do SNC (agitação, nervosismo, convulsões, alucinações, delirium) (266-269). O início dos sintomas de SAI pode ser retardado após o desmame ou descontinuação de medicamentos com metabólitos ativos (por ex., morfina, diazepam, midazolam) ou na condição de disfunção renal e/ou hepática (265). A

prevalência de SAI após a administração de opióides e/ou benzodiazepínicos em pacientes de UTIP foi de até 87% (61, 263, 264, 267, 269-272). O delineamento da epidemiologia da SAI a partir de classes específicas de medicamentos permanece desafiador devido ao uso concomitante frequente de várias classes de medicamentos e variabilidade nas estratégias de desmame. Os fatores de risco para o desenvolvimento de SAI de opióides e/ou benzodiazepínicos incluem duração e dose cumulativa, uso de múltiplos opióides e sedativos, idade inferior a 6 anos (particularmente < 6 meses), comprometimento cognitivo pré-existente e estado crítico de doença envolvendo o SNC (263, 264, 266, 269, 270, 272). Embora a variabilidade substancial na exposição à dose cumulativa de opióides e benzodiazepínicos tenha se correlacionado com o desenvolvimento de SAI, relatos mais recentes de doses mais baixas sugerem que os limiares liberais para triagem de SAI seriam prudentes (268, 270). A escolha do opióide não teve impacto significativo no risco de SAI, enquanto três ou mais classes de analgésicos e/ou sedativos foram independentemente associadas a um risco aumentado de SAI (268) (**SDC Table 21**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Embora uma descrição formal de SAI para alfa 2-agonistas ainda não tenha sido publicada, uma constelação comum de sintomas, incluindo taquicardia ou hipertensão rebote, agitação e irritabilidade, insônia, tremores, hipertonciedade, vômitos e diarreia tem sido descrita com frequência e sugerem que SAI para agonistas alfa 2 ocorre e também é bastante prevalente (27-83%) (273-278).

Monitoramento para SAI.

Pergunta: Como os pacientes pediátricos criticamente doentes devem ser monitorados para SAI de opióides e/ou benzodiazepínicos?

Resposta:

- 1) “Recomendamos” o uso da Ferramenta de Avaliação de Retirada/abstinência-1 (WAT-1) ou da Escala de Observação Sophia (SOS) para a avaliação de SAI devido à retirada de opióides e benzodiazepínicos em pacientes pediátricos criticamente doentes (*evidência forte e de nível moderado*).
- 2) “Sugerimos” triagem rotineira de SAI após uma duração mais curta (3-5 dias) quando doses mais altas de opióides ou de benzodiazepínicos são usadas (*evidência condicional de nível moderado*).

Justificativa: Embora os sintomas clínicos por si só possam gerar suspeita de desenvolvimento de SAI, o uso de ferramentas de triagem validadas permite consistência e padronização do diagnóstico. Até

recentemente, as únicas ferramentas validadas disponíveis para os profissionais de UTIP eram aquelas baseadas na retirada neonatal de opióides, como a pontuação de abstinência neonatal de Finnegan (114, 115, 264, 269, 279-281). O WAT-1 (282) e o SOS (283) foram validados para o diagnóstico de SAI à base de opióides e benzodiazepínicos em populações de UTIP (284). O WAT-1 usa uma escala numérica de 12 pontos e é recomendado para ser pontuado em intervalos de 12 horas ou menos. Escores maiores ou iguais a 3 são consistentes com a presença de SAI, mas não podem diferenciar entre abstinência de opióides e benzodiazepínicos (263, 271). O WAT-1 é altamente sensível e específico para SAI de benzodiazepínicos e opióides com boa confiabilidade entre avaliadores. Não pode, entretanto, diferenciar entre abstinência de opióides e benzodiazepínicos (271). O SOS foi validado em um estudo de centro único (283). Semelhante ao WAT-1, a sensibilidade e a especificidade são boas, assim como a validade concorrente (267). É composto por uma escala de 15 itens que incorpora alterações na frequência cardíaca e respiratória, além de sinais de disfunção autonômica, irritabilidade do SNC e disfunção gastrointestinal (272, 283). Pontuações maiores ou iguais a 4 são consistentes com a SAI. Semelhante ao WAT-1, a sensibilidade e a especificidade são boas, assim como a validade concorrente. Devido à incorporação adicional de distúrbios de movimento e presença de alucinações, o SOS pode ser mais sensível na triagem para retirada de benzodiazepínicos, embora o significado dessas diferenças não tenha sido adequadamente avaliado.

Pergunta: Como os pacientes pediátricos criticamente doentes devem ser monitorados para SAI de alfa 2-agonistas?

Resposta: Até que uma ferramenta de triagem validada seja desenvolvida, o monitoramento de SAI de alfa 2-agonistas deve ser realizado usando uma combinação de sintomas associados (hipertensão inexplicável ou taquicardia) com o uso adjunto de uma ferramenta validada de triagem de benzodiazepínicos e opióides (*boa prática*).

Justificativa: Os regimes de sedação baseados em alfa 2-agonistas estão sendo cada vez mais usados no ambiente da UTIP para o cuidado de pacientes pediátricos criticamente enfermos. As ferramentas de triagem SAI atualmente disponíveis, incluindo o WAT-1, SOS e o Escore de Abstinência de Benzodiazepínicos e Opióides, são inadequadas para avaliar a retirada de alfa 2-agonistas, pois não incluem vários sintomas que parecem ser exclusivos da retirada de alfa 2-agonistas, especialmente hipertensão inexplicável e taquicardia (264, 266, 274-276, 278) (**SDC Tabela 22**, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Como opióides e

benzodiazepínicos também podem ser administrados concomitantemente com alfa 2-agonistas, a sobreposição de sintomas de SAI em todas as três classes de agentes pode dificultar a identificação do(s) agente(s) responsável(is) pelo desenvolvimento de SAI, impedir o diagnóstico correto e, assim, o início imediato das estratégias de mitigação apropriadas. Comum ao SAI de todos os agentes, a relativa falta de especificidade dos sintomas também pode impedir a identificação de dor e agitação não baseada na abstinência e delírium, o que pode atrasar ainda mais as intervenções direcionadas adequadamente (6, 115).

Prevenção e Manejo de SAI.

Pergunta: Quais são as estratégias ideais para o manejo de SAI por opióides e benzodiazepínicos em pacientes pediátricos criticamente doentes?

Resposta:

- 1) “Sugerimos” que a SAI relacionada a opióides seja tratada com terapia de reposição de opióides para atenuar os sintomas, independentemente da dose anterior e/ou duração ou exposição ao opióide (*condicional, evidência de baixo nível*).
- 2) A SAI relacionada aos benzodiazepínicos deve ser tratada com terapia de reposição de benzodiazepínicos para atenuar os sintomas, independentemente da dose anterior e/ou duração da exposição aos benzodiazepínicos (*boa prática*).

Justificativa: Como a SAI é um fenômeno baseado em receptores, o manejo deve incluir a reinstituição de um agente (opióide ou benzodiazepínico) que tenha a mesma atividade em receptor. A preponderância de estudos avaliando a terapia de reposição de opióides para SAI foi realizada com metadona, provavelmente devido à sua alta biodisponibilidade enteral e meia-vida longa, o que permite uma dosagem menos frequente (285, 286). Em dois ensaios clínicos randomizados, altas doses de metadona e um período de redução mais longo tendem a ser mais eficazes em diminuir o desenvolvimento de SAI (287, 288). Duas revisões sistemáticas apoiam a segurança e a eficácia da metadona para a prevenção de SAI durante o desmame e manejo de opióides se os sintomas se desenvolverem (285, 289). À medida que os sintomas de SAI se desenvolvem ou se repetem em até um terço dos pacientes que usam uma redução gradual de metadona, a triagem de SAI durante o desmame da metadona continua sendo importante (290, 291). Os dados que descrevem o uso de outros opióides enterais (morfina, oxicodona) são limitados e não foram realizadas comparações de diferentes agentes enterais, impossibilitando a recomendação de um agente

específico. Em pacientes que não toleram a ingestão enteral, agentes IV podem ser usados.

Existem menos dados sobre o tratamento de SAI relacionada com benzodiazepínicos. Dois estudos retrospectivos relataram mitigação dos sintomas com o uso de redução gradual e/ou conversão de benzodiazepínicos IV para enterais de ação mais longa (114, 292). Embora a maioria dos estudos que discutem benzodiazepínicos enterais para prevenção e manejo de SAI use lorazepam devido à sua maior duração de ação, estudos de eficácia comparando benzodiazepínicos enterais não foram realizados. Dados limitados de duas pequenas séries prospectivas sugerem que a adição de agentes alfa 2-agonistas também pode mitigar o desenvolvimento de SAI por opióides e/ou benzodiazepínicos (143, 293) (**SDC Seção G3**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Pergunta: Quais são as estratégias ideais para o manejo da SAI por alfa 2-agonista em pacientes pediátricos criticamente enfermos?

Resposta: A SAI relacionada ao alfa 2-agonista deve ser tratada com terapia de reposição de alfa 2-agonista IV e/ou enteral para atenuar os sintomas, independentemente da dose anterior e/ou duração da exposição ao alfa 2-agonista (*boa prática*).

Justificativa: Assim como na SAI associado a outros agentes, o SAI associado ao alfa 2-agonista é idealmente administrado com a reposição de um alfa 2-agonista intravenoso ou enteral. No entanto, os dados sobre as estratégias ideais de desmame e/ou substituição permanecem limitados. Dados limitados sugerem sintomas de SAI reduzidos, especificamente taquicardia inexplicável e hipertensão, com uso adjunto de clonidina enteral antes do desmame e/ou interrupção da infusão de dexmedetomidina (156, 294, 295). Com base em uma pesquisa internacional de práticas relacionadas ao uso de dexmedetomidina e manejo de abstinência, a prática acima parece ser comum, pois 81% dos entrevistados relataram o início da clonidina em conjunto com um desmame regimentado de dexmedetomidina para evitar a abstinência. No entanto, a dosagem relatada de clonidina nesses protocolos foi variável e a taxa de desmame de dexmedetomidina não foi fornecida. A pesquisa também não foi projetada para avaliar o impacto dessa prática sobre os sintomas da SAI, deixando essa área como uma área que requer mais estudos (273).

Pergunta: O desmame analgésico/sedativo protocolizado versus analgésico/sedativo não protocolizado deve ser usado para reduzir a duração

da redução gradual do agente e prevenir ou reduzir o desenvolvimento de SAI em pacientes pediátricos criticamente enfermos?

Resposta: “Sugerimos” o uso de um protocolo padronizado para desmame de sedação/analgesia para diminuir a duração da redução da sedação e atenuar o surgimento de SAI (*condicional, evidência de baixo nível*).

Justificativa: Enquanto a sedação protocolizada normalmente engloba a titulação de agentes para atingir as metas de sedação durante a VM, a SAI ocorre mais frequentemente durante o desmame do ventilador ou após a extubação, quando os sedativos estão sendo desmamados. Seis estudos foram encontrados abordando mais especificamente a protocolização do desmame de opióides e benzodiazepínicos (agentes IV e/ou enterais) e seu impacto na duração do processo de desmame, exposição cumulativa ao medicamento e desenvolvimento de sintomas de SAI (SDC Table 23, <http://links.lww.com/PCC/B920>). Todos os cinco estudos que avaliaram a duração do desmame sedativo relataram desmame mais rápido com protocolização (124, 296-299), bem como uma diminuição (124, 297) ou nenhuma diferença (298, 299) na taxa de ocorrência de desenvolvimento de SAI. Dois estudos relataram taxas semelhantes (300) ou reduzidas de SAI (299) com desmame protocolizado versus não protocolizado, com pacientes mais protocolizados sendo totalmente desmamados de sedativos antes da alta hospitalar.

Otimizando o ambiente

O ambiente da UTIP pode influenciar negativamente os pacientes durante o manejo e a recuperação de doenças críticas. Pode haver benefícios significativos na prática de cuidados centrados no paciente e na família, melhorando a higiene do sono e promovendo uma cultura de mobilização precoce e exercícios na UTIP. Embora os dados sobre os efeitos da otimização ambiental sejam limitados, os riscos de implementar tais mudanças são frequentemente baixos, com efeitos potencialmente benéficos para pacientes e familiares. Apoiar um ambiente de envolvimento dos pais e cuidadores com o atendimento ao paciente provavelmente beneficia diretamente os pacientes e pode diminuir os níveis de estresse e ansiedade dos pais. De fato, a Academia Americana de Pediatria e a ACCM recomendam um foco no cuidado centrado no paciente e na família, levando em consideração as necessidades, valores e preferências do paciente ou da família ao tomar decisões clínicas, mantendo as famílias bem informadas e envolvendo-as ativamente no atendimento ao paciente (301).

