

# GHIDURI PENTRU SEDARE ȘI ANALGEZIE LA PACIENTUL CRITIC

Claudiu Zdrehuș

În acest capitol am încercat să dezbatem utilizarea optimă a sedativelor și analgeticelor la pacientul critic din terapie intensivă, prin prisma recomandărilor din literatura apărută după 1995, bazate în principal pe ghidurile elaborate de American College of Critical Care Medicine (ACCM) și de Society of Critical Care Medicine (SCCM) (1,2). Ne vom referi în principal la sedarea și analgezia prelungite, la pacienții adulți din terapie intensivă, menținerea unui nivel optim de confort și siguranță la pacientul critic fiind un deziderat permanent.

## ANALGEZIA

Analgezia este definită ca și absența percepției durerii sau a altor stimuli nociceptivi. Pacienții critici din terapie intensivă, în mod obișnuit, prezintă durere sau diferite grade de disconfort fizic datorate unor factori multipli cum ar fi bolile preexistente, procedeele invazive sau traumatismele. Durerea și disconfortul pacienților pot fi generate și de: dispozitivele terapeutice (cateterele, drenurile, dispozitivele de ventilație noninvazive sau sondele endotraheale), nursingul (aspirarea căilor aeriene, fizioterapie, schimbarea pansamentelor sau mobilizarea), cât și de imobilizarea prelungită (3,4). Durerea persistentă poate determina tulburări de somn cu epuizare și dezorientare. Agitația apărută la pacienții din terapie intensivă se poate datora și unui tratament inadecvat al durerii. Prezența

---

Cluj Napoca

durerii duce la apariția unui stres caracterizat prin tahicardie, consum crescut de oxigen la nivel miocardic, hipercoagulabilitate, imunosupresie sau catabolism exagerat.(5,6) O combinație judicioasă între analgetice și sedative poate ameliora răspunsul la stres al pacientului critic (7,8). Durerea poate genera și disfuncție pulmonară prin rigidizarea sau spasmul musculaturii respiratorii, ceea ce poate duce la limitarea mișcărilor peretelui toracic și ale diafragmului (9). O analgezie eficientă poate diminua complicațiile pulmonare, mai ales în perioada postoperatorie (10).

Percepția durerii poate fi influențată de mai mulți factori cum ar fi așteptarea unei experiențe dureroase, o experiență dureroasă anterioară, statusul emoțional și procesele cognitive ale pacientului (11). Este foarte important să se stabilească un program adecvat de management al durerii (12).

## EVALUAREA DURERII

Toate studiile din literatură, care se referă la durerea pacienților critici, subliniază importanța unei documentări consistente și a unei evaluări sistematice (13). Cel mai bun indicator al prezenței durerii este relatarea pacientului (14). Localizarea, caracterul, factorii de agravare sau ameliorare și intensitatea durerii trebuie evaluate ulterior. Evaluarea intensității durerii se poate realiza cu ajutorul scalelor unidimensionale pentru durere: scala verbală (VRS), scala analogă vizuală (VAS) și scala numerică (NRS). VAS este

reprezentată de o riglă de 10 cm, la capete având indicate în scris lipsa durerii și, respectiv durerea severă. Deși nu a fost specific testată pentru terapia intensivă ea este frecvent utilizată la pacientul critic, dar pacienții vârstnici pot avea dificultăți de evaluare. (15-18) NRS este o scală gradată de la 0 la 10, numărul indicat descriind intensitatea durerii, cifra 10 reprezentând intensitatea maximă a durerii. NRS este de asemenea folosită în combinație cu VAS pentru evaluarea durerii la pacienții din chirurgia cardiacă (17). Datorită faptului că pacienții pot completa NRS prin scris sau verbal și pentru că este aplicabilă la pacienții din toate grupele de vârstă, NRS este de preferat în locul VAS la pacienții critici (19).

Chestionarele multidimensionale de evaluare a durerii, cum sunt McGill Pain Questionnaire (MPQ) și Wisconsin Brief Pain Questionnaire (BPQ), și care măsoară intensitatea durerii, dar și componentele senzorială, afectivă și comportamentală ale sale, prin faptul că sunt greu de administrat nu sunt practic aplicabile la pacienții din terapia intensivă (18,20).

Cel mai eficient indicator al intensității durerii rămâne relatarea pacientului, dar pacientul critic este de cele mai multe ori în imposibilitatea de a comunica nivelul durerii sale, mai ales dacă este sub influența sedativelor, anesteziei sau a relaxanțelor musculare. Nici VAS și nici NRS nu sunt capabile să evalueze corect durerea fiind bazate pe capacitatea pacienților de a comunica cu personalul de îngrijire. O încercare de evaluare a durerii la pacienții din terapie intensivă a fost combinarea VAS cu scala facială, dar nu a avut eficiența scontată pe măsură ce durerea creștea în intensitate (15). Într-un alt studiu s-a folosit scala descriptivă verbală (VDS) combinată cu scala comportamentală a durerii, această combinație arătând o corelare moderată cu intensitatea durerii la pacienții aflați în perioada postoperatorie (21). Scala bazată pe parametri fiziologici și comportamentali evaluează comportamentul legat de durere (mișcările, expresia facială, postura) și indicatorii fiziologici (frecvența cardiacă, tensiunea arterială, frecvența respiratorie). Evaluarea acestor parametri nespecifici poate duce la interpretări eronate ce pot avea ca rezultat subestimarea intensității durerii suferite de pacient (22-26).

Evaluarea cea mai eficientă a durerii se pare că depinde de capacitatea pacientului de a comunica și de capacitatea personalului de îngrijire în a evalua corect durerea prin prisma parametrilor comportamentali și a indicatorilor fiziologici. (19)

## TERAPIA ANALGETICĂ

Pentru menținerea confortului pacientului în terapie intensivă sunt foarte importante și măsurile nonfarmacologice cum sunt: poziționarea adecvată, stabilizarea fracturilor și eliminarea stimulilor fizici iritativi (de ex. poziționarea corectă a tubului endotraheal conectat la ventilator pentru a evita tracțiunea sa). De asemenea confortul termic al pacientului prin încălzire sau răcire adecvate este foarte util.

Măsurile farmacologice includ: opioidele, antiinflamatoriile nonsteroidiene (NSAID), acetaminofenul.

Selectarea unui anumit medicament analgetic depinde de farmacologia sa și de potențialele efecte adverse. Cele mai importante caracteristici ale celor mai utilizate analgetice opioide și nonopioide sunt prezentate în tabelul 1. (27,28,29) Atributele dorite ale unui analgetic opioid sunt instalarea rapidă a efectului, dozarea ușoară, acumulare scăzută și costul scăzut. Fentanylul are durata de instalare a efectului cea mai rapidă, dar repetarea dozelor poate duce la acumulare și efecte prelungite. Morfina are o durată de acțiune lungă, așa că se preferă utilizarea unor doze intermitente, deși poate apare hipotensiunea arterială datorată vasodilatației și formarea unui metabolit activ care duce la sedare prelungită în cazul coexistenței unei insuficiențe renale. Petidina produce un metabolit activ care este neurotoxic (putând determina agitație, tremurături, delir și convulsii) și poate interacționa cu antidepresivele (fiind contraindicată la pacienții cu tratament cu inhibitori de monoaminooxidază sau cu antiserotonice selective) (30,31). Codeina, datorită efectului său slab analgetic, nu este foarte utilă. Remifentanylul utilizat în infuzie continuă poate fi eficient în terapia intensivă, mai ales la pacienții la care se dorește evaluarea neurologică, având durată foarte scurtă de acțiune (32).

Farmacologia analgeticelor

Analgetic	Doza echivalentă	T 1/2	Metabolizare	Metaboliți	Efecte adverse	Doza bolus	Administrare continuă
Fentanyl	200 µg	1,5-6 ore	Oxidare	Nu are metaboliți, cumulează	Rigiditate musculară la doze mari	0,35-1,5 µg/kg i.v. la ½-1 oră	0,7-10 µg/kg/oră
Hidromorfon	1,5 mg	2-3 ore	Glicuronoconjugare	Nu	.....	10-30 µg/kg i.v. la 1-2 ore	7-15 µg/kg/oră
Morfină	10 mg	3-7 ore	Glicuronoconjugare	Da (sedare)	Eliberare de histamină	0,01-0,15 mg/kg i.v. la 1-2 ore	0,07-0,5 mg/kg/oră
Petidină	75-100 mg	3-4 ore	Demetilare și hidroxilare	Da (neuroexcitator)	De evitat cu IMAO și IS	Nu se recomandă	Nu se recomandă
Codeină	120 mg	3 ore	Demetilare și glicuronoconjugare	Da (sedare, analgezie)	Eliberare de histamină, analgezie slabă	Nu se recomandă	Nu se recomandă
Remifentanil	.....	3-10 min	Esterificare plasmatică	Nu	HDS, insuf renală	.....	0,6-15 µg/kg/oră
Ketorolac	.....	2,4-8,6 ore	Renală	Nu		15-30 mg iv la 6 ore, se scade doza la peste 65 ani sau gr sub 50 kg, nu mai mult de 5 zile	.....
Ibuprofen	.....	1,8-2,5 ore	Oxidare	Nu	HDS, insuf renală	400 mg po la 4-6 ore	.....
Acetaminofen	.....	2 ore	Conjugare	nu	.....	325-650 mg po la 4-6 ore	.....

Existența insuficienței renale și a insuficienței hepatice poate altera eliminarea opioidelor sau a metaboliților lor, în aceste cazuri fiind necesară ajustarea dozelor și urmărirea riguroasă a efectelor prelungite. De asemenea pacienții vârstnici au necesar mai scăzut de opioide (27,28,33,34).

