

## Recomandări pentru sedare și analgezie la pacientul critic

Claudiu Zdrehuș

281

Pacienții critici sunt deseori tratați cu sedative și analgetice prin administrare continuă sau de doze mici la intervale regulate. Aceasta se asociază deseori cu riscul unei sedări excesive, ceea ce determină prelungirea internării pacienților în terapie intensivă sau se asociază cu o analgezie inefficientă crescând disconfortul și anxietatea pacienților.

Introducerea întreruperii zilnice a analgo-sedării și a utilizării agenților cu acțiune scurtă s-a dovedit foarte utilă în terapie intensivă. În mod ideal analgo-sedarea trebuie să mențină un pacient calm, confortabil și cooperant (regula celor 3 C).

**Obiectiv:** În acest capitol am încercat să dezbatem utilizarea optimă a sedativelor și analgeticelor la pacientul critic din terapie intensivă, prin prisma recomandărilor din literatură. Ne vom referi în principal la sedarea și analgezia de lungă durată, la pacienții critici adulți din terapie intensivă.

**Design:** Studii bazate în principal pe ghidurile elaborate de American College of Critical Care Medicine (ACCM) și de Society of Critical Care Medicine (SCCM) (1,2). Astfel am luat în considerare ghiduri și protocoale utile în practică, bazate pe trialuri clinice, prospective, randomizate.

**Material și metodă:** În elaborarea recomandărilor clinice sau terapeutice, s-au folosit gradele de recomandare în sistem GRADE, sistem ce asigură o calitate a evidențelor de la foarte bună (grad A), la foarte mică (grad D), ceea ce determină de fapt puterea recomandării.

Gradul A: există dovezi și/sau consens general că procedura/tratamentul este benefic, util și eficient.

Gradul B: există dovezi controversate și/sau opinii divergente care înclină în favoarea procedurii/tratamentului.

Gradul C: există dovezi controversate și/sau opinii divergente care înclină în defavoarea procedurii/tratamentului.

Gradul D: nu există nici o dovadă că procedura/tratamentul ar fi benefic sau există dovezi că procedura/tratamentul este dăunător.

**Rezultat: Recomandări.** Toți pacienții critici au dreptul la o analgezie și un management al durerii cât mai adecvate (1C). Evaluarea durerii și răspunsul la terapie trebuie efectuate cu regularitate utilizând scale adecvate grupului respectiv de pacienți și documentate sistematic (1C). 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. Se recomandă utilizarea scalelor pentru evaluarea durerii (1B). Pacienții care nu pot comunica, se vor evalua 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 (2B). Este necesară 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 (1C). Dacă este nevoie de administrarea unui opioid pentru asigurarea analgeziei se preferă utilizarea fentanylului sau a morfinei (2C). 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 (2B). Fentanylul și alfentanilul sunt preferate pentru tratamentul durerii acute datorită instalării rapide a efectului lor analgetic (1C). Fentanylul, alfentanilul, remifentanilul sau hidromorfonul sunt opioidele de preferat la pacienții instabili hemodinamic sau cu insuficiență renală (2C). Morfina și hidromorfonul sunt de preferat pentru un tratament intermitent datorită duratei lor lungi de acțiune (1C). Remifentanilul poate fi utilizat pentru analgezie și sedare la majoritatea pacienților critici adulți din terapie intensivă, aceasta permițând evaluarea rapidă și predictibilă a epuizării efectului său (1B). Analgeticele nonsteroidale sau acetaminofenul pot fi utilizate ca adjuvanți analgetici în asociere cu opioidele la pacienți selectați (1B). Tratamentul cu ketorolac trebuie limitat la maximum 5 zile, cu monitorizarea atentă a funcției renale

și a hemoragiilor digestive (1B). Sedarea pacienților agitați trebuie începută doar după o analgezie adecvată, și după ce au fost tratate alte cauze ce au generat agitația (1C). Nivelul sedării trebuie stabilit și reevaluat sistematic la fiecare pacient. Evaluarea sistematică a răspunsului terapeutic trebuie documentată permanent (1C). Se recomandă utilizarea scalelor de evaluare a sedării care și-au demonstrat eficiența (1C). 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 (2C). Midazolamul sau diazepamul pot fi utilizate atunci când este nevoie de sedare la un pacient cu agitație acută (2C). Sedativul de preferat atunci când avem nevoie de o trezire rapidă a pacientului (evaluare neurologică sau extubare) este propofolul (1B). Midazolamul se recomandă a fi folosit pentru sedarea de scurtă durată deoarece timpii de trezire și de extubare sunt impredictibili în cazul administrării sale continue, pe o perioadă mai lungă de 48-72 ore (2A). Lorazepamul se recomandă a fi utilizat pentru sedare la majoritatea pacienților, prin administrare intravenoasă intermitentă sau infuzie continuă (2B). 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 (1A). 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 (1B). În caz de utilizare a sedării la pacientul critic se recomandă utilizarea ghidurilor, a algoritmilor sau a protocoalelor de administrare (1B). 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 (1B). Se recomandă evaluarea de rutină a prezenței delirului la pacienții din TI (2B). Haloperidolul este medicamentul de preferat pentru tratamentul delirului la pacientul critic (1C). În timpul tratamentului cu haloperidol se monitorizează modificările ce pot apărea pe ECG (prelungirea intervalului QT, aritmii) (2B). 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 (2B).

**Concluzii:** Analgo-sedarea a cunoscut o amploare rapidă în terapia intensivă prin noile strategiile de implementare, iar menținerea unui nivel optim de confort și siguranță la pacientul critic este un obiectiv permanent. Durerea se află la originea apariției stării de disconfort pe care pacienții din terapie intensivă o pot prezenta (3), dar anxietatea, dispneea, delirul, lipsa de somn, ca și alți factori pot contribui la aceasta și foarte frecvent au efect

aditiv sau sinergic (4). Factorii predispozanți sau cei care provoacă apariția componentelor stării de disconfort, sunt multipli și pot include existența unor afecțiuni asociate (artrită, durere cronică), afecțiuni medicale sau chirurgicale acute, ca și multe alte aspecte legate de activitatea de rutină din terapie intensivă cum sunt ventilația mecanică, drenajele și cateterele, afecțiunile iatrogene, efectele secundare ale medicației, manoperele efectuate de cadrele medii cum sunt întoarcerea pacientului, aspirarea căilor aeriene și excesul de zgomot și lumină din terapie intensivă. Astfel este foarte important de a asigura pacientului confort și tolerabilitate și a evita apariția stresului și a stării de disconfort în terapie intensivă (5).