O ambiente também impacta diretamente na qualidade e quantidade do sono do paciente. A privação do sono é um estressor significativo relatado por sobreviventes de doenças críticas (302, 303) e tem sido associada ao aumento das necessidades metabólicas (304), função do eixo adrenocortical alterada (305), competência imunológica alterada (306, 307), aumento da percepção da dor (308, 309) e desenvolvimento de delirium em adultos (310) e possivelmente crianças (311). Os fatores da UTI que interrompem o sono incluem fatores relacionados ao paciente, como presença de dispositivos invasivos, necessidade de VM, imobilidade, efeitos da medicação e dor inadequadamente controlada, além de fatores ambientais, como ruído ambiente e níveis de luz, bem como a realização de avaliações frequentes pelo cuidador (21, 23, 312, 313). Poucos estudos pediátricos avaliaram os efeitos de intervenções ambientais no sono e nos desfechos dos pacientes, mas intervenções simples podem impactar positivamente os pacientes (**SDC Seção H**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Por fim, o ambiente da UTIP rotineiramente leva a uma cultura de imobilidade. A imobilidade prolongada demonstrou aumentar o risco de comorbidades, como fraqueza adquirida na UTI, delirium e abstinência iatrogênica de sedativos e analgésicos (314). Evidências em UTI para adultos sugerem que atividades de mobilização precoce podem reduzir as complicações de imobilidade e comorbidades e dados preliminares sugerem benefícios positivos em crianças criticamente doentes (315-317). Estudos observacionais recentes descobriram que a implementação de um programa de mobilização precoce é viável e segura em crianças criticamente doentes com o uso de diretrizes padronizadas e a colaboração de uma equipe interdisciplinar para treinar o pessoal da UTIP e fornecer recursos essenciais (316-321). Apesar disso, uma pesquisa recente de 161 UTIPs internacionais relatou a presença pouco frequente de protocolos de mobilização (26% das UTIPs participantes), enquanto um estudo de prevalência pontual de 31 UTIPs europeias descobriu que apenas 39% dos pacientes receberam algum procedimento de mobilização no dias de observação (322, 323).

Presença Familiar.

Pergunta: A presença dos pais ou cuidadores durante a realização de procedimentos melhora os resultados em pacientes pediátricos criticamente enfermos?

Resposta: “Sugerimos” a facilitação da presença dos pais ou cuidadores na UTIP durante os cuidados de rotina e procedimentos intervencionistas para 1) proporcionar conforto à criança, 2) diminuir os níveis de estresse e ansiedade dos pais e 3) aumentar o nível de

satisfação com os cuidados da criança (*condicional, evidência de baixo nível*).

Justificativa: Estudos específicos da UTIP mostram que pais e cuidadores têm um nível reduzido de ansiedade e estresse quando envolvidos em cuidados centrados na família, estão mais satisfeitos com os cuidados que seu filho está recebendo e, quando pais e cuidadores são autorizados a estar presentes para procedimentos ou reanimações, isto tem ajudado a lidar com a situação, mantendo tanto a qualidade do atendimento quanto a segurança do paciente (324–331). Em um estudo de UTIP que avaliou a utilidade de um protocolo diário de conforto parental, a maioria dos pais (70%) e todos os enfermeiros do grupo de intervenção relataram que sentiram que a intervenção teve um impacto positivo no paciente (332). Embora tenham sido levantadas preocupações sobre o impacto da presença dos pais ou cuidadores durante os procedimentos, um estudo sobre a presença da família durante a intubação traqueal não relatou nenhum impacto adverso no sucesso da primeira tentativa, eventos adversos ou nível de estresse da equipe (333) (**SDC Seção H1**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Higiene do Sono.

Pergunta: As intervenções ambientais para diminuir o ruído excessivo impactam positivamente a higiene e o conforto do sono em pacientes pediátricos criticamente enfermos?

Resposta:

- 1) “Sugerimos” que as equipes da UTIP façam mudanças ambientais e/ou comportamentais para reduzir o ruído excessivo e, conseqüentemente, melhorar a higiene e o conforto do sono, em pacientes pediátricos graves (*condicional, evidência de baixo nível*).
- 2) “Sugerimos” oferecer aos pacientes o uso de dispositivos redutores de ruído, como tampões para os ouvidos ou fones de ouvido, para reduzir o impacto do ruído ambiente não modificável (*evidência condicional de baixo nível*).

Justificativa: O ruído excessivo é um problema onipresente no ambiente da UTI. Cinco estudos foram encontrados avaliando o impacto de uma estratégia de redução de ruído na UTI (311, 334–337). Dois estudos que avaliaram o uso de um gatilho de luz durante o dia e à noite para lembrar a equipe da UTIP (338) ou da UTIN (339) quando os níveis de ruído ambiente se tornaram excessivos demonstraram pequenas reduções (1-3 dB) nos níveis médios de ruído, mas nenhum aumento no tempo gasto abaixo dos limites de ruído recomendados. Os estudos da UTIN com o objetivo de reduzir o ruído ambiente a qualquer momento por meio da educação da

equipe também resultaram em impacto mínimo ou nenhum (340, 341). Um único estudo em um ambiente de UTIP demonstrou reduções significativas de ruído, particularmente durante a tarde e noite, após a implementação de um pacote abrangente de delirium, embora os componentes do pacote considerados mais importantes na redução de ruído não tenham sido descritos (303, 311). Em neonatos, o uso de protetores auriculares para redução de ruído foi associado ao aumento do tempo de sono tranquilo e/ou menor variabilidade nas respostas motoras (337, 342–344) (**SDC Seção H2**, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

Mobilização Precoce.

Pergunta: O uso de um protocolo de mobilização precoce afeta os resultados clínicos em pacientes pediátricos criticamente enfermos?

Resposta: “Sugerimos” a realização de mobilização precoce para minimizar os efeitos da imobilidade em pacientes pediátricos criticamente enfermos (*condicional, evidência de baixo nível*).

Justificativa: Em um projeto de melhoria de qualidade em três etapas, a implementação do pacote de UTIP incluindo triagem de delirium, sedação protocolizada e um protocolo de mobilização precoce foi associada a uma redução significativa no delirium (224). Em um estudo de coorte pré e pós em 75 pacientes pediátricos de transplante hepático, a implementação de um protocolo de mobilização precoce foi associada a uma mobilização mais precoce para caminhar mais de 50 jardas e redução do tempo de internação hospitalar (316). Uma análise anterior de 57 pacientes de transplante de fígado pós-protocolo também relatou um desenvolvimento mais rápido da mobilidade funcional, mas nenhuma melhora no tempo de intubação, permanência na UTIP e internação hospitalar (317). Um pequeno ECR, principalmente com foco em viabilidade e segurança, não encontrou diferenças estatísticas no tempo de internação hospitalar ou na UTI, prescrição ambulatorial de fisioterapia, ocupacional ou fonoaudiológica, colocação de novos dispositivos tecnológicos na alta hospitalar ou em qualidade de vida e escores funcionais 6 meses após a alta com um protocolo de mobilização precoce na UTIP (345). Embora não estatisticamente significativo, menos crianças no grupo do protocolo de mobilização precoce foram internadas em uma unidade de reabilitação após a internação hospitalar.

Pergunta: Quais fatores promovem o sucesso da mobilização precoce entre pacientes pediátricos criticamente enfermos?

Resposta: “Sugerimos” o uso de um protocolo de mobilização precoce padronizado que

descreva critérios de prontidão, contraindicações, atividades e metas de mobilidade apropriadas ao desenvolvimento e limites de segurança guiados pela equipe multidisciplinar e tomada de decisão familiar (*condicional, baixo nível de evidência*).

Justificativa: As estratégias para promover o sucesso de um programa de mobilização precoce em UTIP são baseadas principalmente em estudos observacionais (224, 321, 346–348). A implementação de um programa de mobilização precoce nessas UTIPs de centro único demonstrou um aumento significativo nas consultas de reabilitação precoce e na frequência de mobilização precoce em crianças criticamente doentes sem aumento de eventos adversos. Todos esses estudos descrevem o uso de um protocolo de mobilização precoce multicomponente padronizado que incluiu triagem diária multidisciplinar para adequação, níveis progressivos de atividades de mobilidade e variáveis para monitorar a segurança e a tolerância da atividade (SDC Seção H3, <http://links.lww.com/PCC/B920>).

RESUMO

As diretrizes atuais representam uma lista abrangente de recomendações clínicas práticas para avaliação, prevenção e manejo do conforto em pacientes pediátricos criticamente doentes. No desenvolvimento dessas diretrizes, a força-tarefa multidisciplinar de profissionais de cuidados intensivos pediátricos procurou perguntar e fornecer orientações sobre questões que consideravam relevantes para profissionais de cuidados intensivos pediátricos em todo o mundo e independentemente de preconceitos sobre a quantidade ou qualidade dos dados que eles sentem que pode estar presente para questões de interesse. Embora as recomendações acima representem orientações apenas para perguntas que a força-tarefa encontrou evidências adequadas para abordar, muitas perguntas não respondidas permanecem e uma discussão mais aprofundada sobre elas pode ser encontrada no SDC fornecido (<http://links.lww.com/PCC/B920>). Conforme declarado na seção de Métodos, as diretrizes acima abrangem sete domínios distintos, mas interligados, relevantes para o conforto do paciente pediátrico gravemente enfermo. No entanto, os autores também gostariam de observar que vários temas-chave também podem ser identificados dentro desses domínios. Em vários domínios, incluindo dor, agitação, SAI e delirium, a avaliação do paciente deve preceder a intervenção. Pretendemos que essas diretrizes enfatizem o uso de ferramentas validadas para fazer essas avaliações dentro de cada domínio e defendam seu desenvolvimento se ferramentas validadas ainda não estiverem disponíveis. Relacionadas ao manejo do conforto, essas diretrizes incentivam um uso aprimorado

de sedação protocolizada e fornecimento de analgesia, tanto durante a fase aguda da doença crítica quanto durante as fases de resolução, quando ocorre descalonamento. Também tentamos destacar o valor das terapias adjuvantes e sinérgicas, bem como a importância das intervenções não farmacológicas para aumentar o conforto do paciente e a prestação de cuidados abrangentes, especialmente considerando os riscos mínimos associados às intervenções não farmacológicas e os benefícios potenciais associados de diminuir a necessidade de medicamentos.

Essas diretrizes têm várias limitações importantes que devem ser mencionadas. Uma limitação significativa é a falta de literatura disponível discutindo muitas das questões que a força-tarefa desejava abordar. Consequentemente, há muitas questões importantes para as quais não foi possível fornecer recomendações e representam oportunidades para pesquisas adicionais (consulte a seção Orientações Futuras abaixo). Embora a maioria das recomendações feitas se aplique a todos os pacientes pediátricos criticamente doentes, a força-tarefa entende que nem todas as populações pediátricas criticamente doentes são iguais e, embora tenhamos nos esforçado para qualificar onde as recomendações podem não ser relevantes para determinadas populações, pode não prever todas as nuances possíveis para onde certas recomendações podem não ser relevantes, seja devido às necessidades do paciente ou à disponibilidade de recursos locais. Em retrospecto, como algumas das questões que essas diretrizes procuraram abordar se aplicam diretamente aos pacientes e suas famílias, não solicitamos conselhos de pacientes e/ou familiares de crianças criticamente doentes. Sugerimos que esta seja uma consideração feita quando chegar a hora de essas diretrizes serem atualizadas. Da mesma forma, não solicitamos a opinião de outros membros auxiliares da equipe de cuidados intensivos para perguntas que possam ser diretamente relevantes para eles, incluindo fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais para questões relacionadas a mobilização precoce e enfermeiras registradas à beira do leito (embora todas os membros da tenham experiência à beira do leito e também trouxeram isso para a discussão).