Efectele adverse ale opioidelor sunt foarte importante în terapia intensivă pentru că apar frecvent și pot influența negativ evoluția pacienților. Îngrijorătoare sunt efectele respiratorii, hemodinamice, asupra sistemului nervos central și cele gastrointestinale. Depresia respiratorie fiind de maximă importanță la pacienții în respirație spontană sau la cei cu suport ventilator parțial. Hipotensiunea arterială poate surveni în special la pacienții instabili hemodinamic, la cei hipovolemici sau la cei cu un tonus simpatic crescut (35). Hipotensiunea determinată de opioide la un pacient normovolemic este rezultatul unei combinații între simpaticoliză, bradicardie mediată vagal și eliberare de histamină (atunci când sunt folosite morfina, codeina sau petidina) (36). Deprimarea conștienței poate împiedica asupra evaluării pacientului în stare critică, iar halucinațiile pot determina agravarea stării de agitație la unii pacienți. Staza gastrică

și ileusul dinamic, prezente frecvent la pacientul în stare critică, pot fi agravate de opioide (37,38). În aceste cazuri profilaxia constipației cu laxative și alimentația pe sondă enterală pot fi utile (39). Opioidul pot determina și creșterea presiunii intracraniene la pacienții cu traumatisme cranio-cerebrale, dar nu se cunoaște cu precizie semnificația clinică (40,41).

## TEHNICI DE ADMINISTRARE A OPIOIDELOR

Profilaxia durerii este mult mai eficientă decât tratarea ei după ce a apărut. Atunci când pacientului i se face terapia durerii la cerere, de cele mai multe ori dozele sunt insuficiente și administrate cu oarecare întârziere, deși impactul asupra evoluției nu este încă pe deplin documentat (42). Analgeticele ar trebui administrate în mod continuu sau la intervale regulate, cu administrarea unor doze suplimentare la cerere (14). Administrarea intravenoasă presupune utilizarea unor doze mai mici decât cele pentru administrarea intramusculară. Administrarea intramusculară a opioidelor este contraindicată

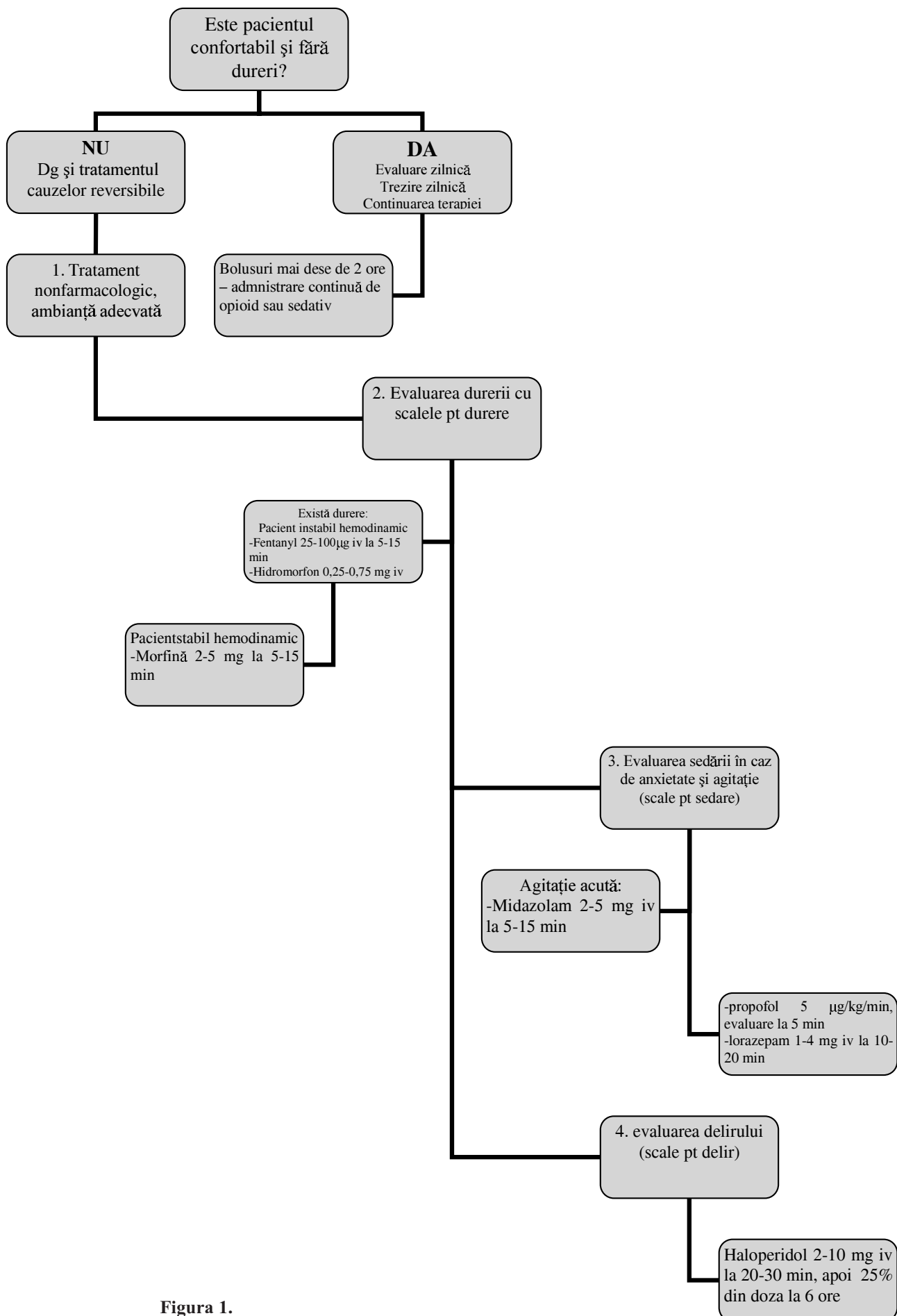


Figura 1.

la pacienții instabili hemodinamic datorită perfuziei tisulare alterate și a absorbției variabile. În administrarea intravenoasă continuă, stabilirea unui protocol care include trezirea zilnică prin întreruperea analgeticului și a sedării, a dus la o mai bună titrare a analgeticului și utilizarea unor doze mai reduse (43). De asemenea trezirea zilnică a permis scurtarea perioadei de ventilație mecanică și a duratei de internare în terapia intensivă (43). În figura 1 prezentăm un algoritm de utilizare a analgeticelor la pacientul ventilat mecanic.

La pacientul noncritic, analgezia controlată de pacient (PCA) are avantajul că asigură o concentrație constantă de analgetic, o analgezie de calitate, sedare minimă, consum mic de opioid și efecte adverse mai puține, inclusiv depresia respiratorie (10,44). De asemenea se poate utiliza un ritm bazal de perfuzie care să asigure confortul nocturn al pacientului. Dispozitivul PCA poate fi utilizat în sistemul „nurse-controlled analgesia”.

Analgezia cu fentanyl poate fi administrată cu ajutorul unui platură (patch), mai ales la pacienții stabili hemodinamic care au necesar analgetic cronic. Patch-ul asigură o administrare continuă, dar absorbția analgeticului variază în funcție de permeabilitate, temperatură, perfuzia tisulară și de grosimea dermului. Astfel există variații mari între pacienți în ceea ce privește concentrația plasmatică. Patch-ul cu fentanyl nu se recomandă pentru tratamentul durerii acute, deoarece efectul său maxim apare de abia după 12-24 de ore.

Utilizarea antagoniștilor de opioide, cum este naloxonul, nu se recomandă la pacienții care au primit tratament analgetic de durată cu opioide, putând determina fenomene de sevraj cu grețuri, tulburări cardio-circulatorii sau aritmii. Analgeticele agonist-antagoniste cum sunt nalbufina, butorfanolul sau buprenorfina, pot determina și ele fenomene de sevraj și trebuie evitate după utilizarea de durată a opioidelor (19).

## **ANALGETICELE NONOPIOIDE (NSAIDS)**

NASIDs determină analgezie prin inhibarea competitivă, neselectivă a ciclooxigenazei (COX), dar pot determina și reacții adverse ca

hemoragii digestive, tulburări de coagulare prin inhibare plachetară sau insuficiență renală. Pacienții hipovolemici, cei vârstnici sau cei cu afecțiuni renale preexistente sunt mult mai susceptibili să dezvolte insuficiență renală la administrarea de NSAIDs (46). Utilizarea prelungită, mai mult de 5 zile, a ketorolacului s-a asociat cu creșterea de două ori a riscului de hemoragii digestive sau la nivelul plăgii operatorii. De asemenea NSAIDs sunt contraindicate la pacienții astmatici și la cei cu alergii la aspirină (47,48).

Utilizarea NASIDs reduce necesarul de opioide, cu toate că beneficiul analgetic al acestora la pacientul critic nu a fost pe deplin demonstrat încă. Efectul benefic al inhibitorilor COX-2 la pacientul critic este încă în curs de studiu, cu toate că aceștia produc complicații digestive mai puține chiar la utilizarea de durată, spre deosebire de celelealte NSAIDs. (49).

Acetaminofenul este un analgetic care se utilizează în tratamentul durerii de intensitate moderată. În combinație cu un opioid, acetaminofenul are un efect analgetic mult mai mare decât doze mari din opioidul respectiv (50). Totuși rolul acetaminofenului la pacientul critic se rezumă la tratamentul durerii de intensitate mică sau ca antipiretic. Precauții trebuie luate în legătură cu hepatotoxicitatea sa la doze mari, astfel că la pacienții denutriți sau cu insuficiență hepatică trebuie evitat, iar la pacienții cu antecedente de consum de alcool dozele se reduc la maximum 2g/zi (51).

Tramadolul, utilizat mai ales pentru tratamentul durerii postoperatorii de mică intensitate, nu determină depresie respiratorie, nu are efecte majore toxice sau potențial de a crea dependență. Este de real folos la pacienții care sunt alergici la NSAIDs, la vârstnici și în chirurgia de o zi (45).

## **SEDAREA**

Sedativele se utilizează ca adjuvanți pentru tratamentul agitației și al anxietății. Cauzele anxietății la pacientul critic sunt multifactoriale și de cele mai multe ori secundare faptului că pacientul nu poate comunica eficient, existenței zgomotului continuu (alarme, personal gălăgios,

aparatură zgomotoasă), lumină permanentă și unei stimulări permanente (ca analgezie inadecvată, re poziționări, lipsa de mobilitate sau temperatura camerei). Lipsa de somn sau alte motive care duc la internarea în terapie intensivă determină creșterea anxietății pacienților, peste 50% dintre pacienții din terapie intensivă prezentând anxietate sau tulburări de somn (33,52).