**Cuvinte cheie:** analgezie; sedare; medicină bazată pe evidențe; evaluarea sedării; tratament sedativ; analgetice; delir; somnul; tulburările de somn; recomandări

Obiectivul primar al analgo-sedării este confortul pacientului, reducerea anxietății și a stresului evaluată prin asigurarea unui somn adecvat, evitând pe cât posibil suprasedarea; controlul ineficient al analgeziei și sedării are impact negativ asupra pacientului determinând creșterea costurilor. La pacientul ventilat mecanic, alegerea sedativelor și analgeticelor se va face în funcție de durata estimată a necesității ventilației; sedarea excesivă poate fi evitată prin utilizare de medicamente cu durata scurtă de acțiune; tulburările de somn sunt una din cauzele majore de delir la pacienții ventilați mecanic; sedarea trebuie individualizată în funcție de necesitățile pacientului, adesea fiind necesară o combinație de medicamente; administrarea continuă de benzodiazepine a determinat creșterea duratei ventilației mecanice și staționarea îndelungată în terapie intensivă; scorurile de sedare trebuie utilizate pentru a evalua nivelul sedării; întreruperea zilnică a sedării a determinat scăderea duratei ventilației mecanice și a staționării în terapie intensivă.

Analgezia și sedarea sunt utilizate de rutină la pacienții din terapie intensivă de foarte mulți ani mai ales la pacienții ventilați mecanic. Studiile care au urmărit metodele de sedare și analgezie au indicat o varietate largă și diversă de abordări ca și în utilizarea medicamentelor, a monitorizării, a protocoalelor și a altor parametri clinici (6).

Heterogenitatea practicii clinice în diferitele regiuni ale lumii a fost demonstrată, utilizarea analgeticelor și sedativelor fiind de rutină în țările europene și mai puțin frecventă în țările Americii latine. Există și variații considerabile în țările europene în ceea ce privește utilizarea sedativelor (midazolamul și propofolul) și medicația analgetică (morfină și fentanilul)

(7). Un studiu observațional recent efectuat în Franța în 44 de secții de terapie intensivă a arătat mai frecventă utilizarea opioidelor (90%) în comparație cu sedativele (72%), fentanylul și sufentanilul au fost preferate ca analgetice, sub monitorizare continuă și doar 40% dintre pacienți au primit analgezie și sedare (6).

Utilizarea scalelor de sedare și a ghidurilor de sedare de asemenea variază mult de la o țară la alta (7). Studiile efectuate între anii 1990-2004 au arătat că mai puțin de jumătate dintre practicieni au utilizat de rutină scale de sedare (6,7).

Asigurarea unui mediu confortabil pacientului în terapie intensivă necesită recunoașterea și tratarea factorilor predispozanți, utilizarea măsurilor nefarmacologice de reducere a stresului și disconfortului, utilizarea medicației analgetice și sedative pentru combaterea durerii și a anxietății. Durerea și anxietatea sunt larg recunoscute ca și factori importanți și de aceea terapia trebuie să se focalizeze asupra lor. Pe lângă acestea există evidențe care arată că delirul apare frecvent și se asociază cu evoluție nefavorabilă a pacienților din terapie intensivă ventilați mecanic (8). O componentă importantă a managementului pacientului din terapie intensivă este detectarea și tratamentul delirului, a durerii, ca și evaluarea răspunsului la terapie, evitarea suprasedării și monitorizarea adecvată (9,10). Pentru aceasta trebuie utilizate rațional scale pentru evaluarea durerii, scale pentru sedare, scale pentru evaluarea agitației și a delirului, ca și monitorizarea funcției cerebrale (11).

Este foarte important a lua în considerare variabilitatea pacienților în ceea ce privește managementul farmacologic. Acesta trebuie să ia în considerare anumite particularități ale pacienților cum sunt vârsta și disfuncția de organe. Există evidențe tot mai multe care arată că este prezentă o variabilitate genetică în ceea ce privește susceptibilitatea la opioide și probabil și la alte clase de medicamente (12,13). De asemenea starea pacienților se modifică în cursul internării în terapie intensivă ca și necesarul de analgezie și sedare. De exemplu ventilația cu volume curente mici la pacienții cu ARDS nu se asociază cu necesar crescut de sedare, pe când utilizarea ventilației cu oscilații cu frecvență înaltă poate necesita sedare profundă (14,15).

Este acceptat astăzi că tipul analgeticelor folosite joacă un rol important în conceptele moderne de analgezie și sedare (16). Administrarea intravenoasă continuă a opioidelor convenționale poate duce la acumularea lor cu efecte prelungite, necesitând creșterea duratei ventilației mecanice, creșterea duratei de internare în terapie intensivă și creșterea riscului de apariție a pneumoniei de ventilator. Remifentanilul, un opioid cu acțiune scurtă care este metabolizat la nivel sanguin și tisular independent de durata administrării sau de disfuncția de organe, are un debut și efect rapid și predictibil

permițând reducerea timpilor de desprindere de ventilator și extubare (17).

Alte avantaje majore în managementul analgeziei și sedării au putut fi obținute utilizând strategii noi, care au demonstrat în studii prospective că îmbunătățesc evoluția, cel puțin în ceea ce privește durata ventilației mecanice. Un concept modern în aplicarea acestor strategii este titrarea medicației pentru atingerea unor ținte, evitând astfel sedarea excesivă (18). Un alt concept este realizarea unor perioade de stare de alertă prin întreruperea medicației sedative, astfel evitându-se acumularea medicamentelor și asigurându-se oportunități pentru desprinderea de ventilator (19).

Deși trebuie acordată o atenție considerabilă pentru inițierea și menținerea unui tratament sedativ eficient, dezescalarea și întreruperea terapiei este de asemenea o arie de interes deosebit. Astfel se iau în considerare și alte alternative la tratamentul parenteral, cum este și administrarea enterală pentru tratamentul de lungă durată sau terapia de dezescaladare (20). Sindromul de sevraj după opioide și sedative poate apare în faza de recuperare la un bolnav critic, dar incidența și momentul apariției sunt încă neclare (21). Efectele pe termen lung ale terapiei cu analgetice și sedative asupra funcției neuropsihice rămân încă insuficient studiate (22).

Un management eficient, bine structurat al sedării asigură beneficii importante cum sunt un control precis al analgeziei și sedării, scurtarea duratei de ventilație mecanică, complicații mai puține și externare mai rapidă din terapie intensivă (23).