DIREÇÕES FUTURAS

Uma das limitações dessas diretrizes discutidas acima é a falta de literatura disponível para permitir que a força-tarefa crie recomendações para outras questões clínicas importantes para todos os profissionais de cuidados intensivos pediátricos. Consequentemente, achamos apropriado delinear essas questões intencionalmente, na esperança de que esta lista estimule novas pesquisas e sirva como um guia para atualizações subsequentes dessas diretrizes. A **Tabela 2** descreve as questões em que

a força-tarefa encontrou evidências insuficientes para criar recomendações específicas ou declarações de boas práticas. A **Tabela 3** descreve os tópicos para os quais as recomendações podem ter sido criadas, mas dentro das quais ainda eram áreas que a força-tarefa sentiu que um estudo adicional seria de valor.

AGRADECIMENTOS

O American College of Critical Care Medicine, que homenageia indivíduos por suas realizações e contribuições para a medicina multidisciplinar de cuidados intensivos, é o órgão consultivo da Society of Critical Care Medicine (SCCM) que possui reconhecida experiência na prática de cuidados intensivos. O Colégio apóia o desenvolvimento de diretrizes novas e revisadas e parâmetros de prática clínica para o profissional de cuidados intensivos. Os serviços do bibliotecário, revisão sistemática e análise dessas diretrizes foram fornecidos

contratualmente por meio das Diretrizes em Terapia Intensiva, Desenvolvimento e Avaliação (Grupo Guia) da Universidade McMaster, Canadá. Os metodologistas atuaram como membros do painel de especialistas especializados nesta área. Agradecemos os esforços de Michel Atlas, Mestre em Biblioteconomia e Ciência da Informação (MLIS) (Universidade de Louisville), Nancy Aldrich MLIS (Advent Health, Orlando, FL) e Rebecca Skidmore (Especialista em Informação Independente, Ottawa, ON) por sua inestimável ajuda na realização das extensas pesquisas bibliográficas necessárias para desenvolver estas Diretrizes. Gostaríamos de agradecer a Zackary Schoonover (Middle Tennessee State University) pela criação e formatação das tabelas de literatura. Também gostaríamos de agradecer à equipe da SCCM, particularmente Julie Higham, BA, Gerente de Diretrizes, por suas contribuições para o desenvolvimento das diretrizes.

TABELA 2.

Perguntas não respondidas que requerem avaliação adicional

| Perguntas não respondidas |
|--|
| <p>Analgesia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Qual opioide oferece uma vantagem terapêutica para pacientes pediátricos criticamente doentes? 2) Os antagonistas de opióides em baixas doses aliviam os efeitos adversos induzidos por opióides ou têm efeitos poupadores de opióides? 3) O uso adjunto de analgesia neuroaxial ou regional em pacientes pediátricos criticamente enfermos encurta a duração da VM ou da UTI? 4) A adição de acupuntura impacta os resultados, incluindo diminuição da dor pós-operatória ou do procedimento, diminuição da duração da VM ou redução do tempo de internação na UTIP? 5) A aplicação direta de calor ou frio auxilia no manejo da dor em pacientes pediátricos criticamente enfermos? |
| <p>Bloqueio neuromuscular</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Como o índice de massa corporal afeta a dosagem de BNM e qual é o papel da dosagem com base no peso corporal real versus peso corporal ideal no paciente pediátrico com obesidade mórbida? 2) O uso de bloqueio neuromuscular melhora os resultados clínicos em pacientes pediátricos criticamente enfermos que sofrem de diminuição da oferta de oxigênio? 3) O uso de BNMs melhora os resultados em pacientes pediátricos criticamente enfermos com síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico ou estado asmático grave? 4) O uso de bloqueio neuromuscular melhora a sobrevida ou os resultados clínicos de pacientes pediátricos criticamente enfermos com lesão cerebral aguda ou aumento da pressão intracraniana? 5) A rotação de BNMs e/ou classe reduz o desenvolvimento de tolerância? 6) O uso de "interrupção de medicamentos" de rotina reduz o bloqueio neuromuscular prolongado ou outras complicações associadas ao BNM em pacientes pediátricos criticamente enfermos? |

Perguntas não respondidas

- 7) Em crianças criticamente doentes que recebem BNM, como as metas calóricas são alteradas e quais modalidades são melhores para atingir essas metas?
- 8) O uso de BNMs aumenta o risco de eventos associados ao ventilador?
- 9) O uso concomitante de corticosteroides afeta o risco de miopatia/neuropatia/fraqueza em pacientes pediátricos que recebem BNMs?
- 10) Em pacientes pediátricos criticamente enfermos com miastenia gravis, como os BNMs devem ser dosados e o efeito clínico monitorado?

Tolerância/síndrome de abstinência iatrogênica

- 1) Qual é a prevalência e os fatores de risco para o desenvolvimento de tolerância a opióides, benzodiazepínicos ou agonistas alfa 2 em pacientes pediátricos criticamente doentes?
- 2) A sedação dirigida por metas (direcionada) reduz a tolerância à sedação entre pacientes pediátricos criticamente enfermos em VM?
- 3) A adição de alfa 2-agonistas enterais adjuntos reduz a necessidade de outros agentes sedativos e opióides em pacientes pediátricos criticamente enfermos?
- 4) Qual é a prevalência de SAI após exposição a opióides e/ou benzodiazepínicos em pacientes pediátricos criticamente enfermos?
- 5) Qual é a prevalência de SAI após exposição a alfa 2-agonistas em pacientes pediátricos criticamente enfermos?
- 6) Quais são os fatores de risco para o desenvolvimento de SAI a opióides e/ou benzodiazepínicos em pacientes pediátricos criticamente enfermos?
- 7) Quais são os fatores de risco para o desenvolvimento de SAI para alfa 2-agonistas?
- 8) O desmame analgésico/sedativo protocolizado versus analgésico/sedativo não protocolizado deve ser usado para reduzir a duração da redução gradual do agente e prevenir ou reduzir o desenvolvimento de SAI em pacientes pediátricos criticamente enfermos?
- 9) O uso de uma estratégia de “analgesia com sedativo” em comparação com a estratégia de sedação “classe única” diminui o desenvolvimento de SAI e os resultados associados em pacientes pediátricos criticamente enfermos?
- 10) Os agonistas alfa 2 são eficazes na prevenção ou tratamento de sintomas em pacientes pediátricos criticamente enfermos com SAI relacionada a opióides e/ou benzodiazepínicos?
- 11) Em pacientes com SAI de sedação prolongada com alfa 2-agonistas, qual é a estratégia de reposição ideal para reduzir o desenvolvimento ou tratar SAI relacionada a alfa 2-agonistas?

Otimizando o ambiente da UTIP

- 1) Um pai ou cuidador deve estar presente durante procedimentos intervencionistas em bebês e crianças criticamente doentes?
- 2) As intervenções ambientais para melhorar o ciclo dia-noite impactam positivamente a higiene do sono em pacientes pediátricos criticamente enfermos?
- 3) A mobilização precoce é segura e viável em pacientes pediátricos críticos?
- 4) Quais fatores promovem o sucesso da mobilização precoce em pacientes pediátricos criticamente enfermos?

SAI = síndrome de abstinência iatrogênica, VM = ventilação mecânica, BNM = agente bloqueador neuromuscular.

TABELA 3.

Tópicos que requerem investigação adicional

| |
|---|
| Direções futuras |
| <p>Analgesia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Estudo específico de ferramentas de pontuação de dor atuais ou novas em pacientes pediátricos criticamente enfermos e populações específicas, como neonatos, pacientes com atraso no desenvolvimento e não verbais. 2) O impacto de outros adjuntos não opioides, incluindo gabapentina e doses subanestésicas de cetamina na qualidade analgésica, necessidades de opioides e efeitos adversos relacionados aos opióides. |
| <p>Sedação</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Identificação dos componentes da sedação protocolizada que podem impactar os resultados em pacientes pediátricos ventilados mecanicamente. 2) Avaliação de estratégias educativas que possam otimizar os resultados (tolerância e abstinência, exposição a drogas, desenvolvimento de delirium etc.) associados à implementação de programas de sedação protocolados. 3) Estratégias de dosagem para o uso seguro e ampliado de propofol como opção de sedação na UTIP com considerações para evitar a síndrome de infusão relacionada ao propofol. 4) Estratégias para uso de propofol durante o período peri-extubação. 5) Os efeitos do propofol versus outros agentes, incluindo barbitúricos, no cenário de lesão cerebral traumática e hipertensão intracraniana. 6) A segurança, eficácia e resultados, incluindo a utilização de recursos de infusões de sedativos enterais versus IV durante a fase aguda da doença. 7) Cenários em que os testes diários de interrupção da sedação podem ser seguros e apropriados. |
| <p>Bloqueio neuromuscular</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) O papel e/ou utilidade dos monitores baseados em atividade cerebral para avaliar a profundidade da sedação. 2) Métodos para melhor avaliar indicadores de consciência não intencional durante o uso de bloqueadores neuromusculares. |
| <p>Delirium</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) A avaliação válida e confiável do delirium em lactentes com menos de 6 meses de idade, incluindo aqueles com história de prematuridade. 2) Avaliação contínua dos fatores de risco para delirium na UTI com foco em lactentes com menos de 6 meses de idade e pacientes com lesão neurológica primária ou secundária. 3) O impacto da estratégia de sedação na taxa de ocorrência e duração do delirium, incluindo protocolização e escolha da sedação (dexmedetomidina, cetamina, barbitúricos). 4) O impacto da escolha de opióides na taxa de ocorrência ou gravidade do delirium. 5) Mais estudos avaliando sedação à base de dexmedetomidina e delirium em crianças criticamente doentes são necessários. 6) O impacto do ambiente da UTI (sono, mobilização precoce, cuidados dedicados à família) no desenvolvimento, gravidade e duração do delirium. 7) A relação entre delirium e resultados de longo prazo, como disfunção cognitiva ou executiva, recuperação psicológica e sintomas pós-traumáticos. 8) O papel do uso de antipsicóticos na prevenção ou no manejo do delirium na UTI. 9) O papel dos agentes farmacológicos na promoção da qualidade do sono e como isso afeta o delirium. |

Direções futuras

- 10) Determinar possíveis biomarcadores para o diagnóstico ou prognóstico de delirium na UTI.
- 11) Determinar se o uso de monitores de atividade cerebral se correlaciona com a presença ou gravidade do delirium.
- 12) Determinar se práticas de cuidados agrupados, como o pacote ABCDEF, impactam o delirium na UTI e os resultados de longo prazo.

Tolerância/síndrome de abstinência iatrogênica

- 1) Desenvolvimento de uma definição operacional de tolerância.
- 2) O impacto da escolha do sedativo (agente e via) no desenvolvimento da tolerância, incluindo opióides, benzodiazepínicos, barbitúricos, propofol e cetamina.
- 3) Validar uma ferramenta à beira do leito para a triagem de abstinência associada à alfa 2-agonistas.
- 4) O impacto de protocolos de sedação direcionados no desenvolvimento de SAI e resultados relacionados.
- 5) O impacto das estratégias de analgosedação (combinação de sedativos, analgésicos versus sedativos isolados, analgésicos isolados, contínuo versus intermitente) no desenvolvimento de SAI e resultados relacionados.
- 6) Melhor prática para conversão de sedação/analgesia IV para enteral.
- 7) O impacto da transição precoce para analgésicos e/ou sedativos enterais de ação prolongada na prevenção da SAI.

Otimizando o ambiente da UTIP

- 1) O impacto da atuação ativa dos pais nos cuidados de rotina ao paciente sobre a dor e a ansiedade percebidas, os principais resultados de curto prazo (duração da VM e LOS) e os resultados cognitivos e psicológicos de longo prazo.
- 2) Descrever os riscos associados ao envolvimento dos pais e as melhores práticas para comunicação e empoderamento.
- 3) O impacto da vida infantil/terapias expressivas no conforto ambiental em crianças criticamente doentes.
- 4) O impacto da melhoria da higiene do sono nos desfechos (delírio, duração da VM, sedação/exposição a opióides, LOS, recuperação neurocognitiva).
- 5) Determinar monitores objetivos e eficientes do sono na UTIP.
- 6) Descrever as melhores práticas para um programa de mobilização precoce bem-sucedido na UTIP.
- 7) Determinar o impacto da mobilização precoce nos desfechos (delirium, duração da VM, sedação/exposição a opióides, LOS, recuperação neurocognitiva, recuperação funcional).

LOS = duração de internação, VM = ventilação mecânica.