Agitația este des întâlnită la pacienții din terapie intensivă, indiferent de vârstă, incidența sa putând ajunge la 71% dintre pacienți (33). Agitația are și ea cauze multiple cum ar fi: anxietatea extremă, delirul, efectele adverse ale medicației sau durerea (33). Totuși nu toți pacienții anxioși vor deveni agitați. Atunci când unul din pacienți prezintă semne de anxietate sau agitație, prima prioritate este să se deceleze și să se trateze tulburările fiziopatologice care pot fi cauza lor cum ar fi: hipoxemia, hipoglicemia, hipotensiunea, durerea sau sindroamele de sevraj la alcool sau droguri (53,54).

Studiile recente au confirmat că agitația poate avea efecte negative asupra pacienților determinând disfuncție ventilatorie, creșterea consumului de oxigen și scoaterea accidentală a sondelor și cateterelor (33,55,56). Utilizarea sedativelor poate îmbunătăți toleranța pacienților față de mediul și procedeele specifice din terapie intensivă, reducând răspunsul la stres (57). Utilizarea sedativelor pentru menținerea confortului și siguranței pacienților este esențială și face parte integrantă din orice plan terapeutic din terapie intensivă (TI). Sedarea pacienților ventilați mecanic este frecvent necesară, dar trebuie adaptată fiecărui pacient în parte și evaluată individual. Sedativele pot fi administrate intermitent, la intervale regulate, sau atunci când este nevoie, astfel încât să asigure o sedare eficientă (19).

Administrarea unui analgetic poate fi cea mai adecvată măsură terapeutică acolo unde durerea este cauza agitației. Cu toate că opioidele produc sedare, ele nu diminuează starea vigیلă și nu produc amnezia evenimentelor stresante trăite de pacient sau produse în prezența sa (58). Fără a utiliza sedative pentru efectul lor amnezic, foarte mulți pacienți vor rămâne cu amintiri neplăcute și chiar înfricoșătoare despre internarea în TI, ceea ce poate conduce la apariția simptomelor unui stres posttraumatic (21,59). Datele din

literatură sugerează că 4-15% dintre pacienții externati din TI, pot dezvolta simptomele unui stres posttraumatic (60,61,62). Pe de altă parte există cazuri în care pacienții tratați cu sedative amnezice, paradoxal pot deveni agitați și chiar dezorientați pentru că nu-și pot aminti unde se află sau care este motivul pentru care sunt internați în TI (19).

## EVALUAREA SEDĂRII

### Evaluarea subiectivă a sedării și agitației.

Evaluarea cât mai frecventă a gradului de sedare sau agitație poate ameliora considerabil terapia cu sedative, astfel încât să obținem efectul dorit (63,64). O scală ideală de evaluare a sedării ar trebui să dea informații care se pot ușor înregistra, descriu cu acuratețe gradul de sedare sau agitație, fiind un ghid util pentru terapia cu sedative și se pot aplica pacientului critic din TI. Există multe scale ale sedării, dar nu există încă una care să fie pe deplin infailibilă (63). Totuși există studii care arată că scala Ramsay combinată cu un protocol de sedare a redus perioada de ventilație mecanică și timpul de internare în TI (64). Scala Ramsay măsoară trei nevele a stării de conștiență și trei nivele ale stării de somn (tabelul 2). Se pare că are o acuitate acceptabilă comparativ cu SAS, dar nu poate face o departajare prea clară și o descriere specifică a fiecărui nivel în parte (65), dar rămâne larg utilizată în clinică.

Scala Riker de sedare-agitație (SAS) s-a dovedit a fi prima scală utilizabilă la pacientul critic adult (65). SAS acordă scoruri în funcție de starea de conștiență și agitație a pacientului, folosind 7 nivele care descriu comportamentul (tabel 2). Scala de evaluare a activității motorii (MAAS), adaptată după SAS, și-a dovedit și ea valoarea și utilitatea la pacientul critic (66). Folosește 6 parametri care descriu comportamentul motor al pacientului la stimulare (tabel 2). Scala Vancouver și Calmness (VICS) poate fi folosită de asemenea la evaluarea sedării pacientului critic adult (67). Cu scala VICS pacienții pot fi evaluați independent în legătură cu abilita-

Tabelul 2.

Scalele utilizate pentru evaluarea sedării și agitației

Scor	Parametri	Descriere
<b>Scala Riker (SAS)</b>		
7	Periculos, agitat	Pacientul trage de tubul traheal, catetere, se ridică din pat, agresiv cu personalul
6	Foarte agitat	Agitat în pat, necesită contenție, mușcă sonda
5	Agitat	Anxios sau ușor agitat, încearcă să se ridice, se calmează la indicația verbală
4	Calm, cooperant	Calm, se trezește ușor, răspunde la comenzi
3	Sedat	Se trezește greu la stimuli verbali sau atingere, dar adoarme la loc, urmează comenzi ușoare
2	Foarte sedat	Se trezește la stimuli fizici, dar nu comunică sau urmează comenzi, se poate mișca spontan
1	Netrezibil	Răspuns minim sau absent la stimuli nociceptivi, nu comunică
<b>Scala de evaluare motorie (MAAS)</b>		
6	Periculos, agitat	Pacientul trage de tubul traheal, catetere, se ridică din pat, agresiv cu personalul, nu se calmează când este rugat
5	Agitat	Tendința de a se ridica, scoate membrele din pat și nu răspunde la comenzi sistematic
4	Neliniștit în pat, dar cooperant	Se mișcă fără stimul extern, se dezvelește, trage de așternuturi, dar răspunde la comenzi
3	Calm și cooperant	Se mișcă fără stimul extern, își aranjează singur hainele, răspunde la comenzi
2	Răspunde la atingere sau la apelarea numelui	Deschide ochii sau întoarce capul spre stimul, mișcă membrele la atingere sau la apelarea numelui
1	Răspunde doar la stimuli nociceptivi	Deschide ochii sau întoarce capul spre stimul, mișcă membrele la stimuli nociceptivi
0	Nu răspunde	Nu se mișcă la stimuli nociceptivi
<b>Scala Ramsay</b>		
1	Treaz	Anxios și agitat
2	↓	Cooperant, orientat și liniștit
3	↓	Răspunde doar la comenzi
4	Doarme	Răspuns prompt la lumină sau la stimuli verbali puternici
5	↓	Răspuns slab la lumină sau la stimuli verbali puternici
6	↓	Nu răspunde la lumină sau la stimuli verbali puternici
<b>Scala Richmond (RASS)</b>		
+4	Combativ	Combativ sau violent, periculos pt personalul de îngrijire
+3	Foarte agitat	Trage de tubul traheal, catetere, agresiv cu personalul
+2	Agitat	Se mobilizează frecvent în pat fără motiv sau prezintă asincronie cu ventilatorul
+1	Neliniștit	Anxios, fără mișcări agresive
0	Alert și calm	
-1	Ușor amețit	Nu este pe deplin alert, dar poate stă treaz mai mult de 10 sec, privește spre vocea care îl apelează
-2	Sedare ușoară	Nu poate sta treaz mai mult de 10 sec, privește spre vocea care îl apelează
-3	Sedare moderată	Se mișcă, dar nu privește spre cel ce-l apelează
-4	Sedare profundă	Nu răspunde la voce, dar se mișcă la stimuli nociceptivi
-5	Netrezibil	Nu răspunde la stimuli verbali sau nociceptivi

tea de a interacționa și comunica și de asemenea se poate evalua nivelul activității și a repausului. Scala Comfort a fost și continuă să fie larg utilizată în TI, dar poate fi aplicată doar la copii (68). Scala Richmond de agitație și sedare (RASS), bazată pe evaluarea a 5 niveluri de sedare, cu scoruri de 0-10, are și ea anumite limite. Se bazează pe capacitatea vizuală și auditivă a pacienților și astfel nu poate fi utilizată cu acuratețe la pacienții critici (126).

Nivelul optim de sedare al unui pacient în terapie intensivă este atins când avem un pacient calm, care poate fi trezit ușor, își păstrează ciclul normal de veghe și somn, dar unii pacienți pot avea nevoie de o sedare mai puternică pentru a facilita ventilația mecanică. Nivelul de sedare se stabilește la începutul administrării sedativelor și trebuie reevaluat periodic în funcție de schimbările care se produc în evoluția pacientului.

## EVALUAREA OBIECTIVĂ A SEDĂRII.

Evaluarea prin teste obiective a nivelului sedării unui pacient poate fi utilă atunci când pacientul este profund sedat sau când terapia cu blocante neuromusculare împiedică evaluarea comportamentală. Semnele vitale, cum sunt frecvența cardiacă și tensiunea arterială, nu sunt parametri specifici sau destul de sensibili pentru a determina nivelul sedării la pacienții critici. Parametri obiectivi care se folosesc în aceste cazuri sunt contractilitatea esofagului inferior și, în special, electroencefalograma (EEG) pacientului. De exemplu, indicele bispectral (BIS) este o metodă care a demonstrat o evaluare eficientă a hipnozei la pacienții anesteziați (69). Deși BIS poate reprezenta o metodă obiectivă de evaluare a sedării sau de determinare a efectelor hipnoticelor, ea pare să aibă unele limite atunci când se utilizează la pacienții din TI (70,71). Scorul BIS poate varia foarte mult la pacienții care au același scor subiectiv de sedare, scalele subiective de evaluare fiind mult mai fidele în a evalua sedarea ușoară (70,71). Totuși BIS pare să fie util la pacienții comatoși sau la cei cu bloc neuromuscular dar utilizarea sa de rutină nu a confirmat încă. Într-un studiu recent, Mc Dermott și colab.

au evaluat utilizarea BIS în cursul sedării la copiii ce au fost sedați pentru diferite procedee terapeutice sau diagnostice de elecție și au constatat că există o bună corelație între BIS și alte scale de sedare (72). De asemenea s-a constatat o corelație statistic semnificativă între valorile BIS și cele date de RASS, SAS și scala de comă Glasgow la pacienții critici cu traumatisme cranio-cerebrale (73). BIS s-a corelat cu RASS și la pacienți critici care au fost sedați cu dexmedetomidină în TI (125).