### **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. Dureea și disconfortul pacienților pot fi generate și de: dispozitivele terapeutice (catetere, drenuri, dispozitive de ventilație noninvazive sau sonde endotraheale), nursingul (aspirarea căilor aeriene, fizioterapie, schimbarea pansamentelor sau mobilizarea), cât și de imobilizarea prelungită (24). Durerea persistentă poate determina tulburări de somn cu epuizare și dezorientare. Agitația apărută la pacienții din terapia intensivă se poate datora și unui tratament inadecvat al durerii. Prezența durerii duce la apariția unui stres caracterizat prin tahicardie, consum crescut de oxigen la nivel miocardic, hipercoagulabilitate, imunosupresie sau catabolism exagerat (25). O combinație judicioasă între analgetice și sedative poate ameliora răspunsul la stres al pacientului critic (26). Durerea poate genera și disfuncție pulmonară prin rigidizarea sau spasmul musculaturii respiratorii, ceea ce poate duce

la limitarea mișcărilor peretelui toracic și ale diafragmului (27). O analgezie eficientă poate diminua complicațiile pulmonare, mai ales în perioada post-operatorie (28).

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 (29). Este foarte important să se stabilească un program adecvat de management al durerii (30).

### Evaluarea durerii

Toate studiile din literatură, care se referă la durerea pacienților critici, subliniază importanța unei documentări consistente și a unei evaluări sistematice (31). Cel mai bun indicator al prezenței durerii este relatarea pacientului (32). Localizarea, caracterul, factorii de agravare sau ameliorare și intensitatea durerii trebuie evaluate ulterior. Evaluarea intensității durerii se poate realiza cu ajutorul scadelor 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 (33). 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 (34). 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 (35).

Chestionarele multidimensionale de evaluare a durerii, cum sunt McGill Pain Questionnaire (MPQ) și Wisconsin Brief Pain Questionnaire (BPO), 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 (36).

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 relaxantelor 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 (33). 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 (37). Scala bazată pe parametri fiziologici și comportamentali evaluează comportamentul legat de durere (mișcărilor, 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 (38).

Evaluarea cea mai eficientă a durerii se pare că depinde de capacitatea pacientului de a comunica și de capacitatea personalului de îngrijire de a evalua corect durerea prin prisma parametrilor comportamentali și a indicatorilor fiziologici (35).

### **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.

Analgezia se administrează în funcție de necesitățile individuale ale fiecărui pacient. Planul individual de tratament, în mod uzual, constă dintr-un tratament bazal care este adaptat nivelului de percepție al durerii și caracteristicilor generale ale pacientului (vârsta, greutatea), în combinație cu doze suplimentare la nevoie pentru durerea incidentală sau procedurală. Analgeticele pot fi administrate enteral, transcutanat sau parenteral. Totuși întârzierea evacuării gastrice, aspiratul gastric abundent, funcția intestinală diminuată, edemele generalizate și utilizarea vasopresoarelor fac calea parenterală de preferat la pacientul critic din terapie intensivă. Analgeticele parenterale pot fi administrate continuu, în bolusuri sau prin tehnici de analgezie controlată de pacient. În plus, administrarea peridurală continuă de anestezice locale, frecvent în combinație cu opioide, poate asigura o analgezie eficientă, ca de exemplu în cazul fracturilor costale, a plagilor toracice sau abdominale (39).

### **Analgezia regională**

Analgezia peridurală este utilizată pe scară largă în practica anestezică modernă. O metaanaliză efectuată la mai mult de 5000 de pacienți chirurgicali a arătat că analgezia peridurală postoperatorie reduce timpul de extubare, durata internării în terapie intensivă, incidența insuficienței renale,



consumul de opioide pe 24 ore și asigură nivele mai scăzute ale concentrației sanguine ale glucozei și cortizolului și de asemenea îmbunătățește capacitatea vitală (40). Aceste beneficii ale analgeziei peridurale sau demonstrat și la pacienții din terapie intensivă după intervențiile de chirurgie cardiacă și la pacienții cu traumatisme toracice (41). Eficiența analgeziei peridurale a fost de asemenea demonstrată la pacienții cu pancreatită acută severă (42). Dacă analgezia peridurală are o contraindicație absolută la pacienții cu sepsis cu sau fără hemoculturi pozitive, constituie încă un aspect controversat. Sunt necesare mai multe studii pentru a putea stabili rolul analgeziei peridurale la acest grup de pacienți cu risc înalt (43).

Anestezicele locale administrate topic sau subcutanat sunt utilizate frecvent la pacienții din terapie intensivă atunci când se efectuează manopere dureroase. Dar, în afară de analgezia peridurală, mult mai frecvent se utilizează blocurile de nervi periferici.

### **Măsurile farmacologice**

Măsurile farmacologice includ: opioidele, antiinflamatoarele 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 (44). 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 monoaminoxidază sau cu antiserotoninice selective) (45). 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 (46).

Existența insuficienței renale și a insuficienței hepatice pot altera eliminarea opioidelor sau a metabolizilor lor, în aceste cazuri fiind necesară ajustarea dozelor și urmărirea riguroasă a efectelor prelungite. De asemenea pacienții vârstnici au necesar mai scăzut de opioide (47).

Efectele adverse ale opioidelor sunt foarte importante în terapia intensivă pentru că apar frecvent și pot influența negativ evoluția pacienților. Îngrijitoare 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 (48). 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) (49). 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 (50). În aceste cazuri profilaxia constipației cu laxative și alimentația pe sondă enterală pot fi utile (51). Opioidele pot determina și creșterea presiunii intracraniene la pacienții cu traumatisme cranio-cerebrale, dar nu se cunoaște cu precizie semnificația clinică (52).

### **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 (53). Analgeticele ar trebui administrate în mod continuu sau la intervale regulate, cu administrarea unor doze suplimentare la cerere. Administrarea intravenoasă presupune utilizarea unor doze mai mici decât cele pentru administrarea intramusculară. Administrarea intramusculară a opioidelor este contraindicată 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 (54). De asemenea, trezirea zilnică a permis scurtarea perioadei de ventilație mecanică și a duratei de internare în terapia intensivă (54). 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 (55). De asemenea se poate utiliza un ritm bazal de

Table 1. Farmacologia analgeticeilor

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 Nu	Rigiditate musculară la doze mari .....	0,35-1,5 µg/kg i.v. la ½-1 oră 10-30 µg/kg i.v. la 1-2 ore 0,01-0,15 mg/kg i.v. la 1-2 ore Nu se recomandă Nu se recomandă	0,7-10 µg/kg/oră 7-15 µg/kg/oră 0,07-0,5 mg/kg/oră
Hidromorfon	1,5 mg	2-3 ore	Glicuronocojugare	Da (sedare)	Eliberare de histamină De evitat cu IMAO și IS	0,01-0,15 mg/kg i.v. la 1-2 ore Nu se recomandă Nu se recomandă	0,07-0,5 mg/kg/oră
Morfină	10 mg	3-7 ore	Glicuronoconjugare	Da (neuroexcitator)	Eliberare de histamină, an-algezie slabă .....	Nu se recomandă Nu se recomandă	Nu se recomandă Nu se recomandă
Petidină	75-100 mg	3-4 ore	Demetilare și hidroxilare	Da (sedare, analgezie)	.....	Nu se recomandă Nu se recomandă	0,6-15 µg/kg/oră .....
Codeină	120 mg	3 ore	Demetilare și glicuronoconjugare	Nu	HDS, insuf renală	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	.....
Remifentanil	.....	3-10 min	Esterificare plasmatică Renală	Nu	HDS, insuf renală	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	.....
Ketorolac	.....	2,4-8,6 ore	.....	Nu	HDS, insuf renală	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 2 ore	Oxidare	Nu	HDS, insuf renală .....	400 mg po la 4-6 ore 325-650 mg po la 4-6 ore	.....
Acetaminofen	.....	.....	Conjugare	nu	.....	.....	.....