1. Department of Pediatrics, Monroe Carell Jr Children's Hospital at Vanderbilt, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.
2. Division of Pediatric Cardiac Anesthesiology, Vanderbilt University Medical Center, Department of Anesthesiology, Nashville, TN.
3. Division of Pediatric Critical Care, Akron Children's Hospital, Akron, OH.
4. Department of Pediatrics, Northeast Ohio Medical University, Akron, OH.
5. University of Oklahoma College of Pharmacy, Oklahoma City, OK.
6. The Children's Hospital at OU Medical Center, Oklahoma City, OK.
7. Departments of Anesthesiology, Critical Care, and Pediatrics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA.
8. Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA.
9. Pediatric Critical Care, Rainbow Babies Children's Hospital, Cleveland, OH.
10. Department of Pediatrics, Case Western Reserve University, Cleveland, OH.
11. Betty H. Cameron Women's and Children's Hospital at New Hanover Regional Medical Center, Wilmington, NC.
12. Division of Pediatric Anesthesia and Pain Management, Department of Anesthesiology, Lucile Packard Children's Hospital, Palo Alto, CA.

13. Department of Anesthesiology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA.
14. Department of Pediatrics, AdventHealth For Children, Orlando, FL.
15. Division of Critical Care Medicine, Johns Hopkins All Children's Hospital, St Petersburg, FL.
16. Lucile Packard Children's Hospital Stanford Pain Management, Palo Alto, CA.
17. Pediatric Critical Care, Moses Cone Hospital, Greensboro, NC.
18. Division of Pediatric Critical Care, N.C. Children's Hospital, Chapel Hill, NC.
19. Division of Pediatric Critical Care, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC
20. Division of Pediatric Critical Care Medicine, UCSF Benioff Children's Hospital San Francisco, San Francisco, CA.
21. Lucile Packard Children's Hospital Stanford at Stanford Children's Health, Palo Alto, CA.
22. Division of Pediatric Critical Care Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA.
23. Children's Healthcare of Atlanta at Egleston, Atlanta, GA.
24. Division of Pediatric Critical Care, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA.
25. Department of Anesthesiology, Lucile Packard Children's Hospital, Palo Alto, CA.
26. Division of Cardiac Critical Care, Johns Hopkins All Children's Hospital, St Petersburg, FL.
27. College of Nursing, University of South Florida, Tampa, FL.
28. Primary Children's Hospital, Pediatric Critical Care Services, Salt Lake City, UT.
29. Division of Pediatric Critical Care Medicine, Department of Pediatrics, Weill Cornell Medical College, New York, NY.
30. Department of Pharmacy, Akron Children's Hospital, Akron, OH.
31. University of Maryland School of Nursing, Baltimore, MD.
32. Pediatric Intensive Care Unit, University of Maryland Medical Center, Baltimore, MD.
33. "Just For Kids" Critical Care Center, Norton Children's Hospital, Louisville, KY.
34. Division of Pediatric Critical Care, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY.
35. Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH.
36. Division of Critical Care Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH.
37. Division of Pediatric Critical Care, Monroe Carell Jr Children's Hospital at Vanderbilt, Nashville, TN.

Conteúdo digital suplementar está disponível para esse artigo. As citações diretas de URL aparecem no texto impresso e são fornecidas nas versões HTML e PDF deste artigo no site da revista (<http://journals.lww.com/pccmjournal>).

Apoiado, exclusivamente, pela *Society of Critical Care Medicine*.

Drs. Smith e Berkenbosch foram responsáveis pelo julgamento de quaisquer conflitos de interesse para esta diretriz. As seguintes divulgações relevantes foram fornecidas para consideração. O Dr. Srinivasan é o autor de "Conversão de infusão intravenosa prolongada de fentanil em metadona enteral em crianças criticamente doentes", World Journal of Clinical Pediatrics (maio de 2017). O Dr. Almgren é autor de "Estratégias Farmacológicas para Diminuir a Terapia Opióide

e Gerenciamento de Efeitos Colaterais do Uso Crônico", Crianças (2018) e "Gerenciamento Multidisciplinar da Dor para Pacientes Pediátricos com Dor Aguda e Crônica: Uma Abordagem de Tratamento Fundamental ao Prescrever Opióides", Crianças (2019). O Dr. Grant foi um dos principais autores dos Investigadores do Estudo de Avaliação Randomizada de Titulação de Sedação para Insuficiência Respiratória (RESTORE) (2016) e de "Uso de dexmedetomidina em crianças criticamente doentes com insuficiência respiratória aguda", Pediatric Critical Care Medicine. Dr. deAlmeida foi um dos autores contribuintes em "Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study," Critical Care Medicine (2017). Dr. Simone é um dos principais autores de "Analgesia, Sedation, Paralytics, and Opioid Syndrome (2021); Cuidados Agudos Pediátricos. Um Guia para Prática Interprofissional, segunda edição (2019); Delirium e tratamento farmacológico em crianças criticamente doentes: um estudo retrospectivo de coorte pareado", Journal of Pediatric Pharmacologic and Therapeutics (2017). "Implementação de um pacote de UTI: um projeto de melhoria da qualidade interprofissional para aprimorar o gerenciamento de delirium e monitorar a prevalência de delirium em uma UTIP única", Pediatric Critical Care Medicine (2017). Dr. Su foi o principal autor de "Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Infants and Children After Orthopic Liver Transplantation," Anesthesia Analog (2018). O Dr. Traube foi o principal autor de "Detecção e Gerenciamento de Delirium na Unidade Neonatal: Uma Série de Casos", Pediatria (2016); "Estudo prospectivo para estabelecer a versão alemã do CAPD para a avaliação do delírio em crianças em terapia intensiva" (alemão), Monatsschrift Kinderheilkunde (2016); "Custo Associado ao Delirium Pediátrico na UTI", Critical Care Medicine (2016); "Validade da Escala de Agitação-Sedação de Richmond (RASS) em crianças criticamente doentes", Journal of Intensive Care (2016); "Sedação, analgesia e paralisia durante a ventilação mecânica de bebês prematuros" (2017), "Padrões de delírio pós-operatório em crianças", Pediatric Critical Care Medicine (2017); "Delirium in Children After Cardiac Bypass Surgery," Pediatric Critical Care Medicine (2017); "Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study," Critical Care Medicine (2017); "Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium," Critical Care Medicine (2017); "Síndrome de abstinência iatrogênica ou delírio não diagnosticado?", Medicina de Cuidados Intensivos (2017); "The Times They Are A-Changin': Universal Delirium Screening in Pediatric Critical Care", Pediatric Critical Care Medicine (2017); "Iniciativa de melhoria da qualidade para reduzir a poluição sonora em unidades de terapia intensiva pediátrica com o uso de um pacote de delírio pediátrico", Journal of Intensive Care Medicine (2017); "Delirium in Pediatric Critical Care," Pediatric Clinics of North America (2017); "Delirium na População de Pacientes de Oxigenação por Membrana Extracorpórea Cardíaca Pediátrica: Uma Série de Casos," Pediatric Critical Care Medicine (2017); "Delirium em crianças hospitalizadas com câncer: incidência e fatores de risco associados", The Journal of Pediatrics (2017); "Crenças do Provedor sobre Mobilização Precoce na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica", Journal of Pediatric Nursing (2018); "Identify Delirium, Then

Investigate for Underlying Etiology,” Pediatric Critical Care Medicine (2018); “Relatório de Consenso dos Comitês de Trabalho Conjunto PALISI e PBMTc, Diretrizes de Cuidados de Suporte para Gerenciamento de DVO em Crianças e Adolescentes; Parte 3: Foco em Disfunção Cardio-Respiratória, Infecções, Disfunção Hepática e Delirium,” Biology of Blood and Marrow Transplantation (2018); “Delirium é um achado comum e precoce em pacientes na Unidade de Terapia Intensiva Cardíaca Pediátrica”, The Journal of Pediatrics (2018); “Delirium na apresentação ao departamento de emergência pediátrica: uma série de casos”, atendimento de emergência pediátrica (2018); “Benzodiazepinas e Desenvolvimento de Delirium em Crianças Criticamente Doentes: Estimando o Efeito Causal,” Critical Care Medicine (2018); “Associação entre transfusão de hemácias e desenvolvimento subsequente de delirium em crianças criticamente doentes”, Pediatric Critical Care Medicine (2018); “Todo o Delirium pode não ser criado igual: consideração dos efeitos diferenciais do delirium com base na etiologia subjacente”, Pediatric Critical Care Medicine (2018); “Fatores de risco para o desenvolvimento de delirio pós-operatório em pacientes de terapia intensiva pediátrica”, Pediatric Critical Care Medicine (2018); “Diretrizes de gerenciamento para pacientes pediátricos

Para obter informações sobre este artigo, E-mail: John.berkenbosch@louisville.edu

As diretrizes da Society of Critical Care Medicine destinam-se apenas a informações gerais, não são conselhos médicos e não substituem o aconselhamento profissional, que deve ser procurado para qualquer condição médica. A isenção de responsabilidade completa para diretrizes pode ser acessada em <https://www.sccm.org/Research/Guidelines/Guidelines>.

REFERÊNCIAS

- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al; American College of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al: Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46:e825–e873
- Twite MD, Rashid A, Zuk J, et al: Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: Survey of fellowship training programs. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:521–532
- Long D, Horn D, Keogh S: A survey of sedation assessment and management in Australian and New Zealand paediatric intensive care patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Aust Crit Care* 2005; 18:152–157
- Jenkins IA, Playfor SD, Bevan C, et al: Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Paediatr Anaesth* 2007; 17:675–683
- Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, et al: 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; 42:972–986
- Playfor S, Jenkins I, Boyles C, et al; United Kingdom Pediatric Intensive Care Society Sedation; Analgesia and Neuromuscular Blockade Working Group: Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 2006; 32:1125–1136
- Heneghan C: Bmj evidence-based medicine in 2018. *BMJ Evid-Based Med* 2019; 24:43–44
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al: Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006; 129:174–181
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049–1051
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995–998
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al: Grade: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–926
- Kozłowski LJ, Kost-Byerly S, Colantuoni E, et al: Pain prevalence, intensity, assessment and management in a hospitalized pediatric population. *Pain Manag Nurs* 2014; 15:22–35
- Groenewald CB, Rabbitts JA, Schroeder DR, et al: Prevalence of moderate-severe pain in hospitalized children. *Paediatr Anaesth* 2012; 22:661–668
- Cummings EA, Reid GJ, Finley AG, et al: Prevalence and source of pain in pediatric inpatients. *Pain* 1996; 68:25–31
- Aranda JV, Carlo W, Hummel P, et al: Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther* 2005; 27:877–899
- Cignacco E, Hamers JP, van Lingen RA, et al: Pain relief in ventilated preterms during endotracheal suctioning: A randomized controlled trial. *Swiss Med Wkly* 2008; 138:635–645
- Kortelnuoma RL, Nikkonen M, Serlo W: “You just have to make the pain go away”—children’s experiences of pain management. *Pain Manag Nurs* 2008; 9:143–9, 149.e1
- Sönmez Düzkaya D, Kuşuoğlu S: Assessment of pain during endotracheal suction in the pediatric intensive care unit. *Pain Manag Nurs* 2015; 16:11–19
- Baarslag MA, Jhingor S, Ista E, et al: How often do we perform painful and stressful procedures in the paediatric intensive care unit? A prospective observational study. *Aust Crit Care* 2019; 32:4–10
- Aitken LM, Elliott R, Mitchell M, et al: Sleep assessment by patients and nurses in the intensive care: An exploratory descriptive study. *Aust Crit Care* 2017; 30:59–66
- American Academy of Pediatrics. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents: The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2001; 108:793–797
- Armour AD, Khoury JC, Kagan RJ, et al: Clinical assessment of sleep among pediatric burn patients does not correlate with polysomnography. *J Burn Care Res* 2011; 32:529–534
- Hermann C, Hohmeister J, Demirakça S, et al: Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain* 2006; 125:278–285
- Ismail A: The challenges of providing effective pain management for children in the pediatric intensive care unit. *Pain Manag Nurs* 2016; 17:372–383
- Nimmo WS, Duthie DJ: Pain relief after surgery. *Anaesth Intensive Care* 1987; 15:68–71