Evaluarea cât mai eficientă a sedării la pacienții din terapie intensivă ar putea fi făcută combinând metodele obiective de evaluare a sedării (BIS) cu cele subiective.

## TERAPIA SEDATIVĂ

Terapia sedativă trebuie să se ghideze pe baza evaluărilor prin metode subiective și obiective, pentru a evita cât mai mult posibil sedarea prea profundă sau pe cea insuficientă. Sedarea prea profundă poate determina prelungirea perioadelor de ventilație mecanică, iar sedarea superficială poate fi și ea dezavantajoasă (125).

### Benzodiazepine

Benzodiazepinele sunt sedative și hipnotice care blochează recepționarea și înmagazinarea informațiilor noi și a experiențelor potențial neplăcute producând o amnezie anterogradă, dar fără a produce o amnezie retrogradă. Deși nu au proprietăți analgetice ele modulează efectul analgetic al opioidelor (73). Benzodiazepinele diferă între ele în ceea ce privește potența, debutul efectului, durata de acțiune, absorbția, distribuția, metabolismul și prezența sau absența metaboliților activi (tabel 3). Intensitatea și durata de acțiune a benzodiazepinelor depind de vârsta pacienților, patologia asociată, abuzul de alcool în antecedente și de medicația asociată, necesitând titrarea individuală a dozelor. Pacienții vârstnici au un clearance scăzut al benzodiazepinelor sau al metaboliților lor, au un volum de distribuție mai mare ceea ce duce la o eliminare prelungită a lor (74). Alterările funcției hepatice sau renale pot de asemenea să înceti-



## Farmacologia sedativelor

Sedativul	Debutul dozei iv	T 1/2	Metabolism	Metabolit activ	Efecte adverse	Doza bolus	Administrare continuă
Diazepam	2-5 min	20-120ore	Demetilare și hidroxilare	Da prelungeste acțiunea	Flebită	0,03-0,1 mg/kg la ½-6ore	.....
Lorazepam	5-20min	8-15 ore	Glicuronoconjugare	Nu	Acidoză, insuficiență renală în doze mari	0,02-0,06 mg/kg la 2-6 ore	0,01-0,1 mg/kg/oră
Midazolam	2-5min	3-11 ore	Oxidare	Da prelungeste acțiunea	.....	0,02-0,08mg/kg la ½-2ore	0,04-0,2 mg/kg/oră
Propofol	1-2 min	26-32 ore	Oxidare	Nu	Creșterea trigliceridelor, durere la injectare	.....	5-80 mg/kg/min
Haloperidol	3-20 min	18-54 ore	Oxidare	Da	Prelungirea intervalului QT	0,03-0,15 mg/kg la ½-6 ore	0,04-0,15 mg/kg/oră

nească clearance-ul benzodiazepinelor și al metabolizilor lor (75).

Tratamentul cu benzodiazepine trebuie titrat adecvat, de cele mai multe ori necesitând doze de încărcare repetate. Pacienții instabili hemodinamic pot prezenta hipotensiune la administrarea sedării cu benzodiazepine. Menținerea sedării cu doze intermitente, regulate sau la nevoie de diazepam, lorazepam sau midazolam pot fi utile în atingerea nivelului de sedare dorit (76). Totuși pacienții care au nevoie de doze bolus frecvente pentru a menține nivelul de sedare dorit pot beneficia de administrarea sedativelor în infuzie continuă, utilizând la început dozele minime. Infuzia continuă trebuie utilizată cu precauție deoarece acumularea sedativului sau a metabolitului său activ poate produce un nivel prea ridicat și nedorit al sedării. Pentru a preveni efectele sedative prelungite, nedorite necesarul de sedare al pacienților trebuie reevaluat frecvent (64). Totuși perioadele de trezire care apar după câteva zile de sedare pot fi total impredictibile în activitatea clinică. Pe de altă parte s-au raportat cazuri de tahifilaxie la benzodiazepine care pot apărea de la câteva ore la câteva zile de tratament, necesitând creșterea dozelor (76). Deși sunt puține date în literatură s-au observat cazuri de agitație paradoxală în cursul sedării ușoare, acestea putând fi puse pe seama amneziei și dezorientării determinate de benzodiazepine.

Diazepamul s-a demonstrat că are un debut și o trezire rapidă după administrarea unei singure doze (tabel 3) (77). Datorită metabolizilor săi, care au acțiune de lungă durată, poate apare un efect sedativ prelungit la doze repetate, dar acest fapt poate fi acceptabil atunci când avem nevoie de o sedare de durată (77).

Lorazepamul are un debut mai lent, dar doar câteva potențiale interacțiuni medicamentoase datorită metabolizării sale prin glicuronoconjugare (75). Debutul lent al acțiunii lorazepamului îl face mai puțin utilizabil pentru tratamentul agitației acute. Lorazepamul are un timp de înjumătățire de 12-15 ore astfel că nu se recomandă utilizarea sa în administrare continuă. Ca și alternativă atât lorazepamul cât și diazepamul pot fi administrate pe cale enterala sub formă de comprimat sau soluție (78). De menționat că doze mari de soluție de lorazepam (60 mg din soluția 2 mg/ml la fiecare 6 ore) pot determina diaree din cauza conținutului ridicat de solvent, polietilenglicol și propilenglicol (79).

Midazolamul are un debut rapid și o durată scurtă de acțiune fiind similar diazepamului (tabel 3) (77). Debutul rapid al midazolamului îl face să fie preferat pentru tratamentul agitației acute. Efecte cumulative și efecte sedative prelungite s-au raportat la pacienții critici sedați cu midazolam care erau obezi, cu hipoalbuminemie și la cei cu insuficiență renală (80).

Efectele sedative prelungite ale midazolamului se pot datora și acumulării unui metabolit activ, alfa-hidroxi-midazolam mai ales la pacienții cu insuficiență renală (81,74). Inhibarea metabolizării midazolamului s-a demonstrat și în asocierile sale cu propofol, diltiazem, antibioticele macrolide și inhibitori ai citocromului P450, ceea ce a influențat durata acțiunii sale (75,82). Întreruperea zilnică a midazolamului cu trezirea pacienților și reevaluarea sedării utilizând scala Ramsay a determinat reducerea necesarului de midazolam și s-a asociat cu o reducere a duratei ventilației mecanice și a timpului de internare în TI (43). În timpul trezirilor zilnice pacientul trebuie supravegheat îndeaproape pentru a nu își extrage accidental sondele sau cateterele.

Utilizarea de rutină a antagoniștilor de benzodiazepine, cum ar fi flumazenilul, nu se recomandă la pacienții cu terapie prelungită cu benzodiazepine din cauza riscului crescut de apariție a simptomelor de sevraj și creșterea consumului de oxigen miocardic (83). Totuși dozele mici de flumazenil, de 0,15 mg, se asociază cu puține fenomene de sevraj dacă se administrează pacienților care au primit midazolam în infuzie continuă (84). Dacă dorim să utilizăm flumazenilul pentru a testa o potențială sedare prelungită, după câteva zile de terapie cu benzodiazepine, se recomandă utilizarea unei doze mici, unice.

### **Propofolul.**

Comparativ cu benzodiazepinele, propofolul produce un nivel similar de amnezie la doze echisedative (85). Totuși în studiile efectuate la pacienții din TI propofolul nu a produs amnezie la fel de frecvent ca și midazolamul (58). La fel ca și benzodiazepinele propofolul nu are proprietăți analgetice. Avantajul propofolului constă în debutul rapid și durata scurtă de acțiune (tabel 3). Cu toate acestea s-au raportat și cazuri de trezire întârziată la pacienții la care s-a administrat propofol continuu, mai mult de 12 ore (86). Farmacocinetica propofolului nu este influențată de tulburările funcției renale sau hepatice. Propofolul fiind o soluție de emulsie fosfolipidică cu o capacitate energetică de 1,1 kcal-ml trebuie considerată sursă de calorii, utilizarea de durată a unor doze mari putând

determina hipertrigliceridemie (87,88). Alte efecte adverse care apar în urma utilizării propofolului pot fi reprezentate de hipotensiune, bradicardie și durere la injectare. Hipotensiune arterială apare mai frecvent la administrarea dozelor mari în bolus. S-au raportat și creșteri ale enzimelor pancreatice la pacienții care au primit propofol pe o perioadă lungă de timp (88,89) Deși au fost raportate cazuri de pancreatită acută după anestezia cu propofol, nu s-a putut stabili o relație de cauzalitate (90). De asemenea utilizarea unor doze mari (>66 μg/min) și pe perioade mai mari de 48 ore s-a asociat cu acidoză lactică, bradicardie și lipidemie crescută la copii, iar dozele >83 μg/min s-au asociat cu un risc crescut de stop cardiac la adulți (91,92). De aceea este necesar ca pacienții care primesc doze mari de propofol să fie monitorizați din punct de vedere al acidozei metabolice și al aritmiilor cardiace. În timp ce propofolul pare să aibă acțiune anticonvulsivantă, s-au descris totuși și fenomene excitatorii ca mioclonii și mișcări extrapiramidale. Există și câteva prezentări de cazuri care descriu eficacitatea propofolului în status epilepticus, acolo unde tratamentul clasic nu a avut efect sau nu a fost tolerat și, de asemenea, în terapia electroconvulsivantă (93,94). S-au raportat și cazuri de tratament eficient cu propofol la pacienți cu delirium tremens refractari la doze mari de benzodiazepine (95). Propofolul a fost utilizat pentru sedarea pacienților neurochirurgicali având ca efect benefic reducerea presiunii intracraniene (PIC) (96). Un alt avantaj al sedării cu propofol la pacienții neurochirurgicali rezidă și în faptul că întreruperea sa poate permite în scurt timp evaluare neurologică. Propofolul scade fluxul sanguin cerebral și rata metabolismului cerebral (97).