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 hemodinamici care au necesar analgetic cronic. Patch-ul asigură o administrare continuă, dar absorbția analgeticeului variază în funcție de permeabilitate, temperatură, perfuzia tisulară și de grosimea dermului. Astfel că 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.

Remifentanilul este un agonist selectiv potent pe receptorii  $\mu$  ai opioidelor. Este cel mai recent opioid din clasa 4-aminopiridinelor. În anul 2002 a primit aprobarea pentru utilizarea în analgezia pacienților ventilați mecanic pe o durată mai mare de 3 zile. Principalul sediu de metabolizare sunt hematii, debutul acțiunii este rapid, cu restabilirea promptă a conștienței și a respirației spontane. Terminarea efectului este rezultatul clearance-ului și nu al redistribuției. Clearance-ul este influențat în mică măsură de vârstă și greutate și este independent de funcția hepatică și renală. Dozele recomandate pentru inițierea administrării sale sunt între 0,1-0,15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (0,4-0,6mg/h) pentru un pacient de 70 kg. Produce analgezie dependentă de doză. Întrucât durata sa de acțiune depinde de rata metabolizării și nu al redistribuției, nu există riscul de cumulare prin administrare repetată sau infuzie prelungită (17).

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**

Ketamina este un anesteziec și analgetic nonopioid cu durată scurtă de acțiune, producând sedare, hipnoză și amnezie. Efectele ketaminei nu sunt dependente de doză, odată atins pragul critic și anestezia disociativă apărută, administrarea unei doze suplimentare nu aprofundează această stare. Efectul său este unic deoarece produce anestezia cu menținerea respirației și a reflexelor căilor aeriene, în timp ce pacientul este indiferent față de mediul înconjurător, produce și creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace. La doze mici pacienții pot răspunde la comenzi simple, dar nu răspund la stimulii dureroși. Ketamina este administrată parenteral, dar există și preparat

pentru administrare orală. În administrare intravenosă efectul apare în 1-5 minute și durează 25-35 minute. Ketamina este indicată pentru proceduri diagnostice și chirurgicale scurte care au un potențial dureros, dar care nu necesită relaxarea musculaturii scheletice. Ketamina crește presiunea intracraniană și rezistența vasculară pulmonară și este contraindicată la pacienții cu traumatisme cranio-cerebrale sau hipertensiune pulmonară.

Antiinflamatoarele nonsteroidale (NASIDs) produc 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 NASIDs (56).

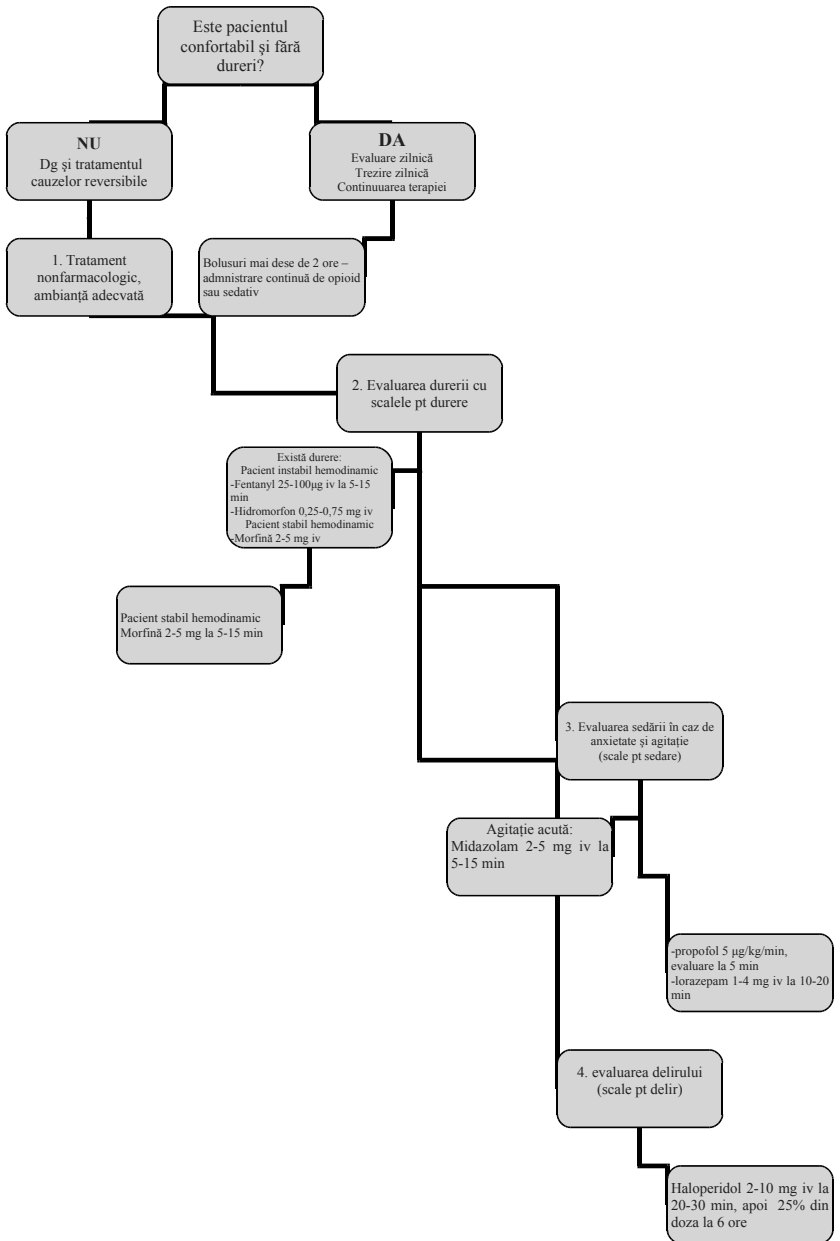
Utilizarea prelungită, mai mult de 5 zile, a ketorolacului s-a asociat cu creșterea de două ori a riscului de hemoragii digestive sau hemoragii la nivelul plăgii operatorii. De asemenea NASIDs sunt contraindicate la pacienții astmatici și la cei cu alergii la aspirină (57).