27. Jones SM, Fiser DH, Livingston RL: Behavioral changes in pediatric intensive care units. *Am J Dis Child* 1992; 146:375–379
28. Melnyk BM, Alpert-Gillis L, Feinstein NF, et al: Creating opportunities for parent empowerment: Program effects on the mental health/coping outcomes of critically ill young children and their mothers. *Pediatrics* 2004; 113:e597–e607
29. Czarnecki ML, Simon K, Thompson JJ, et al: Barriers to pediatric pain management: A nursing perspective. *Pain Manag Nurs* 2011; 12:154–162
30. LaFond CM, Van Hulle Vincent C, Oosterhouse K, et al: Nurses' beliefs regarding pain in critically ill children: A mixed-methods study. *J Pediatr Nurs* 2016; 31:691–700
31. Twycross A: Achieving consensus about pain content for child branch curricula. *J Adv Nurs* 2001; 34:51–60
32. Van Hulle Vincent C: Nurses' knowledge, attitudes, and practices: Regarding children's pain. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2005; 30:177–183
33. Kudchadkar SR, Yaster M, Punjabi NM: Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children: a wake-up call for the pediatric critical care community. *Crit Care Med* 2014; 42:1592–1600
34. Ismail A, Forgeron P, Polomeno V, et al: Pain management interventions in the paediatric intensive care unit: A scoping review. *Intensive Crit Care Nurs* 2019; 54:96–105
35. van der Heijden MJ, Oliai Araghi S, van Dijk M, et al: The effects of perioperative music interventions in pediatric surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015; 10:e0133608
36. Hoffman HG, Rodriguez RA, Gonzalez M, et al: Immersive virtual reality as an adjunctive non-opioid analgesic for pre-dominantly Latin American children with large severe burn wounds during burn wound cleaning in the intensive care unit: A pilot study. *Front Hum Neurosci* 2019; 13:262
37. Beltramini A, Milojevic K, Pateron D: Pain assessment in newborns, infants, and children. *Pediatr Ann* 2017; 46:e387–e395
38. Huguet A, Stinson JN, McGrath PJ: Measurement of self-reported pain intensity in children and adolescents. *J Psychosom Res* 2010; 68:329–336
39. Stinson JN, Kavanagh T, Yamada J, et al: Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain* 2006; 125:143–157
40. McGrath PA, Seifert CE, Speechley KN, et al: A new analogue scale for assessing children's pain: An initial validation study. *Pain* 1996; 64:435–443
41. Szyfelbein SK, Osgood PF, Carr DB: The assessment of pain and plasma beta-endorphin immunoactivity in burned children. *Pain* 1985; 22:173–182
42. Beyer JE, Aradine CR: Content validity of an instrument to measure young children's perceptions of the intensity of their pain. *J Pediatr Nurs* 1986; 1:386–395
43. Bieri D, Reeve RA, Champion DG, et al: The faces pain scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: Development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain* 1990; 41:139–150
44. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al: Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746–752
45. Franck LS, Ridout D, Howard R, et al: A comparison of pain measures in newborn infants after cardiac surgery. *Pain* 2011; 152:1758–1765
46. Dantas LV, Dantas TS, Santana Filho VJ, et al: Pain assessment during blood collection from sedated and mechanically ventilated children. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28:49–54
47. Väilitalo PAJ, van Dijk M, Krekels EHJ, et al: Pain and distress caused by endotracheal suctioning in neonates is better quantified by behavioural than physiological items: A comparison based on item response theory modelling. *Pain* 2016; 157:1611–1617
48. Büttner W, Finke W: Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: A comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth* 2000; 10:303–318
49. Dorfman TL, Sumamo Schellenberg E, Rempel GR, et al: An evaluation of instruments for scoring physiological and behavioral cues of pain, non-pain related distress, and adequacy of analgesia and sedation in pediatric mechanically ventilated patients: A systematic review. *Int J Nurs Stud* 2014; 51:654–676
50. Ahlers SJ, van Gulik L, van der Veen AM, et al: Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care* 2008; 12:R15
51. Manworren RC, Hynan LS: Clinical validation of FLACC: Preverbal patient pain scale. *Pediatr Nurs* 2003; 29:140–146
52. Voepel-Lewis T, Zanolini J, Dammeyer JA, et al: Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *Am J Crit Care* 2010; 19:55–61; quiz 62
53. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, et al: The revised FLACC observational pain tool: Improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth* 2006; 16:258–265
54. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, et al: Assessing distress in pediatric intensive care environments: The COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992; 17:95–109
55. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, et al: The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 2000; 84:367–377
56. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, et al: 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
57. Boerner KE, Birnie KA, Caes L, et al: Sex differences in experimental pain among healthy children: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014; 155:983–993
58. Puntillo KA, White C, Morris AB, et al: Patients' perceptions and responses to procedural pain: Results from Thunder Project II. *Am J Crit Care* 2001; 10:238–251
59. Smith HA, Berutti T, Brink E, et al: Pediatric critical care perceptions on analgesia, sedation, and delirium. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:244–261
60. Johnson PN: Pain and sedation. In: *Advanced Pediatric Therapeutics*. Eiland LTT, (Ed). First Edition. Memphis, TN, Pediatric Pharmacy Advocacy Group, 2015, pp 433
61. Garcia Guerra G, Joffe AR, Cave D, et al; Sedation Withdrawal and Analgesia Team, and the Canadian Critical Care Trials Group: Survey of sedation and analgesia practice among Canadian pediatric critical care physicians. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:823–830

62. Playfor SD, Thomas DA, Choonara I: Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care: A review of current practice in the UK. *Paediatr Anaesth* 2003; 13:147–151
63. Welzing L, Oberthuer A, Junghaenel S, et al: Remifentanyl/midazolam versus fentanyl/midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2012; 38:1017–1024
64. Reiter PD, Ng J, Dobyns EL: Continuous hydromorphone for pain and sedation in mechanically ventilated infants and children. *J Opioid Manag* 2012; 8:99–104
65. Akinci SB, Kanbak M, Guler A, et al: Remifentanyl versus fentanyl for short-term analgesia-based sedation in mechanically ventilated postoperative children. *Paediatr Anaesth* 2005; 15:870–878
66. Chiaretti A, Pietrini D: Safety and efficacy of remifentanyl infusion in craniostomy repair in infants. *Pediatr Neurosurg* 2002; 36:55–56
67. Alencar AJ, Sanudo A, Sampaio VM, et al: Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:F24–F29
68. Hungerford JL, O'Brien N, Moore-Clingenpeel M, et al: Remifentanyl for sedation of children with traumatic brain injury. *J Intensive Care Med* 2019; 34:557–562
69. Curley MA, Wypij D, Watson RS, et al: Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313:379–389
70. Smith MT, Watt JA, Cramond T: Morphine-3-glucuronide—A potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci* 1990; 47:579–585
71. Pasternak GW, Bodnar RJ, Clark JA, et al: Morphine-6-glucuronide, a potent mu agonist. *Life Sci* 1987; 41:2845–2849
72. Inoue M, Caldarone CA, Frndova H, et al: Safety and efficacy of ketorolac in children after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2009; 35:1584–1592
73. Sutters KA, Shaw BA, Gerardi JA, et al: Comparison of morphine patient-controlled analgesia with and without ketorolac for postoperative analgesia in pediatric orthopedic surgery. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1999; 28:351–358
74. Munro HM, Walton SR, Malviya S, et al: Low-dose ketorolac improves analgesia and reduces morphine requirements following posterior spinal fusion in adolescents. *Can J Anaesth* 2002; 49:461–466
75. Nour C, Ratsiu J, Singh N, et al: Analgesic effectiveness of acetaminophen for primary cleft palate repair in young children: A randomized placebo controlled trial. *Paediatr Anaesth* 2014; 24:574–581
76. Dawkins TN, Barclay CA, Gardiner RL, et al: Safety of intravenous use of ketorolac in infants following cardiothoracic surgery. *Cardiol Young* 2009; 19:105–108
77. Wong I, St John-Green C, Walker SM: Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatr Anaesth* 2013; 23:475–495
78. Zhu A, Benzon HA, Anderson TA: Evidence for the efficacy of systemic opioid-sparing analgesics in pediatric surgical populations: A systematic review. *Anesth Analg* 2017; 125:1569–1587
79. Ceelle I, de Wildt SN, van Dijk M, et al: Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309:149–154
80. Olbrecht VA, Ding L, Spruance K, et al: Intravenous acetaminophen reduces length of stay via mediation of postoperative opioid consumption after posterior spinal fusion in a pediatric cohort. *Clin J Pain* 2018; 34:593–599
81. Drahota A, Ward D, Mackenzie H, et al: Sensory environment on health-related outcomes of hospital patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012:CD005315
82. Alay B, Esenay FI: The clinical effect of classical music and lullaby on term babies in neonatal intensive care unit: A randomised controlled trial. *J Pak Med Assoc* 2019; 69:459–463
83. Mahmud S, Shah SA, Khattak SZ: Neonatal pain and preventive strategies: An experience in a tertiary care unit. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017; 29:42–44
84. O'Toole A, Francis K, Pugsley L: Does music positively impact preterm infant outcomes? *Adv Neonatal Care* 2017; 17:192–202
85. Ranger A, Helmert E, Bott TS, et al: Physiological and emotional effects of pentatonic live music played for preterm neonates and their mothers in the Newborn Intensive Care Unit: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2018; 41:240–246
86. Tekgündüz KŞ, Polat S, Gürol A, et al: Oral glucose and listening to lullaby to decrease pain in preterm infants supported with NCPAP: A randomized controlled trial. *Pain Manag Nurs* 2019; 20:54–61
87. Nilsson S, Kokinsky E, Nilsson U, et al: School-aged children's experiences of postoperative music medicine on pain, distress, and anxiety. *Paediatr Anaesth* 2009; 19:1184–1190
88. Bergomi P, Chieppi M, Maini A, et al: Nonpharmacological techniques to reduce pain in preterm infants who receive heel-lance procedure: A randomized controlled trial. *Res Theory Nurs Pract* 2014; 28:335–348
89. Butt ML, Kisilevsky BS: Music modulates behaviour of premature infants following heel lance. *Can J Nurs Res* 2000; 31:17–39
90. Abd-Elshafy SK, Khalaf GS, Abo-Kerisha MZ, et al: Not all sounds have negative effects on children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29:1277–1284
91. Disher T, Cameron C, Mitra S, et al: Pain-relieving interventions for retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics* 2018; 142:e20180401
92. Kristoffersen L, Malahleha M, Duze Z, et al: Randomised controlled trial showed that neonates received better pain relief from a higher dose of sucrose during venepuncture. *Acta Paediatr* 2018; 107:2071–2078
93. Liu Y, Huang X, Luo B, et al: Effects of combined oral sucrose and nonnutritive sucking (nns) on procedural pain of NICU newborns, 2001 to 2016: A prisma-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e6108
94. Matar EM, Arabiat DH, Foster MJ: Oral glucose efficacy on neonate's pain responses at the NICU: A quasi experimental trial of two clinical procedures. *Appl Nurs Res* 2016; 32:36–40
95. Sethi A, Sankar MJ, Kulkarni S, et al: Low dose fentanyl infusion versus 24% oral sucrose for pain management during laser treatment for retinopathy of prematurity—an open label randomized clinical trial. *Eur J Pediatr* 2020; 179:285–292
96. Stevens B, Yamada J, Campbell-Yeo M, et al: The minimally effective dose of sucrose for procedural pain relief in neonates: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2018; 18:85
97. Turan O, Akkoyun I, Ince DA, et al: Effect of breast milk and sucrose on pain and perfusion index during examination for retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34:1138–1142
98. Valeri BO, Gasparido CM, Martinez FE, et al: Effectiveness of sucrose used routinely for pain relief and neonatal clinical risk in