### **Alfaagoniștii adrenergici**

Clonidina este utilizată în anestezia generală pentru a augmenta efectele anestezicelor și de asemenea este utilizată pentru tratamentul sindroamelor de sevraj în TI (98,99). Un alt alfa2-agonist selectiv, dexmedetomidina, este utilizată ca sedativ pentru perioade scurte de timp (sub 24 de ore) la pacienții ventilați mecanic. Dexmedetomidina reduce necesarul de analgetice și sedative și produce o anxioliză comparabilă cu a benzodiazepinelor având avantajul că pacienții

astfel sedați se pot trezi ușor la stimulare minimă (100,101). Totuși pacienții menținuți sedați cu dexmedetomidină pot prezenta bradicardie și hipotensiune mai ales dacă este prezentă hipovolemia.

### **Durata tratamentului sedativ.**

Există o multitudine de studii referitoare la tratamentul sedativ prelungit efectuat pacienților critici, dar toate au limite prin faptul că nu au fost efectuate orb. Este nevoie de studii mai largi, randomizate pentru a demonstra eficacitatea diferiților agenți sedativi (102). Studiile randomizate efectuate la pacienți sedați pentru scurtă perioadă de timp (sub 24 de ore) au comparat în principal sedarea cu propofol față de cea cu midazolam. Timpul de trezire pentru pacienții care au fost sedați cu propofol a variat între 1 și 105 minute spre deosebire de cei care au fost sedați cu midazolam la care timpul de trezire a variat de la 1 la 405 minute (103,104). Studii efectuate la pacienți care au fost sedați pentru o perioadă intermediară (1-3 zile) au arătat că timpul de trezire al pacienților sedați cu propofol este mai predictibil decât la cei sedați cu midazolam. Totuși diferențele acestea nu au dus la o externare mai rapidă a pacienților din TI (104). Un alt studiu care a comparat utilizarea midazolamului, lorazepamului și a propofolului pentru sedarea pacienților chirurgicali din TI a concluzionat că lorazepamul ar fi sedativul de preferat.(105) Aceste trei sedative au determinat același nivel de sedare, timpi similari necesari atingerii unei sedări adecvate și un număr similar de doze pe zi. Totuși midazolamul se pare că produce sedare pe o perioadă mai lungă de timp în timp ce propofolul a fost asociat cu perioade mai multe de sedare insuficientă, iar lorazepamul cu perioade mai mari de sedare prea profundă.(105)

### **Raportul cost-beneficiu al tratamentului sedativ.**

Costurile crescute determinate de prelungirea perioadei de ventilație mecanică sau a internării în TI determinate de utilizarea sedativelor nu au arătat o potențială diferență între benzodiazepine și propofol (106). Dezvoltarea

și implementarea unor ghiduri pentru sedarea pacienților în TI au dus la scăderea costurilor per pacient și pe zi, scăderea timpului necesar ventilației mecanice (de la 317 la 167 ore) și scăderea duratei de internare în TI de la 19,1 la 9,9 zile, fără a afecta mortalitatea (107). Este evident astfel că evaluarea multidisciplinară și implementarea ghidurilor pentru sedare și analgezie au ca rezultat beneficii clinice și economice.

### **Înteruperea tratamentului sedativ și analgetic**

Pacienții care au fost tratați un timp mai îndelungat de o săptămână cu doze mari de opioide sau sedative pot dezvolta dependență psihică sau fizică. Întreruperea bruscă a unui astfel de tratament poate duce la apariția unor simptome legate de sevraj. Întreruperea bruscă a tratamentului cu opioide poate determina apariția unor semne și simptome ca: midriază, transpirații, lacrimație, rinoree, piloerecție, tahicardie, vărsături, diaree, hipertensiune arterială, febră, tahipnee, agitație, iritabilitate, sensibilitate crescută la durere, contracturi musculare și anxietate. Întreruperea bruscă a benzodiazepinelor poate determina semne și simptome ca: disforie, tremurături, cefalee, grețuri, transpirații, fatigabilitate, anxietate, agitație, sensibilitate crescută la lumină și zgomot, paretezii, contracturi musculare, mioclonii, tulburări ale somnului, delir și chiar convulsii. Întreruperea propofolului se pare că ar avea aceleași efecte ca și cele care apar în urma întreruperii benzodiazepinelor (108,109). Se recomandă ca reducerea dozelor de opioide să nu fie mai mare de 5-10% din doza zilnică. Dacă medicamentul s-a administrat intermitent schimbarea tratamentului cu un alt medicament cu acțiune de lungă durată poate atenua simptomele sindromului de sevraj. O altă recomandare, în cazul utilizării opioidelor continuu, este reducerea duratei de administrare cu 20-40% inițial și apoi reducerea cu 10% la fiecare 12-24 ore în funcție de starea pacientului (110).

## **DELIRUL**

80% din pacienții internați în TI pot dezvolta delir caracterizat prin alterarea acută a statusului mental, lipsa atenției, gândire

dezordonată și diferite grade de alterare a stării de conștiență care pot fi sau nu asociate cu stare de agitație (111). Delirul poate fi asociat cu confuzie și diferite tulburări motorii ca hipomobilitate sau hipermobilitate sau o combinație a celor două (112). Delirul hipomobil, asociat cu un prognostic infaust, se caracterizează printr-o retardare psihomotorie manifestată prin calm aparent, neatenție și imobilitate. Delirul hiperactiv se caracterizează prin stare de agitație, comportament combativ, dezorientare și confuzie după terapia sedativă.

### Evaluarea delirului.

Pentru evaluarea delirului la pacienți internați în TI se folosește metoda de evaluare a confuziei elaborată și utilizată la pacienții internați în TI (CAM-ICU) (113,114). Metoda

de evaluare a delirului CAM-ICU este ușor de utilizat și și-a justificat aplicarea în clinică (tabel 4) (115). Evaluarea delirului și a altor forme de tulburări cognitive la pacienții ventilați mecanic și la cei cu risc pentru sechele neuropsihologice ce pot apărea după internarea în TI, pare a fi de importanță majoră în monitorizarea și tratarea pacienților critici.

### Tratamentul delirului.

Tratamentul neadecvat, sedativ sau analgetic, poate exacerba simptomatologia delirantă. Un pacient psihotic sau delirant poate să își agraveze simptomatologia devenind mai confuz și agitat în urma tratamentului sedativ.

Medicamentele neuroleptice (clorpromazina și haloperidolul) sunt cel mai frecvent utilizate pentru tratamentul pacienților cu delir.

*Tabelul 4.*

**Metoda de diagnostic al delirului în terapie intensivă (CAM-ICU)  
(diagnosticul de delir presupune prezența lui 1și 2 sau 3 sau 4)**

Parametru	Evaluare
1. Tulburare acută a statusului mental	Este evidentă o schimbare a statusului mental? Această tulburare apărută are tendința la fluctuații? Scorurile de sedare (SAS sau MAAS) sau scorul comei (GCS) au variat în ultimele 24 ore?
2. Lipsa atenției	Are pacientul dificultăți de atenție? Are o capacitate redusă de a menține sau comuta atenția? Ce scor are la examinarea atenției prin scala vizuală ASE? (ASE testează atenția vizuală a pacienților prin capacitatea de a reproduce din memorie o înșiruire de 10 figuri, sau testează componenta auditivă prin strângerea mâinii ori de câte ori se aude litera A)
3. Gândire dezorganizată	Conversație irelevantă sau fără obiect Pt pacienții intubați test cu 4 întrebări: 1. plutește piatra pe apă? 2. există pești în mare? 3. un kg este mai greu ca 2 kg? 4. poți utiliza un ciocan ca să bați un cui? Pt. a evalua dacă pacientul urmărește întrebarea sau comanda: 1. Îți este ceva neclar? 2. Ridică atâtea degete câte îți arăt! 3. Apoi și cu mâna cealaltă!
4. Alterarea stării de conștiență (vigil, letargic, stuporos sau comatos)	Alert: normal, orientat spontan, reacționează normal Vigil: hiperalert Letargic: amețit, dar ușor de trezit, ușor dezorientat, nu interacționează spontan Stuporos: dificil de trezit, dezorientat, nu reacționează spontan, poate fi făcut atent doar cu stimuli viguroși și repetați, după încetarea stimulării devin din nou aresponsivi Comatos: nu poate fi trezit, fără respecții spontane, nu se poate comunica cu pacientul nici cu stimulări viguroase

Se pare că ele au un efect de stabilizare a funcțiilor cerebrale prin antagonizarea neurotransmițătorului dopaminergic la nivelul sinapselor cerebrale și al nucleilor bazali. Neurolepticele pot să accentueze simptomele extrapiramidale. Simptomele ca halucinațiile, iluziile sunt inhibitate dar interesul pacientului pentru mediul înconjurător diminuează. Aceste medicamente au și un efect sedativ. Clorpromazina nu este utilizată de rutină la pacientul critic din cauza efectelor sale colinergice, sedative și alfablocante. Haloperidolul are un efect sedativ mai mic și un risc mai redus de a induce hipotensiune prin comparație cu clorpromazina (116). Pentru haloperidol doza de încărcare este de 2 mg urmată de doze repetate de două ori mai mari la fiecare 15-20 minute administrate atâta timp cât persistă starea de agitație. Dozele mari de haloperidol (>400 mg/zi) pot determina prelungirea intervalului QT. O dată cu dispariția delirului se poate trece la doza de întreținere (la 4-6 ore) pentru câteva zile. Administrarea în infuzie continuă a haloperidolului (3-25 mg/oră) s-a utilizat pentru a atinge o concentrație plasmatică mai rapidă (117). Medicamentele neuroleptice pot determina prelungirea intervalului QT crescând riscul de aritmii ventriculare inclusiv torsada vârfurilor (118). Se pare că antecedentele cardiace predispun pacienții la astfel de reacții adverse.

## SOMNUL

Lipsa de somn întârzie vindecarea plăgilor și afectează funcția imună celulară inducând un stress adițional pacienților critici (119). Asigurarea unui somn adecvat pacienților din TI este, de cele mai multe ori, dificil de realizat. Somnul pacienților din TI se caracterizează prin existența a numeroase treziri și perioade rare de somn REM (120). Pacienții critici tratați cu doze mari de sedative pot prezenta tulburări atipice de somn (121).