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 celelalte NASIDs (58).

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 (59). 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 (60).

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 NASID, la vârstnici și în chirurgia de o zi (56).

## Algoritm pentru sedare și analgezie la pacientul ventilat mecanic



## 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 poziționare, 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 (47).

Agitația este des întâlnită la pacienții din terapie intensivă, indiferent de vârstă, incidența sa putând ajunge la 71% (47). Agitația are și ea cauze multiple cum ar fi: anxietatea extremă, delirul, efectele adverse ale medicației sau durerea (47). 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 (61).

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 (62). Utilizarea sedativelor poate îmbunătăți toleranța pacienților față de mediul și procedeele specifice din terapia intensivă, reducând răspunsul la stres (63). Utilizarea sedativelor pentru menținerea confortului și siguranței pacienților este esențială și face parte integrantă din orice plan terapeutic din terapia 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.

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 (64). 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 (65). Datele din literatură sugerează că 4-15% dintre pacienții externați din TI, pot dezvolta simptomele unui stres posttraumatic (66). 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.

## 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 (67). 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 (67). 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 (67). Scala Ramsay măsoară trei nivele 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 (68), dar rămâne larg utilizată în clinică.

Scala Riker de sedare-agitație (SAS) s-a dovedit a fi prima scală utilizabilă la pacientul critic adult (68). SAS acordă scoruri în funcție de starea de conștiență și agitație a pacientului, folosind 7 nivele care descriu comportamentul (tabelul 2). Scala de evaluare a activității motorii (MAAS), adaptată după SAS, și-a dovedit și ea valoarea și utilitatea la pacientul critic (69). Folosește 6 parametri care descriu comportamentul motor al pacientului la stimulare (tabelul 2). Scala Vancouver și Calmness (VICS) poate fi folosită de asemenea la evaluarea sedării pacientului critic adult (70). Cu scala VICS pacienții pot fi evaluați independent în legătură cu abilitatea 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 (71). 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 (72).



Tabel 2. Scalele utilizate pentru evaluarea sedării și agitației

Scor	Parametri	Descriere
Scala Riker (SAS)		
7	Periculos, agitat	Pacientul trage de tubul traheal, catetere, se ridică din pat, agresiv cu personalul
6	Foarte agitat	Agitat în pat, necesită conținție, 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 stimulii verbali sau atingere, dar adoarme la loc, urmează comenzi ușoare
2	Foarte sedat	Se trezește la stimulii fizici, dar nu comunică sau urmează comenzi, se poate mișca spontan
1	Netrezibil	Răspuns minim sau absent la stimulii nociceptivi, nu comunică
Scala de evaluare motorie (MAAS)		
6	Periculos, agitat	
5	Agitat	Pacientul trage de tubul traheal, catetere, se ridică din pat, agresiv cu personalul, nu se calmează când este rugat
4	Neliniștit în pat, dar cooperant	Tendința de a se ridica, scoate membrele din pat și nu răspunde la comenzi sistematic
3	Calm și cooperant	Se mișcă fără stimul extern, se dezvelește, trage de așternuturi, dar răspunde la comenzi
2	Răspunde la atingere sau la apelarea numelui	Se mișcă fără stimul extern, își aranjează singur hainele, răspunde la comenzi
1	Răspunde doar la stimulii nociceptivi	Deschide ochii sau întoarce capul spre stimul, mișcă membrele la atingere sau la apelarea numelui
0		Deschide ochii sau întoarce capul spre stimul, mișcă membrele la stimulii nociceptivi
Scala Ramsay		
1	Nu răspunde	
2		
3	Treaz	Deschide ochii sau întoarce capul spre stimul, mișcă membrele la stimulii nociceptivi
4	▼	
5	Doarme	Nu se mișcă la stimulii nociceptivi
6	▼	

Scala Richmond (RASS)		Anxios și agitat Cooperant, orientat și liniștit
+4		Răspunde doar la comenzi
+3	Combativ	Răspuns prompt la lumină sau la stimuli verbali puternici
+2	Foarte agitat	Răspuns slab la lumină sau la stimuli verbali puternici
+1	Agitat	Nu răspunde la lumină sau la stimuli verbali puternici
0	Neliniștit	
-1	Alert și calm	Combativ sau violent, periculos pt personalul de îngrijire
	Ușor amețit	Trage de tubul traheal, catherine, agresiv cu personalul
-2		Se mobilizează frecvent în pat fără motiv sau prezintă asincronie cu ventilatorul
-3	Sedere ușoară	Anxios, fără mișcări agresive
-4	Sedere moderată	
-5	Sedere profundă	
	Netrezibil	Nu este pe deplin alert, dar poate stă treaz mai mult de 10 sec, privește spre vocea care îl apelează Nu poate sta treaz mai mult de 10 sec, privește spre vocea care îl apelează Se mișcă, dar nu privește spre cel ce-l apelează Nu răspunde la voce, dar se mișcă la stimuli nociceptivi Nu răspunde la stimuli verbali sau nociceptivi

Nivelul optim de sedare al unui pacient în terapie intensivă este atins când avem un pacient calm, care poate fi trezit ușor și își păstrează ciclul normal de veghe și somn. 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 anesteziati (73). 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 (74). 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 (74). 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 (75). 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 (76). BIS s-a corelat cu RASS și la pacienți critici care au fost sedați cu dexmedetomidină în TI (77).

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 (77).

**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 (76). Benzodiazepinele diferă între ele în ceea ce privește potența, debutul efectului, durata de acțiune, absorbția, distribuția, metabolismul și prezența sau absența metabolizilor 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 metabolizilor lor, au un volum de distri-

buție mai mare ceea ce duce la o eliminare prelungită a lor (78). Alterările funcției hepatice sau renale pot de asemenea să încetinească clearance-ul benzodiazepinelor și al metabolizilor lor (79).

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 (80). 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 (67). Totuși perioadele de trezire care apar după câteva zile de sedare pot fi total imprezvizibile 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 (80). Deși sunt puține date în literatură s-au observat cazuri de agitație paradoxală în cursul sedării ușoare, acestea putând fii 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 (tabelul 3) (81). 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 (81).

Lorazepamul are un debut mai lent, dar doar câteva potențiale interacțiuni medicamentoase datorită metabolizării sale prin glicuronoconjugare (79). 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 (82). 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 (83).