- preterm infants: A nonrandomized study. *Clin J Pain* 2018; 34:713–722
99. Liaw JJ, Yang L, Lee CM, et al: Effects of combined use of non-nutritive sucking, oral sucrose, and facilitated tucking on infant behavioural states across heel-stick procedures: A prospective, randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2013; 50:883–894
 100. Peng HF, Yin T, Yang L, et al: Non-nutritive sucking, oral breast milk, and facilitated tucking relieve preterm infant pain during heel-stick procedures: A prospective, randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2018; 77:162–170
 101. Leng HY, Zheng XL, Zhang XH, et al: Combined non-pharmacological interventions for newborn pain relief in two degrees of pain procedures: A randomized clinical trial. *Eur J Pain* 2016; 20:989–997
 102. Stevens B, Yamada J, Beyene J, et al: Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: Is it effective and safe for repeated use over time? *Clin J Pain* 2005; 21:543–548
 103. Meesters N, Simons S, van Rosmalen J, et al: Waiting 2 minutes after sucrose administration-unnecessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102:F167–F169
 104. Pandey M, Datta V, Rehan HS: Role of sucrose in reducing painful response to orogastric tube insertion in preterm neonates. *Indian J Pediatr* 2013; 80:476–482
 105. Harrison D, Yamada J, Adams-Webber T, et al: Sweet tasting solutions for reduction of needle-related procedural pain in children aged one to 16 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015:CD008408
 106. Vet NJ, Ista E, de Wildt SN, et al: Optimal sedation in pediatric intensive care patients: A systematic review. *Intensive Care Med* 2013; 39:1524–1534
 107. Hartman ME, McCrory DC, Schulman SR: Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: A systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:246–255
 108. Nasr VG, DiNardo JA: Sedation and analgesia in pediatric cardiac critical care. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:S225–S231
 109. Fitzgerald RK, Davis AT, Hanson SJ; National Association of Children's Hospitals and Related Institution PICU Focus Group Investigators: Multicenter analysis of the factors associated with unplanned extubation in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:e217–e223
 110. Lucas da Silva PS, Fonseca MCM: Incidence and risk factors for cardiovascular collapse after unplanned extubations in the pediatric ICU. *Respir Care* 2017; 62:896–903
 111. Colville G, Kerry S, Pierce C: Children's factual and delusional memories of intensive care. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:976–982
 112. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST, et al; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network: Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2561–2568
 113. Traube C, Silver G, Gerber LM, et al: Delirium and mortality in critically ill children: Epidemiology and outcomes of pediatric delirium. *Crit Care Med* 2017; 45:891–898
 114. Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P: Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 1999; 27:196–199
 115. Ista E, van Dijk M, Gamel C, et al: Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med* 2007; 33:1396–1406
 116. Anand KJ, Willson DF, Berger J, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network: Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* 2010; 125:e1208–e1225
 117. Johansson M, Kokinsky E: The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care* 2009; 14:122–130
 118. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, et al: The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *Eur J Pain* 2015; 19:473–479
 119. Curley MA, Harris SK, Fraser KA, et al: State behavioral scale: A sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:107–114
 120. Lebet R, Hayakawa J, Chamblee TB, et al: Maintaining interrater agreement of core assessment instruments in a multisite randomized controlled clinical trial: The randomized evaluation of sedation titration for respiratory failure (RESTORE) trial. *Nurs Res* 2017; 66:323–329
 121. Ge X, Zhang T, Zhou L: Psychometric analysis of subjective sedation scales used for critically ill paediatric patients. *Nurs Crit Care* 2018; 23:30–41
 122. Kerson AG, DeMaria R, Mauer E, et al: Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children. *J Intensive Care* 2016; 4:65
 123. Dreyfus L, Javouhey E, Denis A, et al: Implementation and evaluation of a paediatric nurse-driven sedation protocol in a paediatric intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2017; 7:36
 124. Jin HS, Yum MS, Kim SL, et al: The efficacy of the COMFORT scale in assessing optimal sedation in critically ill children requiring mechanical ventilation. *J Korean Med Sci* 2007; 22:693–697
 125. Deeter KH, King MA, Ridling D, et al: Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2011; 39:683–688
 126. Gaillard-Le Roux B, Liet JM, Bourgoin P, et al: Implementation of a nurse-driven sedation protocol in a PICU decreases daily doses of midazolam. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:e9–e17
 127. Kongkiattikul L, Dagenais M, Ruo N, et al: The impact of a quality improvement project to standardize pain, agitation, and withdrawal assessments on the use of morphine and midazolam in the pediatric intensive care unit. *Paediatr Anaesth* 2019; 29:322–330
 128. Larson GE, McKeever S: Nurse titrated analgesia and sedation in intensive care increases the frequency of comfort assessment and reduces midazolam use in paediatric patients following cardiac surgery. *Aust Crit Care* 2018; 31:31–36
 129. Neunhoeffler F, Kumpf M, Renk H, et al: Nurse-driven pediatric analgesia and sedation protocol reduces withdrawal symptoms in critically ill medical pediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2015; 25:786–794
 130. Neunhoeffler F, Seitz G, Schmidt A, et al: Analgesia and sedation protocol for mechanically ventilated postsurgical children reduces benzodiazepines and withdrawal symptoms-but not in all patients. *Eur J Pediatr Surg* 2017; 27:255–262
 131. Saelim K, Chavananon S, Ruangnapa K, et al: Effectiveness of protocolized sedation utilizing the COMFORT-B scale in mechanically ventilated children in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Intensive Care* 2019; 8:156–163
 132. Verlaet CW, Heesen GP, Vet NJ, et al: Randomized controlled trial of daily interruption of sedatives in critically ill children. *Paediatr Anaesth* 2014; 24:151–156

133. Vet NJ, de Wildt SN, Verlaet CW, et al: A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children. *Intensive Care Med* 2016; 42:233–244
134. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, et al: Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:131–135
135. da Silva PS, de Aguiar VE, Neto HM, et al: Unplanned extubation in a paediatric intensive care unit: Impact of a quality improvement programme. *Anaesthesia* 2008; 63:1209–1216
136. Kaufman J, Rannie M, Kahn MG, et al: An interdisciplinary initiative to reduce unplanned extubations in pediatric critical care units. *Pediatrics* 2012; 129:e1594–e1600
137. Popernack ML, Thomas NJ, Lucking SE: Decreasing unplanned extubations: Utilization of the Penn State Children's Hospital sedation algorithm. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:58–62
138. Rachman BR, Watson R, Woods N, et al: Reducing unplanned extubations in a pediatric intensive care unit: A systematic approach. *Int J Pediatr* 2009; 2009:820495
139. Sadowski R, Dechert RE, Bandy KP, et al: Continuous quality improvement: Reducing unplanned extubations in a pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 2004; 114:628–632
140. Tripathi S, Nunez DJ, Katyal C, et al: Plan to have no unplanned: A collaborative, hospital-based quality-improvement project to reduce the rate of unplanned extubations in the pediatric ICU. *Respir Care* 2015; 60:1105–1112
141. Aydogan MS, Korkmaz MF, Ozgül U, et al: Pain, fentanyl consumption, and delirium in adolescents after scoliosis surgery: Dexmedetomidine vs midazolam. *Paediatr Anaesth* 2013; 23:446–452
142. Fagin A, Palmieri T, Greenhalgh D, et al: A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in severe pediatric burn injury. *J Burn Care Res* 2012; 33:759–763
143. Garisto C, Ricci Z, Tofani L, et al: Use of low-dose dexmedetomidine in combination with opioids and midazolam in pediatric cardiac surgical patients: Randomized controlled trial. *Minerva Anestesiol* 2018; 84:1053–1062
144. Hünseler C, Balling G, Röhligh C, et al: Clonidine Study Group: Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: A randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:511–522
145. Tobias JD, Berkenbosch JW: Sedation during mechanical ventilation in infants and children: Dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 2004; 97:451–455
146. Wolf A, McKay A, Spowart C, et al: Prospective multicentre randomised, double-blind, equivalence study comparing clonidine and midazolam as intravenous sedative agents in critically ill children: The SLEEPS (safety profile, efficacy and equivalence in paediatric intensive care sedation) study. *Health Technol Assess* 2014; 18:1–212
147. Jiang L, Ding S, Yan H, et al: A retrospective comparison of dexmedetomidine versus midazolam for pediatric patients with congenital heart disease requiring postoperative sedation. *Pediatr Cardiol* 2015; 36:993–999
148. Arenas-López S, Riphagen S, Tibby SM, et al: Use of oral clonidine for sedation in ventilated paediatric intensive care patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:1625–1629
149. Salarian S, Khosravi R, Khanbabaei G, et al: Impact of oral clonidine on duration of opioid and benzodiazepine use in mechanically ventilated children: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Iran J Pharm Res* 2019; 18:2157–2162
150. Mody K, Kaur S, Mauer EA, et al: Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: Estimating the causal effect. *Crit Care Med* 2018; 46:1486–1491
151. Smith HAB, Gangopadhyay M, Goben CM, et al: Delirium and benzodiazepines associated with prolonged ICU stay in critically ill infants and young children. *Crit Care Med* 2017; 45:1427–1435
152. Traube C, Silver G, Reeder RW, et al: Delirium in critically ill children: An international point prevalence study. *Crit Care Med* 2017; 45:584–590
153. Ghimire LV, Chou FS: Efficacy of prophylactic dexmedetomidine in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia in pediatric cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2018; 28:597–606
154. Li X, Zhang C, Dai D, et al: Efficacy of dexmedetomidine in prevention of junctional ectopic tachycardia and acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: A meta-analysis. *Congenit Heart Dis* 2018; 13:799–807
155. Prasad SR, Simha PP, Jagadeesh AM: Comparative study between dexmedetomidine and fentanyl for sedation during mechanical ventilation in post-operative paediatric cardiac surgical patients. *Indian J Anaesth* 2012; 56:547–552
156. Gupta P, Whiteside W, Sabati A, et al: Safety and efficacy of prolonged dexmedetomidine use in critically ill children with heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:660–666
157. Hasegawa T, Oshima Y, Maruo A, et al: Dexmedetomidine in combination with midazolam after pediatric cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015; 23:802–808
158. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al: Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388:1893–1902
159. Kwiatkowski DM, Axelrod DM, Sutherland SM, et al: Dexmedetomidine is associated with lower incidence of acute kidney injury after congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:128–134
160. Bray RJ: Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8:491–499
161. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. *BMJ* 1992; 305:613–616
162. Rigby-Jones AE, Nolan JA, Priston MJ, et al: Pharmacokinetics of propofol infusions in critically ill neonates, infants, and children in an intensive care unit. *Anesthesiology* 2002; 97:1393–1400
163. Cray SH, Holtby HM, Kartha VM, et al: Early tracheal extubation after paediatric cardiac surgery: The use of propofol to supplement low-dose opioid anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2001; 11:465–471
164. Martin PH, Murthy BV, Petros AJ: Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth* 1997; 79:276–279
165. Svensson ML, Lindberg L: The use of propofol sedation in a paediatric intensive care unit. *Nurs Crit Care* 2012; 17:198–203
166. Timpe EM, Eichner SF, Phelps SJ: Propofol-related infusion syndrome in critically ill pediatric patients: coincidence, association, or causation? *J Pediatr Pharmacol Ther* 2006; 11:17–42
167. Teng SN, Kaufman J, Czaja AS, et al: Propofol as a bridge to extubation for high-risk children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2011; 21:46–51
168. Sheridan RL, Keaney T, Stoddard F, et al: Short-term propofol infusion as an adjunct to extubation in burned children. *J Burn Care Rehabil* 2003; 24:356–360
169. Neunhoffer F, Hanser A, Esslinger M, et al: Ketamine infusion as a counter measure for opioid tolerance in mechanically