### Evaluarea somnului.

Similar cu evaluarea durerii, relatarea pacientului este cel mai bun indicator al existenței tulburărilor de somn. Dacă relatarea

personală nu este posibilă, un alt criteriu de evaluare al somnului pare să fie observarea sistematică a somnului pacientului de către personalul de îngrijire.

### Măsurile nonfarmacologice de terapie a somnului.

Ameliorarea somnului la pacientul critic poate fi realizată prin metode nonfarmacologice cum sunt: creșterea confortului pacientului prin realizarea unui ambient adecvat, măsuri de relaxare, masaj și meloterapie. O atenție deosebită trebuie acordată existenței zgomotelor nedorite din jurul pacientului critic care ar putea produce tulburări ale somnului. Sursa zgomotelor poate fi alarma monitoarelor, aparatura, telefoanele, funcționarea ventilatoarelor și personalul de îngrijire. Pentru a putea dormi eficient pacienții au nevoie de mai puțin de 35 de decibeli (120). Terapia relaxantă poate avea un beneficiu deosebit la pacientul critic prin efectul său parasimpatic, prin scăderea frecvenței respiratorii, a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale. Tehnicile de relaxare includ respirațiile profunde cu relaxarea secvențială a diferitelor grupe musculare. S-a demonstrat că tehnicile de relaxare în combinație cu meloterapia pot influența favorabil somnul pacienților din TI. Terapia prin masaj este un adjuvant la terapia farmacologică a pacientului critic, masajul relaxant efectuat timp de 5-10 minute are efecte benefice și crește perioadele de somn (123).

### Terapia farmacologică a tulburărilor de somn.

Pacienții care nu își ameliorează somnul în urma măsurilor nefarmacologice pot beneficia de asocierea unei combinații de analgetice și sedative care să combată durerea, anxietatea și să permită un somn adecvat.(124)

## GHIDURI PENTRU SEDARE ȘI ANALGEZIE LA PACIENTUL CRITIC

1. Toți pacienții critici au dreptul la o analgezie și un management al durerii cât mai adecvate. Grad de recomandare C

2. Evaluarea durerii și răspunsul la terapie trebuie efectuate cu regularitate utilizând scale adecvate grupului respectiv de pacienți și documentate sistematic. Grad de recomandare C.

3. Nivelul durerii exprimată de pacient trebuie considerat un standard curent de evaluare al durerii și al răspunsului la terapia analgetică ori de câte ori este posibil. Utilizarea NRS este recomandată pentru evaluarea durerii. Grad de recomandare B.

4. Pacienții care nu pot comunica se evaluează prin observarea subiectivă a comportamentelor legate de durere (mișcările, expresia facială, postura), a indicatorilor fiziologici (frecvența cardiacă, tensiunea arterială, frecvența respiratorie) și a oricărei modificări a acestor parametri apărută în urma terapiei analgetice. Grad de recomandare B.

5. Este necesar stabilirea unui plan terapeutic și a nivelelor dorite de analgezie pentru fiecare pacient, acestea fiind comunicate tuturor celor implicați în îngrijirea pacientului critic, pentru a asigura o terapie analgetică eficientă. Grad de recomandare C.

6. Dacă este nevoie de administrarea unui opioid pentru asigurarea analgeziei se preferă utilizarea fentanylului sau a morfinei. Grad de recomandare C.

7. Se preferă administrarea opioizilor în doze administrate la intervale regulate sau în infuzie continuă pentru a asigura o analgezie eficientă. Se poate utiliza un sistem PCA pentru administrarea opioidelor dacă pacientul este capabil să înțeleagă și să utilizeze un astfel de sistem. Grad de recomandare B.

8. Fentanylul și alfentanilul sunt preferate pentru tratamentul durerii acute datorită instalării rapide a efectului lor analgetic. Grad de recomandare C.

9. Fentanylul, alfentanilul sau hidromorfonul sunt opioidele de preferat la pacienții instabili hemodinamic sau cu insuficiență renală. Grad de recomandare C.

10. Morfina și hidromorfonul sunt de preferat pentru un tratament intermitent datorită duratei lor lungi de acțiune. Grad de recomandare C.

11. Analgeticele nonsteroidale sau acetaminofenul pot fi utilizate ca adjuvanți analgetici

în asociere cu opioidele la pacienți selectați. Grad de recomandare B.

12. Tratamentul cu ketorolac trebuie limitat la maximum 5 zile, cu monitorizarea atentă a funcției renale și a hemoragiilor digestive. Grad de recomandare B.

13. Sedarea pacienților agitați trebuie începută doar după o analgezie adecvată și după ce au fost tratate alte cauze ce au generat agitație. Grad de recomandare C.

14. Nivelul sedării trebuie stabilit și reevaluat sistematic la fiecare pacient. Evaluarea sistematică a răspunsului terapeutic trebuie documentată permanent. Grad de recomandare C.

15. Se recomandă utilizarea scalelor de evaluare a sedării care și-au demonstrat eficiența (SAS, MAAS sau VICS). Grad de recomandare C.

16. Metodele obiective de evaluare a sedării, cum este BIS, nu au fost pe deplin studiate și nu și-au demonstrat încă eficiența la pacienții din TI. Grad de recomandare C.

17. Midazolamul sau diazepamul pot fi utilizate atunci când este nevoie de sedare la un pacient cu agitație acută. Grad de recomandare C.

18. Sedativul de preferat atunci când avem nevoie de o trezire rapidă a pacientului (evaluare neurologică sau extubare) este propofolul. Grad de recomandare B.

19. Midazolamul se recomandă a fi folosit pentru sedarea de scurtă durată deoarece timpii de trezire și de extubare sunt impredecibili în cazul administrării sale continue, pe o perioadă mai lungă de 48-72 ore. Grad de recomandare A.

20. Lorazepamul se recomandă a fi utilizat pentru sedare la majoritatea pacienților, prin administrare intravenoasă intermitentă sau infuzie continuă. Grad de recomandare B.

21. Pentru a minimaliza efectele sedative prelungite, se recomandă titrarea dozelor sedative și adaptarea lor zilnică în funcție de nivelul sedării și chiar întreruperea zilnică pe o perioadă limitată de timp. Grad de recomandare A.

22. După două zile de administrare continuă a propofolului se impune monitorizarea concentrației serice a lipidelor, iar în bilanțul caloric trebuie să fie incluse și kaloriile administrate o dată cu propofolul. Grad de recomandare B.

23. În caz de utilizare a sedării la pacientul critic se recomandă utilizarea ghidurilor, a algoritmilor sau a protocoalelor de administrare. Grad de recomandare B.

24. Oprirea bruscă a administrării de opioide, benzodiazepine sau propofol după o perioadă mai mare de 7 zile este contraindicată. Se recomandă reducerea treptată a dozelor administrate pentru a preveni sindromul de sevraj. Grad de recomandare B.

25. Se recomandă evaluarea de rutină a prezenței delirului la pacienții din TI folosind ca metodă de evaluare CAM-ICU. Grad de recomandare B.

26. Haloperidolul este medicamentul de preferat pentru tratamentul delirului la pacientul critic. Grad de recomandare C.

27. În timpul tratamentului cu haloperidol se monitorizează modificările ce pot apărea pe ECG (prelungirea intervalului QT, aritmii). Grad de recomandare B.

28. Asigurarea unui somn adecvat pacientului critic se face prin ameliorarea mediului înconjurător și utilizarea metodelor nonfarmacologice care să realizeze relaxarea pacientului, cu posibila asociere a hipnoticelor. Grad de recomandare B.

## BIBLIOGRAFIE

1. SHAPIRO, B.A.; WARREN, J.; EGOL, A.B.; et al.: *Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary*. Crit. Care Med. 1995; 23:1596–600.

2. *Society of Critical Care Medicine, American Society of Health-System Pharmacists. Sedative, analgesia, and neuromuscular blockade of the critically ill adult: Revised clinical practice guidelines for 2002*. Crit Care Med 2002; 30:117–8.

3. NOVAES, M.A.; KNOBEL, E; BORK, A.M.; et al.: *Stressors in ICU: Perception of the patient, relatives and healthcare team*. Intensive Care Med 1999; 25:1421–6.

4. DESBIENS; N.A.; WU A.W.; BROSTE, S.K.; et al.: *Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: Findings from the SUPPORT research investigators*. Crit Care Med 1996; 24:1953–61.

5. EPSTEIN, J; BRESLOW, MJ. *The stress response of critical illness*. Crit Care Clin 1999; 15:17–33.

6. LEWIS, KS; WHIPPLE, JK; MICHAEL, KA; et al. *Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain*. Am J Hosp Pharm 1994; 51:1539–54.

7. MANGANO, D.T.; SILICIAN, D.; HOLLENBERG, M., et al. *Postoperative myocardial ischemia: Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery*. Anesthesiology 1992; 76:342–53.

8. PARKER, S.D.; BRESLOW, M.J.; FRANK, S.M.; et al. *Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: Correlation with outcome variables*. Crit Care Med 1995; 23:1954–61.

9. DESAI, P.M.; *Pain management and pulmonary dysfunction*. Crit Care Clin 1999; 15:151–66.

10. GUST, R., PECHER, S., GUST, A., et al. *Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery-bypass grafting*. Crit Care Med 1999; 27:2218–23.

11. CARROLL, K.C., ATKINS, P.J., HEROLD, G.R., et al. *Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: A multisite study*. Am J Crit Care 1999; 8:105–17.

12. CASWELL, D.R.; WILLIAMS, J.P.; VALLEJO, M.; et al. *Improving pain management in critical care*. Jt Comm J Qual Improvement 1996; 22:702–12.

13. HAMILL-RUTH, R.J.; MAROHN, M.L.; *Evaluation of pain in the critically ill patient*. Crit Care Clin 1999; 15:35–54.

14. *Acute Pain Management Guideline Panel. Acute pain management. Operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline*. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1992; AHCPH publication no. 92-0032.

15. TERAJ, T.; YUKIOKA, H.; ASADA, A.; *Pain evaluation in the intensive care unit: Observerreported faces scale compared with selfreported visual analog scale*. Reg Anesth Pain Med 1998; 23:147–51.