Tabel 3. Farmacologia sedativelor

Sedativul	Debutul dozei iv	T 1/2	Metabolism	Metabolit activ	Efecte adverse	Doza bolus	Administrare continuă
Diazepam	2-5 min	20-120 ore	Demetilare și hidroxilare	Da prelungeste acțiunea	Flebită	0,03-0,1 mg/kg la 1/2-6 ore	.....
Lorazepam	5-20 min	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	2-5 min	3-11 ore	Oxidare	Da prelungeste acțiunea	.....	0,02-0,08 mg/kg la 1/2-2ore	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 1/2-6 ore	0,04-0,15 mg/kg/oră

Midazolamul are un debut rapid și o durată scurtă de acțiune fiind similar diazepamului (tabelul 3) (81). 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 (84). Efectele sedative prelungite ale midazolamului se pot datora și acumulării unui metabolit activ, alfa-hidroxi-midazolam mai ales la pacienții cu insuficiență renală (78). 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 (79). 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 in-

ternare în TI (54). 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 (85). 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 (86). 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 (87). Totuși în studiile efectuate la pacienții din TI propofolul nu a produs amnezie la fel de frecvent ca și midazolamul (64). La fel ca și benzodiazepinele, propofolul nu are proprietăți analgetice. Avantajul propofolului constă în debutul rapid și durata scurtă de acțiune (tabelul 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 (88). 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 (89). 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). 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 ( $>66 \mu\text{g}/\text{min}$ ) și pe perioade mai mari de 48 ore s-a asociat cu acidoză lactică, bradicardie și lipidemie crescută la copii, iar dozele  $>83 \mu\text{g}/\text{min}$  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 anesteziilor și de asemenea este utilizată pentru tratamentul sindroamelor de sevraj în TI (98,99). Se utilizează frecvent pentru sedarea pacienților critici în Marea Britanie. Este un alfa2 receptor agonist care determină sedare fără depresie respiratorie, conferă stabilitate hemodinamică, iar efectul anxiolitic este comparabil cu cel al benzodiazepinelor. Are și efect analgetic, care este probabil mediat prin eliberarea substanței P. Efectele adverse ale utilizării clonidinei includ bradicardia și hipotensiunea. Este interzisă întreruperea bruscă a administrării sale.

Un alt alfa2-agonist selectiv, dexmedetomidina, este utilizată ca sedativ pentru perioade scurte de timp (sub 24 de ore) la pacienții ventilați mecanic. Este similară cu clonidina, dar cu o mai mare afinitate pe receptorii alfa2 față de alfa1. Proprietățile sedative sunt facilitate de receptorii din locus caeruleus situat în SNC, iar efectul analgetic este realizat prin intermediul receptorilor alfa2 care potențează acțiunea opioidelor (100). Dexmedetomidina are un efect bifazic asupra sistemului cardiovascular. Un bolus inițial este asociat cu un efect vasoconstrictor, determinând bradicardie și hipertensiune. Infuzia continuă este asociată cu hipotensiune secundară vasodilatației datorată simpaticolizei. Studiile efectuate în postoperator pe pacienții din terapie intensivă au demonstrat eficacitatea pe termen scurt a efectului analgetic și sedativ (101). Deși dexmedetomidina se utilizează în unele țări pentru sedarea cu o durată mai mică de 24 ore, nu au apărut studii care să arate eficacitatea utilizării ei pentru lungă durată la pacienții cu afecțiuni severe, ventilați mecanic (102).

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 mentinuți sedați cu dexmedetomidină pot prezenta bradicardie și hipotensiune mai ales dacă este prezentă hipovolemia.

### **Sedarea cu anestezice inhalatorii**

Isofluranul a fost utilizat cu succes pentru sedarea pacienților dependenți de ventilator. Sunt câteva studii care au comparat isofluranul cu midazolamul și propofolul și au arătat că pacienții au beneficiat de o sedare adecvată

cu posibilitatea unei treziri rapide și predictibile, fără a fi raportate fenomene de tahifilaxie sau simptome de sevraj. Inițial, datorită faptului că nu exista un echipament adecvat utilizarea anestezicelor volatile ca sedative în terapie intensivă a fost limitată, dar odată cu progresele tehnologice, mai ales prin introducerea AnaConDa, administrarea anestezicelor volatile în terapie intensivă sa simplificat foarte mult. Acest dispozitiv se conectează între pacient și ventilator și menține 90% din anestezicul volatil, cu acțiune analogă cu cea a unui umidificator (103). Inhalarea de isofluran cu ajutorul acestui dispozitiv este o metodă de sedare eficientă și sigură la pacienții din terapie intensivă, cu un timp de trezire foarte scurt (< 25 min) prin comparație cu midazolamul la care timpul de trezire variază între 57 și 837 de minute. Cu toate că anestezicele volatile nu sunt utilizate pe scară largă pentru sedare în terapie intensivă aceasta metodă pare să fie o alternativă promițătoare pentru pacienții ventilați mecanic, dar este nevoie de mai multe studii clinice care să evalueze această temă (39).

Protoxidul de azot inhalat într-o concentrație de 30–70% în amestec cu oxigen are efect sedativ și analgetic. Se caracterizează printr-un debut rapid al efectului său (1–2 min) și o durată scurtă de acțiune (5min). Se presupune că acționează la nivelul receptorilor opioizi de la nivelul SNC. Proprietățile sedative ale protoxidului de azot sunt mai evidente clinic decât efectele analgetice, de aceea în afară de procedurile minore se recomandă administrarea unui coanalgetic.

**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 (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 prin utilizarea sedativelor nu au arătat o 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.

### **Întreruperea 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, parestezii, 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 conștiință 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.

### Factorii de risc în apariția delirului la pacienții din terapie intensivă

Varsta	Acidoza	Imobilizare
Alcoolul	Anemia	Medicație (opioide, benzo-diazepine)
ApolipoproteinaE	Febra/infectia/sepsis	Tulburari ale somnului
Disfuncțiile cognitive	Hipotensiunea	
Depresia	Tulburari	
Hipertensiunea	Metabolice (sodiu,calciu, ureea, bilirubina)	
Fumatul	Tulburari respiratorii	
Surditatea		
Lipsa vederii		

Tratamentul cu fentanyl, morfină, propofol nu au fost asociate, semnificativ, cu riscul apariției delirului. Midazolamul a fost asociat cu riscul crescut de apariție al delirului într-un studiu recent efectuat pe pacienții chirurgicali din terapie intensivă.