- ventilated children: A pilot study. *Paediatr Drugs* 2017; 19:259–265
170. Heiberger AL, Ngorsuraches S, Olgun G, et al: Safety and utility of continuous ketamine infusion for sedation in mechanically ventilated pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2018; 23:447–454
 171. Kaul HL, Bhaskaran K, Saxena N, et al: Alterations in intracranial pressure following ketamine anesthesia in hydrocephalic children. *Indian J Pediatr* 1984; 51:25–28
 172. Wyte SR, Shapiro HM, Turner P, et al: Ketamine-induced intracranial hypertension. *Anesthesiology* 1972; 36:174–176
 173. Crumrine RS, Nulsen FE, Weiss MH: Alterations in ventricular fluid pressure during ketamine anesthesia in hydrocephalic children. *Anesthesiology* 1975; 42:758–761
 174. Bar-Joseph G, Guilburd Y, Tamir A, et al: Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 4:40–46
 175. Tobias JD: The use of neuromuscular-blocking agents in children. *Pediatr Ann* 1997; 26:482–489
 176. Jacobi J, Farrington EA: Supportive care of the critically ill patient. In: *Pharmacology Self-Assessment Program, Critical Care, Module 2*. Carter BL, Lake KD, Raebel MA, et al (Eds). Kansas City, MO American College of Clinical Pharmacy, 1998, pp 129–159
 177. Jurado L, Allison TA, Bulbis B, et al: Neuromuscular blocking agents. In: *Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing*. Cohen H (Ed). New York, McGraw-Hill Publishing, 2015
 178. Johnson PN, Miller J, Gormley AK: Continuous-infusion neuromuscular blocking agents in critically ill neonates and children. *Pharmacotherapy* 2011; 31:609–620
 179. Foster JG, Kish SK, Keenan CH: A national survey of critical care nurses' practices related to administration of neuromuscular blocking agents. *Am J Crit Care* 2001; 10:139–145
 180. Rhoney DH, Murry KR: National survey on the use of sedatives and neuromuscular blocking agents in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3:129–133
 181. 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. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:205–210
 182. Frankel H, Jeng J, Tilly E, et al: The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62:503–506
 183. Mueller SW, Winn R, Macht M, et al: Neuromuscular blockade resistance during therapeutic hypothermia. *Ann Pharmacother* 2011; 45:e15
 184. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, et al; United Kingdom Paediatric Intensive Care Society Sedation, Analgesia and Neuromuscular Blockade Working Group: Consensus guidelines for sustained neuromuscular blockade in critically ill children. *Paediatr Anaesth* 2007; 17:881–887
 185. Zuppa AF, Curley MAQ: Sedation analgesia and neuromuscular blockade in pediatric critical care: Overview and current landscape. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64:1103–1116
 186. Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93:1336–1344
 187. Nieves IF, Spentzas T, Bogue CW: SNAP II index: An alternative to the COMFORT scale in assessing the level of sedation in mechanically ventilated pediatric patients. *J Intensive Care Med* 2014; 29:225–228
 188. Thompson C, Shabanova V, Giuliano JS Jr: The SNAP index does not correlate with the state behavioral scale in intubated and sedated children. *Paediatr Anaesth* 2013; 23:1174–1179
 189. Klebermass K, Olischar M, Waldhoer T, et al: Amplitude-integrated EEG pattern predicts further outcome in preterm infants. *Pediatr Res* 2011; 70:102–108
 190. Benavente-Fernández I, Lubián-López SP, Jiménez-Gómez G, et al: Low-voltage pattern and absence of sleep-wake cycles are associated with severe hemorrhage and death in very preterm infants. *Eur J Pediatr* 2015; 174:85–90
 191. Shellhaas RA, Kushwaha JS, Plegue MA, et al: An evaluation of cerebral and systemic predictors of 18-month outcomes for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Child Neurol* 2015; 30:1526–1531
 192. Triltsch AE, Nestmann G, Orawa H, et al: Bispectral index versus COMFORT score to determine the level of sedation in paediatric intensive care unit patients: A prospective study. *Crit Care* 2005; 9:R9–17
 193. Twite MD, Zuk J, Gralla J, et al: Correlation of the bispectral index monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:648–53; quiz 654
 194. Courtman SP, Wardurgh A, Petros AJ: Comparison of the bispectral index monitor with the Comfort score in assessing level of sedation of critically ill children. *Intensive Care Med* 2003; 29:2239–2246
 195. Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD: The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg* 2002; 94:506–511; table of contents
 196. Crain N, Slonim A, Pollack MM: Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3:11–14
 197. Grindstaff RJ, Tobias JD: Applications of bispectral index monitoring in the pediatric intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2004; 19:111–116
 198. Amigoni A, Mozzo E, Brugnaro L, et al: Assessing sedation in a pediatric intensive care unit using comfort behavioural scale and bispectral index: These tools are different. *Minerva Anestesiol* 2012; 78:322–329
 199. Aneja R, Heard AM, Fletcher JE, et al: Sedation monitoring of children by the bispectral index in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:60–64
 200. Vivien B, Langeron O, Riou B: Increase in bispectral index (BIS) while correcting a severe hypoglycemia. *Anesth Analg* 2002; 95:1824–1825
 201. Mychaskiw G, Heath BJ, Eichhorn JH: Falsely elevated bispectral index during deep hypothermic circulatory arrest. *Br J Anaesth* 2000; 85:798–800
 202. Azim N, Wang CY: The use of bispectral index during a cardiopulmonary arrest: A potential predictor of cerebral perfusion. *Anaesthesia* 2004; 59:610–612
 203. van Dijk M, Peters JW, van Deventer P, et al: The COMFORT behavior scale: A tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs* 2005; 105:33–36
 204. Sury MR: Accidental awareness during anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2016; 26:468–474
 205. Valentine SL, Nadkarni VM, Curley MA; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group: Nonpulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: Proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:S73–S85

206. Sorce LR, Hamilton SM, Gauvreau K, et al: Preventing corneal abrasions in critically ill children receiving neuromuscular blockade: A randomized, controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:171–175
207. Lenart SB, Garrity JA: Eye care for patients receiving neuromuscular blocking agents or propofol during mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2000; 9:188–191
208. Imanaka H, Taenaka N, Nakamura J, et al: Ocular surface disorders in the critically ill. *Anesth Analg* 1997; 85:343–346
209. Hernandez EV, Mannis MJ: Superficial keratopathy in intensive care unit patients. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:212–216
210. Cortese D, Capp L, McKinley S: Moisture chamber versus lubrication for the prevention of corneal epithelial breakdown. *Am J Crit Care* 1995; 4:425–428
211. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013
212. Flacker JM, Lipsitz LA: Neural mechanisms of delirium: Current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54:B239–B246
213. Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, et al; VISIONS Investigation, VISualizing Icu SurvivOrs Neuroradiological Sequelae: The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: The VISIONS cohort magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med* 2012; 40:2022–2032
214. Karnik NS, Joshi SV, Paterno C, et al: Subtypes of pediatric delirium: A treatment algorithm. *Psychosomatics* 2007; 48:253–257
215. Meagher DJ, Trzepacz PT: Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5:75–85
216. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al: Delirium and its motoric subtypes: A study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:479–484
217. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, et al: Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD005563
218. Siddiqi N, House AO, Holmes JD: Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age Ageing* 2006; 35:350–364
219. Grover S, Sharma A, Aggarwal M, et al: Comparison of symptoms of delirium across various motoric subtypes. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68:283–291
220. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al: Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1726–1731
221. Alvarez RV, Palmer C, Czaja AS, et al: Delirium is a common and early finding in patients in the pediatric cardiac intensive care unit. *J Pediatr* 2018; 195:206–212
222. Meyburg J, Dill ML, Traube C, et al: Patterns of postoperative delirium in children. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:128–133
223. Silver G, Traube C, Kearney J, et al: Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool. *Intensive Care Med* 2012; 38:1025–1031
224. Simone S, Edwards S, Lardieri A, et al: Implementation of an ICU bundle: An interprofessional quality improvement project to enhance delirium management and monitor delirium prevalence in a single PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:531–540
225. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, et al: Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the pediatric confusion assessment method for the intensive care unit. *Crit Care Med* 2011; 39:150–157
226. Smith HA, Gangopadhyay M, Goben CM, et al: The preschool confusion assessment method for the ICU: Valid and reliable delirium monitoring for critically ill infants and children. *Crit Care Med* 2016; 44:592–600
227. Traube C, Silver G, Kearney J, et al: Cornell assessment of pediatric delirium: A valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. *Crit Care Med* 2014; 42:656–663
228. Cano Londoño EM, Mejía Gil IC, Uribe Hernández K, et al: Delirium during the first evaluation of children aged five to 14 years admitted to a paediatric critical care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2018; 45:37–43
229. de Castro REV, Prata-Barbosa A, de Magalhães-Barbosa MC, et al: Validity and reliability of the Brazilian Portuguese version of the pediatric confusion assessment method for the ICU. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:e39–e46
230. Grover S, Kate N, Malhotra S, et al: Symptom profile of delirium in children and adolescent—Does it differ from adults and elderly? *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34:626–632
231. Ista E, van Beusekom B, van Rosmalen J, et al: Validation of the SOS-PD scale for assessment of pediatric delirium: A multicenter study. *Crit Care* 2018; 22:309
232. Luetz A, Gensel D, Müller J, et al: Validity of different delirium assessment tools for critically ill children: Covariates matter. *Crit Care Med* 2016; 44:2060–2069
233. Matsuishi Y, Hoshino H, Shimojo N, et al: Verifying the Japanese version of the preschool confusion assessment method for the ICU (psCAM-ICU). *Acute Med Surg* 2019; 6:287–293
234. Patel AK, Biagas KV, Clarke EC, et al: Delirium in children after cardiac bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:165–171
235. Schievelde JN, Leroy PL, van Os J, et al: Pediatric delirium in critical illness: Phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2007; 33:1033–1040
236. Rodríguez-Rubio M, Álvarez-Rojas E, de la Oliva P: The diagnosis of delirium in pediatric intensive care: A burdensome yet essential task. *Med Intensiva (Engl Ed)* 2020; 44:128
237. Dervan LA, Di Gennaro JL, Farris RWD, et al: Delirium in a tertiary PICU: Risk factors and outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:21–32
238. Silver G, Traube C, Gerber LM, et al: Pediatric delirium and associated risk factors: A single-center prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:303–309
239. Traube C, Ariagno S, Thau F, et al: Delirium in hospitalized children with cancer: Incidence and associated risk factors. *J Pediatr* 2017; 191:212–217
240. Smeets IA, Tan EY, Vossen HG, et al: Prolonged stay at the paediatric intensive care unit associated with paediatric delirium. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19:389–393
241. Paterson RS, Kenardy JA, De Young AC, et al: Delirium in the critically ill child: Assessment and sequelae. *Dev Neuropsychol* 2017; 42:387–403
242. Canter MO, Tanguturi YC, Ellen Wilson J, et al: Prospective validation of the preschool confusion assessment method for the ICU to screen for delirium in infants less than 6 months old. *Crit Care Med* 2021; 49:e902–e909
243. Valdivia HR, Carlin KE: Determining interrater reliability of the Cornell assessment of pediatric delirium screening tool among PICU nurses. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20:e216–e220
244. Silver GH, Kearney JA, Kutko MC, et al: Infant delirium in pediatric critical care settings. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1172–1177

245. Van Tuijl SG, Van Caueren YJ, Pikhart T, et al: Management of pediatric delirium in critical illness: A practical update. *Minerva Anestesiol* 2015; 81:333–341
246. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1–20
247. Smith HA, Brink E, Fuchs DC, et al: Pediatric delirium: Monitoring and management in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60:741–760
248. Patel AK, Bell MJ, Traube C: Delirium in pediatric critical care. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64:1117–1132
249. Traube C, Silver G: Identify delirium, then investigate for underlying etiology. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:86–87
250. Shukry M, Clyde MC, Kalarickal PL, et al: Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Paediatr Anaesth* 2005; 15:1098–1104
251. Kain ZN, MacLaren JE, Herrmann L, et al: Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 2009; 111:44–49
252. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644–2653
253. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, et al: Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50:206–217
254. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489–499
255. Su F, Hammer GB: Dexmedetomidine: Pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:55–66
256. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al; DahLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:1460–1468
257. Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al; MIND-USA Investigators: Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 2018; 379:2506–2516
258. Joyce C, Witcher R, Herrup E, et al: Evaluation of the safety of quetiapine in treating delirium in critically ill children: A retrospective review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; 25:666–670
259. Capino AC, Miller JL, Johnson PN: Clonidine for sedation and analgesia and withdrawal in critically ill infants and children. *Pharmacotherapy* 2016; 36:1290–1299
260. Schieveld JN, Leentjens AF: Delirium in severely ill young children in the pediatric intensive care unit (PICU). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:392–4; discussion 395
261. Trzepacz PT: Delirium. *Advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment. Psychiatr Clin North Am* 1996; 19:429–448
262. Turkel SB, Hanft A: The pharmacologic management of delirium in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2014; 16:267–274
263. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, et al: The withdrawal assessment tool-1 (WAT-1): An assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:573–580
264. Best KM, Boullata JI, Curley MA: Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: A systematic review and conceptual model. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:175–183
265. Oschman A, McCabe T, Kuhn RJ: Dexmedetomidine for opioid and benzodiazepine withdrawal in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68:1233–1238
266. Fernández-Carrión F, Gaboli M, González-Celador R, et al: Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. Incidence and risk factors. *Med Intensiva* 2013; 37:67–74
267. Ista E, de Hoog M, Tibboel D, et al: Psychometric evaluation of the Sophia observation withdrawal symptoms scale in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14:761–769
268. Best KM, Wypij D, Asaro LA, et al; Randomized Evaluation of Sedation Titration For Respiratory Failure Study Investigators: Patient, process, and system predictors of iatrogenic withdrawal syndrome in critically ill children. *Crit Care Med* 2017; 45:e7–e15
269. Katz R, Kelly HW, Hsi A: Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994; 22:763–767
270. Amigoni A, Mondardini MC, Vittadello I, et al; Network of Paediatric Intensive Care Unit Study Group (TIPNet): Withdrawal assessment tool-1 monitoring in PICU: A multicenter study on iatrogenic withdrawal syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:e86–e91
271. Franck LS, Naughton I, Winter I: Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2004; 20:344–351
272. Ista E, van Dijk M, Gamel C, et al: Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A first evaluation. *Crit Care Med* 2008; 36:2427–2432
273. Thompson RZ, Gardner BM, Autry EB, et al: Survey of the current use of dexmedetomidine and management of withdrawal symptoms in critically ill children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019; 24:16–21
274. Banasch HL, Dersch-Mills DA, Boulter LL, et al: Dexmedetomidine use in a pediatric intensive care unit: A retrospective cohort study. *Ann Pharmacother* 2018; 52:133–139
275. Burbano NH, Otero AV, Berry DE, et al: Discontinuation of prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill children with heart disease. *Intensive Care Med* 2012; 38:300–307
276. Carney L, Kendrick J, Carr R: Safety and effectiveness of dexmedetomidine in the pediatric intensive care unit (SADPICU). *Can J Hosp Pharm* 2013; 66:21–27
277. Haenecour AS, Seto W, Urbain CM, et al: Prolonged dexmedetomidine infusion and drug withdrawal in critically ill children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017; 22:453–460
278. Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, et al: Long-term dexmedetomidine use and safety profile among critically ill children and neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:706–714
279. Hughes J, Gill A, Leach HJ, et al: A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 1994; 83:1194–1199
280. Kaltenbach K, Finnegan LP: Neonatal abstinence syndrome, pharmacotherapy and developmental outcome. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8:353–355
281. Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, et al: Neonatal abstinence syndrome: Assessment and management. *Addict Dis* 1975; 2:141–158
282. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, et al: Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain* 2012; 153:142–148