16. PUNTILLO, K.A.; *Dimensions of procedural pain and its analgesic management in critically ill surgical patients*. Am J Crit Care 1994; 3:116–28.

17. MEEHAN DA, MCRAE ME, Rourke DA, et al. *Analgesia administration, pain intensity, and patient satisfaction in cardiac surgical patients*. Am J Crit Care 1995; 4:435–42.

18. MELZACK, R.; KATZ, J.; *Pain measurement in persons in pain*. In: WALL PD, MELZACK R, eds. *Textbook of pain*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1994, p.337–51.

19. JACOBI, J.; FRASER, G.L.; COURSIGN, D.B.; et al. *Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult*. Crit Care Med 2002; 30:119-41.

20. HO, K.; SPENCE, J.; MURPHY, M.F.; *Review of pain management tools*. Ann Emerg Med 1996; 27:427–32.

21. MATEO, O.M.; KRENZISCHEK, D.A.; *A pilot study to assess the relationship between behavioral manifestations of pain and self-report of pain in post anesthesia care unit patients*. J Post Anesth Nurs 1992; 7:15–21.

22. FERGUSON, J.; GILROY, D.; PUNTILLO, K.; *Dimensions of pain and analgesic administration associated with coronary artery bypass in an Australian intensive care unit*. J Adv Nurs 1997; 26:1065–72.

23. PUNTILLO, K.A.; MIASKOWSKI, C.; KEHRLE, K.; et al. *Relationship between behavioral and physiological indicators of pain, critical care patients' self-reports of pain, and opioid administration*. Crit Care Med 1997; 25:1159–66.
24. SJOSTROM, B.; HALJAMAE, H.; DAHLGREN, L.O.; et al. *Assessment of postoperative pain: Impact of clinical experience and professional role*. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41:339–44.
25. HALL-LORD, M.L.; LARSSON, G.; STEEN, B. *Pain and distress among elderly intensive care unit patients: Comparison of patients experiences and nurses assessments*. Heart Lung 1998; 27:123–32.
26. STANNARD, D.; PUNTILLO, K.; MIASKOWSKI, C.; et al. *Clinical judgement and management of postoperative pain in critical care patients*. Am J Crit Care 1996; 5:433–41.
27. WAGNER, B.K.J.; O'HARA, D.A.; *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients*. Clin Pharmacokinet 1997; 33:426–53.
28. BARR, J.B.; DONNER, A.; *Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the ICU*. Crit Care Clin 1995; 11:827–47.
29. AmeriSource Corporation, ECHO software, version 3.1Q, release 00112. Accessed 2001 Feb 6.
30. DANZIGER, L.H.; MARTIN, S.J.; BLUM, R.A.; *Central nervous system toxicity associated with meperidine use in hepatic disease*. Pharmacotherapy 1994; 14:235–8.
31. HANGMEYER, K.O.; MAURO, L.S.; MAURO, V.F.; *Meperidine-related seizures associated with patient-controlled analgesia pumps*. Ann Pharmacother 1993; 27:29–32.
32. TIPPS, L.B.; COPLIN, WM.; MURRY, K.R.; et al. *Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit*. Neurosurgery 2000; 46:596–602.
33. FRASER, G.L.; PRATO, S.; BERTHIAUME, D.; et al. *Evaluation of agitation in ICU patients: Incidence, severity, and treatment in the young versus the elderly*. Pharmacotherapy 2000; 20:75–82.
34. HOFBAUER, R.; TESINSKY, P.; HAMMERSCHMIDT, V.; et al. *No reduction in the sufentanil requirement of elderly patients undergoing ventilatory support in the medical intensive care unit*. Eur J Anaesthesiol 1999; 16:702–7.
35. MCARDLE, P.; *Intravenous analgesia*. Crit Care Clin 1999; 15:89–105.
36. GROSSMAN, M.; ABIOSE, A.; TANGPHAO, O.; et al. *Morphine-induced venodilation in humans*. Clin Pharmacol Ther 1996; 60:554–60.
37. YUAN, C.; FOSS, J.F.; O'CONNOR, M.F.; et al. *Effects of low-dose morphine on gastric emptying in healthy volunteers*. J Clin Pharmacol 1998; 38:1017–20.
38. HEYLAND, D.K.; TOUGAS, G.; KING, D. et al. *Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients*. Intensive Care Med 1996; 22:1339–44.
39. BOSSCHA, K.; NIEUWENHUIJS, VB.; VOS, A.; et al. *Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients*. Crit Care Med 1998; 26:1510–7.
40. ALBANESE, J.; VIVIAND, X.; POTIE, F.; et al. *Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: A study on cerebral hemodynamics*. Crit Care Med 1999; 27:407–11.
41. DENAAL, M.; MUNAR, F.; POCA, M.A.; et al. *Cerebral hemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with severe head injury*. Anesthesiology 2000; 92:11–9.
42. DASTA, J.F.; FUHRMAN, T.M.; MCCANDLES, C.; *Patterns of prescribing and administering drugs for agitation and pain in patients in a surgical intensive care unit*. Crit Care Med 1994; 22:974–80.
43. KRESS, J.P.; POHLMAN, A.S.; O'CONNOR, M.F.; et al. *Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation*. N Engl J Med 2000; 342: 1471–7.
44. BOLDT, J.; THALER, E.; LEHMANN, A.; et al. *Pain management in cardiac surgery patients: Comparison between standard therapy and patient-controlled analgesia regimen*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998; 12:654–8.
45. BUDD, K.; LANGFORD R. *Tramadol revisited*. Br J Anaesth 1999; 82:493–5.
46. SCHLONDORFF, D.; *Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Kidney Int 1993; 44:643–3.
47. FELDMAN, HI.; KINMAN, J.L.; BERLIN, J.A.; et al. *Parenteral ketorolac: The risk for acute renal failure*. Ann Intern Med 1997; 126:193–9.
48. STROM, B.L.; BERLIN, J.A.; KINMAN, J.L.; et al. *Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding*. JAMA 1996; 275:376–82.
49. BOMBARDIER, C.; LAINE, L.; REICIN, A.; et al. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis*. N Engl J Med 2000; 343:1520–8.
50. PEDUTA, V.A.; BALLABIO, M.; STEFANINI, S.; *Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol*. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42:293–8.
51. ZIMMERMAN, H.J.; MADDREY, W.; *Acetaminophen hepatotoxicity with regular intake of alcohol. Analysis of instances of therapeutic misadventure*. Hepatology 1995; 22:767–73.
52. TREGGIARI-VENZI, M.; BORGEAT, A.; FUCHS-BUDER, T.; et al. *Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: Effects on sleep quality, anxiety and depression*. Intensive Care Med 1996; 22:1186–90.
53. JENKINS, D.H.; *Substance abuse and withdrawal in the intensive care unit: Contemporary issues*. Surg Clin North Am 2000; 80:1033–53.



54. SPIES, C.D.; ROMMELSPACHER, H.; *Alcohol withdrawal in the surgical patient: Prevention and treatment.* Anesth Analg 1999; 88:946–54.
55. FRASER, G.L.; RIKER, R.R.; PRATO, B.S.; et al. *The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU.* Pharmacotherapy 2001; 21:1–6.
56. CONTI, J.; SMITH, D.; *Haemodynamic responses to extubation after cardiac surgery with and without continued sedation.* Br J Anaesth 1998; 80:834–6.
57. COHEN, D.; HORIUCHI, K.; KEMPER, M.; et al. *Modulating effects of propofol on metabolic and cardiopulmonary responses to stressful intensive care unit procedures.* Crit Care Med 1996; 24:612–7.
58. WEINBROUM, A.A.; HALPERN, P.; RUDICK, V.; et al. *Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: A randomized prospective comparison.* Intensive Care Med 1997; 23:1258–1263
59. SCHELLING, G.; STOLL, C.; MEIER, M.; et al. *Healthrelated quality of life and post-traumatic stress disorder in survivors of adult respiratory distress syndrome.* Crit Care Med 1998; 26:651–9.
60. JONES, C.; GRIFFITHS, R.D.; HUMPHRIS, G.; et al. *Memory, delusions, and the development of acute post-traumatic stress disorder-related symptoms after intensive care.* Crit Care Med 2001; 29:573–80.
61. SCHNYDER, U.; MORGELI, H.; NIGG, C.; et al. *Early psychological reactions to life-threatening injuries.* Crit Care Med 2000; 28:86–92.
62. SCRAGG, P.; JONES, A.; FAUVEL, N.; *Psychological problems following ICU treatment.* Anaesthesia 2001; 56:9–14.
63. DEJONGHE, B.; COOK, D.; APPERE-DE-VECCHI, C.; et al. *Using and understanding sedation scoring systems: A systematic review.* Intensive Care Med 2000; 26: 275–85.
64. BROOK, A.D.; AHRENS, T.S.; SCHAIFF, R.; et al. *Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation.* Crit Care Med 1999; 27:2609–15.
65. RIKER, R.R.; PICARD, J.T.; FRASER, G.L.; *Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients.* Crit Care Med 1999; 27:1325–9.
66. DEVLIN, J.W.; BOLESKI, G.; MLYNAREK, M.; et al. *Motor Activity Assessment Scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit.* Crit Care Med 1999; 27:1271–5.
67. DELEMOS, J.; TWEEDDALE, M.; CHITTOCK, D.R.; *Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients: The Vancouver Interaction and Calmness Scale.* J Clin Epidemiol 2000; 53:908–19.
68. AMBUEL, B.; HAMLETT, K.W.; MARX, C.M.; et al. *Assessing distress in pediatric intensive care environments: The COMFORT scale.* J Pediatr Psychol 1992; 17:95–109.
69. LIU, J.; SINGH, H.; WHITE, P.F.; *Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation.* Anesthesiology 1996; 84:64–9.
70. SIMMONS, L.E.; RIKER, R.R.; PRATO, B.S.; et al. *Assessing sedation levels in mechanically ventilated ICU patients with the bispectral index and the sedation-agitation scale.* Crit Care Med 1999; 27:1499–504.
71. RIKER, R.R.; SIMMONS L.E.; FRASER, G.L.; et al. *Validating the sedation-agitation scale with the bispectral index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery.* Intensive Care Med 2001; 27:853–8.
72. MC DERMOTT, N.B.; VANSICKLE, T.; MOTAS, D.; et al. *Validation of bispectral index monitor during conscious sedation and deep sedation in children.* Anesth Analg 2003; 97:39-43.
73. DEOGAONKAR, A.; GUPTA, R.; DEGEORGIA, M.; et al. *Bispectral index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients.* Crit Care Med 2004; 32: 2403-06.
74. FUJISAWA, T.; TAKUMA, S.; KOSEKI, H.; et al. *Recovery of intentional dynamic balance function after intravenous sedation with midazolam in young and elderly subjects.* Eur J Anaesth 2006; 23:422-5.
75. MICHALETS, E.L.; *Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions.* Pharmacotherapy 1999; 18:84–112.
76. NISHIYAMA, T.; *Sedation during artificial ventilation by continuous intravenous infusion of midazolam: Effects of hepatocellular or renal damage.* J Intensive Care Med 1997; 12:40–4.
77. ARIANO, R.E.; KASSUM, D.A.; ARONSON, K.J.; *Comparison of sedative recovery time after midazolam versus diazepam administration.* Crit Care Med 1994; 22:1492–6.
78. LUGO, R.A.; CHESTER, E.A.; CASH, J.; et al. *A cost analysis of enterally administered lorazepam in the pediatric intensive care unit.* Crit Care Med 1999; 27:417–21.
79. SHEPHERD, M.F.; FELT-GUNDERSON, P.A.; *Diarrhea associated with lorazepam solution in a tubefed patient.* Nutr Clin Pract 1996; 11:117–20.
80. DRIESSEN, J.J.; VREE, T.B.; GUELEN, P.J.; *The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients.* Acta Anaesthesiol Belg 1991; 42:149–55.
81. BOULIEU, R.; LEHMANN, B.; SALORD, F.; et al. *Pharmacokinetics of midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in intensive care patients.* Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1998; 23:255–8.
82. HAMAOKA, N.; ODA, Y.; HASE, I.; et al. *Propofol decreases the clearance of midazolam by inhibiting CYP3A4: An in vivo and in vitro study.* Clin Pharmacol Ther 1999; 66:110–7.
83. KAMIJO, Y.; MASUDA, T.; NISHIKAWA, T.; et al. *Cardiovascular response and stress reaction to flumazenil injection in patients under infusion with midazolam.* Crit Care Med 2000; 28:318–23.
84. BREHENY, F.X.; *Reversal of midazolam sedation with flumazenil.* Crit Care Med 1992; 20:736–9.