Sedativele care acționează pe receptorii GABA, cum sunt opioidele, dexmetetomidina ( $\alpha_2$ -receptor agonist), propofolul pot reduce riscul delirului la pacienții din terapie intensivă în comparație cu riscul atribuit benzodiazepinelor.

**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 (tabelul 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.

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

Parametri	Evaluare
1. Tulburare acută a staturii mentale	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 Pentru 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? Pentru a evalua dacă pacientul urmărește întrebarea sau comanda:
4. Alterarea stării de conștiință (vigil, letargic, stuporos sau comatos)	1. Ți este ceva neclar? 2. Ridică atâtea degete câte ți arăt 3. Apoi și cu mâna cealaltă <b>Alert:</b> normal, orientat spontan, reacționează normal <b>Vigil:</b> hiperalert <b>Letargic:</b> amețit, dar ușor de trezit, ușor dezorientat, nu interacționează spontan <b>Stuporos:</b> dificil de trezit, dezorientat, nu reacționează spontan, poate fi făcut atent doar cu stimuli viguroși și repetați, după încetarea stimulării devin din nou aresponsivi <b>Comatos:</b> nu poate fi trezit, fără resceții spontane, nu se poate comunica cu pacientul nici cu stimulări viguroase

**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. Se pare că ele au un efect de stabilizare a funcțiilor cerebrale prin antagonizarea neurotrans-

mițătorului 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.

**Măsuri 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 res-

piratorii, 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).

#### BIBLIOGRAFIE

1. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. *Crit Care Med* 1995; 23:1596-1600.
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; 30:117-118.
3. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 1691-1699.
4. Cooper AB, Thomley KS, Young GB, et al. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117: 809-818.
5. Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM. Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 211-225.
6. Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106: 687-695.
7. Soliman HM, Melot C, Vincent JL. Sedation and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 2001; 87: 186-192.
8. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-1762.
9. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12(suppl 3): S3.
10. Sessler CN. Sedation scales in the ICU. *Chest* 2004; 126: 1727-1730.
11. Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MAE. Evaluation and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12 (suppl 3): S2.
12. Oertel BG, Schmidt R, Schneider A, et al. The mu-opioid receptor gene polymorphism depletes alfentanil induced analgesia and protects against respiratory depression in homozygous carriers. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 625-636.
13. Chua MV, Tsueda K, Doufas AG. Midazolam causes less sedation in volunteers with red hair. *Can J Anesth* 2004; 51: 25-30.
14. Kahn JM, Andersson L, Karir V, et al. Low tidal volume ventilation does not increase sedation use in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 766-771.
15. Sessler CN. Sedation, analgesia and neuromuscular blockade for high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 209-216.
16. Richman PS, Baram D, Varela M, et al. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med* 2006; 34: 1395-1401.
17. Wilhelm W, Kreuer S. The place for short acting opioids: special emphasis on remifentanil. *Crit Care* 2008; 12 (suppl 3): S5.
18. Brattebo G, Hofoss D, Flatten H, et al. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 203-205.
19. Schweickert WD, Kress JP. Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit Care* 2008; 12 (suppl 3): S6.

20. Cigada M, Pezzi A, Di Mauro P, et al. Seadtion in the criticalllz ill ventilated patient: possible role of enteral drugs. *Intensive Care Med* 2005; 31: 482-486.
21. Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, et al. Withdrawal following sufentanil/propofol and sufentanil/midazolam sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids. *Intensive Care Med* 2005; 31: 380-387.
22. Jones C, Backman C, Capuzzo M, et al. Precipitans of post-traumatic sterss disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care. *Intensive Care Med* 2007; 33: 978-985.
23. Sessler CN, Wilhelm W. Analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview of the issues. *Crit Care* 2008; 12 (suppl 3): S1.
24. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, et al. Stressors in ICU: Perception of the patient, relatives and health-care team. *Intensive Care Med* 1999; 25:1421-1426.
25. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Crit Care Clin* 1999; 15:17-33.
26. Parker SD, Breslow MJ, Frank SM, et al. Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: Correlation with outcome variables. *Crit Care Med* 1995; 23:1954-1961.
27. Desai PM. Pain management and pulmonary dysfunction. *Crit Care Clin* 1999;15:151-166.
28. 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; 27:2218-2223.
29. Carroll KC, Atkins PJ, Herold GR, et al. Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: A multisite study. *Am J Crit Care* 1999; 8:105-117.
30. Caswell DR, Williams JP, Vallejo M, et al. Improving pain management in critical care. *Jt Comm J Qual Improvement* 1996; 22:702-712.
31. Hamill-Ruth RJ, Marohn ML. Evaluation of pain in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 1999; 15:35-54.
32. 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; AHCPR publication no. 92-0032.
33. Terai 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; 23:147-151.
34. Meehan DA, McRae ME, Rourke DA, et al. Analgesia administration, pain intensity, and patient satisfaction in cardiac surgical patients. *Am J Crit Care* 1995; 4:435-442.
35. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-141.
36. Ho K, Spence J, Murphy MF. Review of pain management tools. *Ann Emerg Med* 1996; 27:427-432.
37. Mateo OM, Krenzischek DA. 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.
38. Hall-Lord ML, Larsson G, Steen B. Pain and distress among elderly intensive care unit patients: Comparison of patients experiences and nurses assessments. *Heart Lung* 1998; 27:123-132.
39. Gommers D, Bakker J. Medication for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care* 2008; 12: S4.
40. Guay J. The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. *J Anesth* 2006; 20: 335-340.
41. Bulger EM, Edwards E, Klotz P, et al. Epidural analgesia imptoves outcome after multiple rib fractures. *Surgery* 2004; 136: 426-430.
42. Bernhardt A, Kortgen A, Niessel HCh, et al. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis: prospective study of 121 patients. *Anaesthesiol Reanim* 2002; 27: 16-22.
43. Low JHS. Survey of epidural analgesia management in general intensive care units in England. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 45: 799-805.
44. Wagner BKJ, O'Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:426-453.
45. Danziger LH, Martin SJ, Blum RA. Central nervous system toxicity associated with meperidine use in hepatic disease. *Pharmacotherapy* 1994; 14:235-238.
46. Tipps LB, Coplin WM, Murry KR, et al. Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanil in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000; 46:596-602.
47. Fraser GL, 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.
48. McArdle P. Intravenous analgesia. *Crit Care Clin* 1999; 15:89-105.
49. Grossman M, Abiose A, Tangphao O, et al. Morphine-induced venodilation in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:554-560
50. Yuan C, Foss JF, O'Connor MF, et al. Effects of low-dose morphine on gastric emptying in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:1017-1020