283. Ista E, van Dijk M, de Hoog M, et al: Construction of the Sophia observation withdrawal symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med* 2009; 35:1075–1081
284. Chiu AW, Contreras S, Mehta S, et al: Iatrogenic opioid withdrawal in critically ill patients: A review of assessment tools and management. *Ann Pharmacother* 2017; 51:1099–1111
285. Bichaff P, Setani KT, Motta EHG, et al: Opioid tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: A systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2018; 64:909–915
286. Meyer MM, Berens RJ: Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:329–333
287. Bowens CD, Thompson JA, Thompson MT, et al: A trial of methadone tapering schedules in pediatric intensive care unit patients exposed to prolonged sedative infusions. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:504–511
288. Berens RJ, Meyer MT, Mikhailov TA, et al: A prospective evaluation of opioid weaning in opioid-dependent pediatric critical care patients. *Anesth Analg* 2006; 102:1045–1050
289. Dervan LA, Yaghmai B, Watson RS, et al: The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2017; 27:228–239
290. Siddappa R, Fletcher JE, Heard AM, et al: Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children. *Paediatr Anaesth* 2003; 13:805–810
291. Lugo RA, MacLaren R, Cash J, et al: Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1566–1573
292. van der Vossen AC, van Nuland M, Ista EG, et al: Oral lorazepam can be substituted for intravenous midazolam when weaning paediatric intensive care patients off sedation. *Acta Paediatr* 2018; 107:1594–1600
293. Deutsch ES, Nadkarni VM: Clonidine prophylaxis for narcotic and sedative withdrawal syndrome following laryngotracheal reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:1234–1238
294. Lee MM, Caylor K, Gockenbach N: Evaluating the transition from dexmedetomidine to clonidine for the prevention of withdrawal in critically ill pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020; 25:104–110
295. Lardieri AB, Fusco NM, Simone S, et al: Effects of clonidine on withdrawal from long-term dexmedetomidine in the pediatric patient. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20:45–53
296. Abdouni R, Reyburn-Orne T, Youssef TH, et al: Impact of a standardized treatment guideline for pediatric iatrogenic opioid dependence: A quality improvement initiative. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21:54–65
297. Amirvin R, Sanchez-Pinto LN, Okuhara C, et al: Implementation of a risk-stratified opioid and benzodiazepine weaning protocol in a pediatric cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:1024–1032
298. Sanchez-Pinto LN, Nelson LP, Lieu P, et al: Implementation of a risk-stratified opioid weaning protocol in a pediatric intensive care unit. *J Crit Care* 2018; 43:214–219
299. Vipond JM, Heiberger AL, Thompson PA, et al: Shortened taper duration after implementation of a standardized protocol for iatrogenic benzodiazepine and opioid withdrawal in pediatric patients: Results of a cohort study. *Pediatr Qual Saf* 2018; 3:e079
300. Solodiuik JC, Greco CD, O'Donnell KA, et al: Effect of a sedation weaning protocol on safety and medication use among hospitalized children post critical illness. *J Pediatr Nurs* 2019; 49:18–23
301. Davidson JE, Aslakson RA, Long AC, et al: Guidelines for family-centered care in the neonatal, pediatric, and adult ICU. *Crit Care Med* 2017; 45:103–128
302. Playfor S, Thomas D, Choonara I: Recollection of children following intensive care. *Arch Dis Child* 2000; 83:445–448
303. Chahraoui K, Laurent A, Bioy A, et al: Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study. *J Crit Care* 2015; 30:599–605
304. Bonnet MH, Berry RB, Arand DL: Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol* (1985) 1991; 71:1112–1118
305. Akerstedt T, Palmblad J, de la Torre B, et al: Adrenocortical and gonadal steroids during sleep deprivation. *Sleep* 1980; 3:23–30
306. Palmblad J, Cantell K, Strander H, et al: Stressor exposure and immunological response in man: Interferon-producing capacity and phagocytosis. *J Psychosom Res* 1976; 20:193–199
307. Palmblad J, Petrini B, Wasserman J, et al: Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom Med* 1979; 41:273–278
308. Christensen J, Noel M, Mychasiuk R: Neurobiological mechanisms underlying the sleep-pain relationship in adolescence: A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 96:401–413
309. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, et al: Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep* 2006; 29:145–151
310. Patel J, Baldwin J, Bunting P, et al: The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia* 2014; 69:540–549
311. Corser NC: Sleep of 1- and 2-year-old children in intensive care. *Issues Compr Pediatr Nurs* 1996; 19:17–31
312. Al-Samsam RH, Cullen P: Sleep and adverse environmental factors in sedated mechanically ventilated pediatric intensive care patients. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:562–567
313. Cureton-Lane RA, Fontaine DK: Sleep in the pediatric ICU: An empirical investigation. *Am J Crit Care* 1997; 6:56–63
314. Kukreti V, Shamim M, Khilnani P: Intensive care unit acquired weakness in children: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18:95–101
315. Choong K, Foster G, Fraser DD, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Acute rehabilitation practices in critically ill children: A multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:e270–e279
316. Tsuboi N, Hiratsuka M, Kaneko S, et al: Benefits of early mobilization after pediatric liver transplantation. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20:e91–e97
317. Tsuboi N, Nozaki H, Ishida Y, et al: Early mobilization after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Intensive Care* 2017; 6:199–205
318. Choong K, Awladthani S, Khawaji A, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Early exercise in critically ill youth and children, a preliminary evaluation: The wEECYCLE Pilot Trial. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:e546–e554
319. Choong K, Chacon MDP, Walker RG, et al: In-bed mobilization in critically ill children: A safety and feasibility trial. *J Pediatr Intensive Care* 2015; 4:225–234
320. Choong K, Fraser D, Al-Harbi S, et al: Functional recovery in critically ill children, the “WeeCover” multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:145–154
321. Wieczorek B, Ascenzi J, Kim Y, et al: PICU Up!: Impact of a quality improvement intervention to promote early mobilization in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:e559–e566

322. Ista E, Redivo J, Kananur P, et al: ABCDEF Bundle Practices for Critically Ill Children: An International Survey of 161 PICUs in 18 Countries. *Crit Care Med* 2022; 50:114-125
323. Ista E, Scholefield BR, Manning JC, et al; EU PARK-PICU Collaborators: Mobilization practices in critically ill children: A European point prevalence study (EU PARK-PICU). *Crit Care* 2020; 24:368
324. Bauchner H, Vinci R, Bak S, et al: Parents and procedures: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 1996; 98:861-867
325. Béranger A, Pierron C, de Saint Blanquat L, et al: Communication, information, and roles of parents in the pediatric intensive care unit: A review article. *Arch Pediatr* 2017; 24:265-272
326. Davidson JE: Family-centered care: Meeting the needs of patients' families and helping families adapt to critical illness. *Crit Care Nurse* 2009; 29:28-34; quiz 35
327. Maxton FJ: Parental presence during resuscitation in the PICU: The parents' experience. Sharing and surviving the resuscitation: A phenomenological study. *J Clin Nurs* 2008; 17:3168-3176
328. McAlvin SS, Carew-Lyons A: Family presence during resuscitation and invasive procedures in pediatric critical care: A systematic review. *Am J Crit Care* 2014; 23:477-84; quiz 485
329. Piira T, Sugiura T, Champion GD, et al: The role of parental presence in the context of children's medical procedures: A systematic review. *Child Care Health Dev* 2005; 31:233-243
330. Smith AB, Hefley GC, Anand KJ: Parent bed spaces in the PICU: Effect on parental stress. *Pediatr Nurs* 2007; 33:215-221
331. Çakmak E, Karaçam Z: The correlation between mothers' participation in infant care in the NICU and their anxiety and problem-solving skill levels in caregiving. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31:21-31
332. Rennick JE, Stremmer R, Horwood L, et al: A pilot randomized controlled trial of an intervention to promote psychological well-being in critically ill children: Soothing through touch, reading, and music. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:e358-e366
333. Sanders RC Jr, Nett ST, Davis KF, et al; National Emergency Airway Registry for Children NEAR4KIDS Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network: Family presence during pediatric tracheal intubations. *JAMA Pediatr* 2016; 170:e154627
334. Bailey E, Timmons S: Noise levels in PICU: An evaluative study. *Paediatr Nurs* 2005; 17:22-26
335. Kramer B, Joshi P, Heard C: Noise pollution levels in the pediatric intensive care unit. *J Crit Care* 2016; 36:111-115
336. Millette IH, Carnevale FA: I'm trying to heal...noise levels in a pediatric intensive care unit. *Dynamics* 2003; 14:14-21
337. Zahr LK, de Traversay J: Premature infant responses to noise reduction by earmuffs: Effects on behavioral and physiologic measures. *J Perinatol* 1995; 15:448-455
338. Joussemme C, Vialet R, Jouve E, et al: Efficacy and mode of action of a noise-sensor light alarm to decrease noise in the pediatric intensive care unit: A prospective, randomized study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:e69-e72
339. Wang D, Aubertin C, Barrowman N, et al: Reduction of noise in the neonatal intensive care unit using sound-activated noise meters. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99:F515-F516
340. Elander G, Hellström G: Reduction of noise levels in intensive care units for infants: Evaluation of an intervention program. *Heart Lung* 1995; 24:376-379
341. Liu WF; NIC/Q 2005 Physical Environment Exploratory Group: The impact of a noise reduction quality improvement project upon sound levels in the open-unit-design neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2010; 30:489-496
342. Khalesi N, Khosravi N, Ranjbar A, et al: The effectiveness of earmuffs on the physiologic and behavioral stability in preterm infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 98:43-47
343. 343. Duran R, Ciftdemir NA, Ozbek UV, et al: The effects of noise reduction by earmuffs on the physiologic and behavioral responses in very low birth weight preterm infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76:1490-1493
344. 344. Abdeyazdan Z, Ghasemi S, Marofi M, et al: Motor responses and weight gaining in neonates through use of two methods of earmuff and receiving silence in NICU. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014:864780
345. Fink EL, Beers SR, Houtrow AJ, et al; PICU-Rehabilitation Study Group: Early protocolized versus usual care rehabilitation for pediatric neurocritical care patients: A randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20:540-550
346. Betters KA, Hebbbar KB, Farthing D, et al: Development and implementation of an early mobility program for mechanically ventilated pediatric patients. *J Crit Care* 2017; 41:303-308
347. Colwell BRL, Williams CN, Kelly SP, et al: Mobilization therapy in the pediatric intensive care unit: A multidisciplinary quality improvement initiative. *Am J Crit Care* 2018; 27:194-203
348. Hanna ES, Zhao S, Shannon CN, et al: Changes in provider perceptions regarding early mobility in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:e30-e38