85. VESELIS, R.A.; REINSEL, R.A.; FESHCHENKO, V.A.; et al. *The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equi-sedative concentrations.* *Anesthesiology* 1997; 87:749–64.
86. KOWALSKI, S.D.; RAYFIELD, C.A.; *A post hoc descriptive study of patients receiving propofol.* *Am J Crit Care* 1999; 8:507–13.
87. SANCHEZ-IZQUIERDO-RIERA, J.A.; CABALLERO- CUBEDO, R.E.; PEREZ-VELA, J.L.; et al. *Propofol versus midazolam: Safety and efficacy for sedating the severe trauma patient.* *Anesth Analg* 1998; 86:1219–24.
88. KUMAR, A.N.; ACHWARTZ, D.E.; LIM, K.G.; *Propofol-induced pancreatitis: Recurrence of pancreatitis after rechallenge.* *Chest* 1999; 115: 1198–99.
89. POSSIDENTE, C.J.; ROGERS, F.B.; OSLER, T.M.; et al. *Elevated pancreatic enzymes after extended propofol therapy.* *Pharmacotherapy* 1998; 18:653–5.
90. LEISURE, G.S.; O'FLAHERTY, J.; GREEN, L.; et al. *Propofol and postoperative pancreatitis.* *Anesthesiology* 1996; 84:224–7.
91. BRAY, R.J.; *Propofol infusion syndrome in children.* *Paediatr Anaesth* 1998; 8:491–9.
92. CREMER, O.L.; MOONS, K.G.M.; BOUMAN, E.A.C.; et al. *Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients.* *Lancet* 2001; 357:117–8.
93. AVRAMOV, M.N.; HUSAIN, M.M.; WHITE, P.F.; *The comparative effects of methohexital, propofol, and etomidate for electroconvulsive therapy.* *Anesth Analg* 1995; 81:596–602.
94. STECKER, M.M.; KRAMER, T.H.; RAPS, E.C.; et al. *Treatment of refractory status epilepticus with propofol: Clinical and pharmacokinetic findings.* *Epilepsia* 1998; 39:18–26.
95. MCCOWAN, C.; MARIK, P.; *Refractory delirium tremens treated with propofol: A case series.* *Crit Care Med* 2000; 28:1781–4.
96. KELLY, D.F.; GOODALE D.B.; WILLIAMS, J.; et al. *Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: A randomized, prospective double-blinded pilot trial.* *J Neurosurg* 1999; 90:1042–52.
97. ZDREHUȘ, C.; *Fiziologia cerebrală. În: Anestezie Clinică (Sub red. I. Acalovschi), Ed. Clusium, Cluj-Napoca 2005, p.39-58.*
98. SPIES, C.D.; DUBISZ, N.; NEUMANN, T.; et al. *Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: Results of a prospective, randomized trial.* *Crit Care Med* 1996; 24:414–22.
99. IP YAM PC, FORBES A.; KOX W.J.; *Clonidine in the treatment of alcohol withdrawal in the intensive care unit.* *Br J Anaesth* 1992; 69:328.
100. VENN, R.M.; BRADSHAW, C.J.; SPENCER, R.; et al. *Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit.* *Anaesthesia* 1999; 54:1136–42.
101. HALL, J.E., UHRICH, T.D.; BARNET, J.A.; et al. *Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions.* *Anesth Analg* 2000; 90:699–705.
102. OSTERMAN, M.E.; KEENAN, S.P.; SEIFERLING, R.A.; et al: *Sedation in the intensive care unit, a systematic review.* *JAMA* 2000; 283:1451–9.
103. SEARLE, N.R.; TAILLEFER, J.; GAGNON, L.; et al: *Propofol or midazolam for sedation and early extubation following cardiac surgery.* *Can J Anaesth* 1997; 44:629–35.
104. HALL, R.I.; SANDHAM, D.; CARDINAL, P.; et al. *Propofol vs midazolam for ICU sedation. A Canadian multicenter randomized trial.* *Chest* 2001; 119:1151–9.
105. MCCOLLAM, J.S.; O'NEIL, M.G.; NORCROSS, E.D.; et al. *Continuous infusions of lorazepam, midazolam and propofol for sedation of the critically-ill surgery trauma patient: A prospective, randomized comparison.* *Crit Care Med* 1999; 27:2454–8.
106. KOLLEF, M.H.; LEVY, N.T.; AHRENS, T.S.; et al. *The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation.* *Chest* 1998; 114:541–8.
107. MASCIA, M.F.; KOCH, M.; MEDICIS, J.J.; *Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care.* *Crit Care Med* 2000; 28:2300–6.
108. CAMMARANO, W.B.; PITTET, J.F.; WEITZ, S.; et al. *Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients.* *Crit Care Med* 1998; 26:676–84.
109. FONSMARK, L.; RASMUSSEN, Y.H.; CARL, P.; *Occurrence of withdrawal in critically ill children.* *Crit Care Med* 1999; 27:196–9.
110. TOBIAS, J.D.; *Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal after prolonged sedation in children.* *Crit Care Med* 1999; 27:2262–5.
111. KOOLHOVEN, I.; TJON-A-TSIEN, M.R.S.; VANDER MAST R.C.; *Early diagnosis of delirium after cardiac surgery.* *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18:448–51.
112. MEAGHER, D.J.; TRZEPACZ, P.T.; *Motoric subtypes of delirium.* *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5:75–85.
113. ELY, E.W.; SIEGEL, M.D.; INOUE, S.; *Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction.* *Semin Resp Crit Care Med* 2001; 22:115–26.
114. ELY, E.W.; MARGOLIN, R.; FRANCIS, J.; et al. *Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU).* *Crit Care Med* 2001; 29:1370–9.
115. INOUE, S.K.; BOGARDUS, S.T.; CHARPENTIER, P.A.; et al. *A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients.* *N Engl J Med* 1999; 340:669–76.

116. FRYE, M.A.; COUDREAUT, M.F.; HAKEMAN, S.M.; et al. *Continuous droperidol infusion for management of agitated delirium in an intensive care unit*. *Psychosomatics* 1995; 36:301–5.

117. SHARMA, N.D.; ROSMAN, H.S.; PADHI, D.; et al. *Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients*. *Am J Cardiol* 1998; 81:238–40.

118. LAWRENCE, K.R.; NASRAWAY, S.A.; *Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: A review of the literature*. *Pharmacotherapy* 1997; 17:531–7.

119. STEIN-PARBURY, J.; MCKINLEY, S.; *Patients' experiences of being in an intensive care unit: A select literature review*. *Am J Crit Care* 2000; 9:20–7.

120. REDEKER, N.S.; *Sleep in acute care settings: An integrative review*. *J Nurs Scholarsh* 2000; 32:31–8.

121. COOPER, A.B.; THORNLEY, K.S.; YOUNG, G.B.; et al. *Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation*. *Chest* 2000; 117: 809–18.

122. FREEDMAN, N.S.; KOTZER, N.; SCHWAB, R.J.; *Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit*. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159:1155–62.

123. RICHARDS, K.C.; *Effect of a back massage and relaxation intervention on sleep in critically ill patients*. *Am J Crit Care* 1998; 7:288–99.

124. KRACHMAN, S.L.; D'ALONZO, G.E., CRINER, G.J.; *Sleep in the intensive care unit*. *Chest* 1995; 107:1713–20.

125. TURKMEN, A.; ALTAN, A.; TURGUT, N.; et al. *The correlation between the richmond agitation-sedation scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation*. *Eur J Anaesth* 2006; 23: 300-4.