51. Bosscha K, Nieuwenhuijs VB, Vos A, et al. Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1998; 26:1510–1517
52. DeNaal M, Munar F, Poca MA, et al. Cerebral hemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with severe head injury. *Anesthesiology* 2000; 92:11–19.
53. Dasta JF, Fuhrman TM, McCandles C. Patterns of prescribing and administering drugs for agitation and pain in patients in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22:974–980.
54. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471–1477.
55. 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; 12:654–658.
56. Budd K, Langford R. Tramadol revisited. *Br J Anaesth* 1999; 82: 493–495.
57. Feldman HI, Kinman JL, Berlin JA, et al. Parenteral ketorolac: The risk for acute renal failure. *Ann Intern Med* 1997; 126:193–199.
58. 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; 343:1520–1528.
59. Peduta VA, 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; 42:293–298.
60. Zimmerman HJ, Maddrey W. Acetaminophen hepatotoxicity with regular intake of alcohol. Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22:767–773.
61. Jenkins DH. Substance abuse and withdrawal in the intensive care unit: Contemporary issues. *Surg Clin North Am* 2000; 80:1033–1053.
62. Fraser GL, Riker RR, Prato BS, et al. The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1–6.
63. 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; 24:612–617.
64. Weinbroum AA, 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.
65. Schelling G, Stoll C, Meier M, et al. Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in survivors of adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:651–659.
66. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, et al. Memory, delusions, and the development of acute post-traumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 2001; 29:573–580.
67. DeJonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, et al. Using and understanding sedation scoring systems: A systematic review. *Intensive Care Med* 2000; 26: 275–285.
68. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1325–1329.
69. Devlin JW, Boleski B, 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; 27:1271–1275.
70. DeLemos J, Tweeddale M, Chittock DR. Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients: The Vancouver Interaction and Calmness Scale. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:908–919.
71. 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.
72. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma ICU patients. *J Trauma* 2007; 104:21–26.
73. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996; 84:64–69.
74. Riker RR, Simmons LE, Fraser GL, 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; 27:853–858.
75. Mc Dermott NB, VanSickle T, Motas D, Friesen RH. Validation of bispectral index monitor during conscious sedation and deep sedation in children. *Anesth Analg* 2003; 97:39–43.
76. Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, et al. Bispectral index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2403–2406.
77. 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: 300–304.
78. 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; 23:422–425.

79. Michalets EL. Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1999; 18:84–112.
80. Nishiyama T. Sedation during artificial ventilation by continuous intravenous infusion of midazolam: Effects of hepatocellular or renal damage. *J Intensive Care Med* 1997; 12:40–44.
81. Ariano RE, Kassam DA, Aronson KJ. Comparison of sedative recovery time after midazolam versus diazepam administration. *Crit Care Med* 1994; 22:1492–1496.
82. Lugo RA, Chester EA, Cash J, et al. A cost analysis of enterally administered lorazepam in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:417–421.
83. Shepherd MF, Felt-Gunderson PA. Diarrhea associated with lorazepam solution in a tubefed patient. *Nutr Clin Pract* 1996; 11:117–120.
84. Driessen JJ, Vree TB, Guelen PJ. The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 1991; 42:149–155.
85. 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; 28:318–323.
86. Breheny FX. Reversal of midazolam sedation with flumazenil. *Crit Care Med* 1992; 20:736–739.
87. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, et al. The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equi-sedative concentrations. *Anesthesiology* 1997; 87:749–764.
88. Kowalski SD, Rayfield CA. A post hoc descriptive study of patients receiving propofol. *Am J Crit Care* 1999; 8:507–513.
89. Kumar AN, Achwartz DE, Lim KG. Propofol-induced pancreatitis: Recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest* 1999; 115: 1198–1199.
90. Leisure GS, O'Flaherty J, Green L, et al. Propofol and postoperative pancreatitis. *Anesthesiology* 1996; 84:224–227.
91. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8:491–499.
92. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001; 357:117–118.
93. Avramov MN, Husain MM, White PF. The comparative effects of methohexital, propofol, and etomidate for electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* 1995; 81:596–602.
94. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, 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; 28:1781–1784.
96. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, et al. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: A randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg* 1999; 90:1042–1052.
97. Zdreșuș C. Fiziologia cerebrală. In: *Anestezie Clinică (Sub red. I. Acalovschi)*, Ed. Clusium, Cluj-Napoca 2005, 39–58.
98. Spies CD, 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; 24:414–422.
99. Ip Yam PC, Forbes A, Kox WJ. Clonidine in the treatment of alcohol withdrawal in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 1992; 69:328.
100. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:37–44.
101. Hall JE, Uhrich TD, Barnet JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90:699–705.
102. Osterman ME, Keenan SP, Seiferling RA, et al. Sedation in the intensive care unit, a systematic review. *JAMA* 2000; 283:1451–1459.
103. Berton J, Sangentini C, Nguyen JL, et al. AnaConDa reflection filter: bench and patient evaluation of safety and volatile anesthetic conservation. *Anesth Analg* 2007; 104:130–134.
104. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation. A Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001; 119:1151–1159.
105. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, 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; 27:2454–2458.
106. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548.
107. Mascia MF, Koch M, Medicis JJ: Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med* 2000; 28:2300–2306.
108. Cammarano WB, Pittet JF, 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; 26:676–684.



109. Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill children. *Crit Care Med* 1999; 27:196–199.
110. Tobias JD. Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal after prolonged sedation in children. *Crit Care Med* 1999; 27:2262–2265.
111. Koolhoven I, Tjon-A-Tsien MRS, van der Mast RC. Early diagnosis of delirium after cardiac surgery. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18:448–451.
112. Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5:75–85.
113. Ely EW, Siegel MD, Inouye S. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Resp Crit Care Med* 2001; 22:115–126.
114. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAMICU). *Crit Care Med* 2001; 29:1370–1379.
115. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340:669–676.
116. Frye MA, Coudreaux MF, Hakeman SM, et al. Continuous droperidol infusion for management of agitated delirium in an intensive care unit. *Psychosomatics* 1995; 36:301–305.
117. Sharma ND, Rosman HS, Padhi D, et al. Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998; 81:238–240.
118. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: A review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997; 17:531–537.
119. Stein-Parbury J, McKinley S. Patients' experiences of being in an intensive care unit: A select literature review. *Am J Crit Care* 2000; 9:20–27.
120. Redeker NS. Sleep in acute care settings: An integrative review. *J Nurs Scholarsh* 2000; 32:31–38.
121. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, et al. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117: 809–818.
122. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 1155–1162.
123. Richards KC. Effect of a back massage and relaxation intervention on sleep in critically ill patients. *Am J Crit Care* 1998; 7:288–299.
124. Krachman SL, D'Alonzo GE, Criner GJ. Sleep in the intensive care unit. *Chest* 1995; 107:1713–1720.