



ARTIGO DE REVISÃO

Sedation and analgesia for procedures in the pediatric emergency room^{☆,☆☆}



Carlos Eduardo Ramalho^{a,b}, Pedro Messeder Caldeira Bretas^{a,b}, Claudio Schvartsman^{b,c} e Amélia Gorete Reis^{a,b,*}

^a Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Instituto da Criança, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

^c Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 4 de maio de 2017; aceito em 26 de maio de 2017

KEYWORDS

Conscious sedation;
Deep sedation;
Analgesia;
Child;
Emergency service;
Emergency medicine

Abstract

Objective: Children and adolescents often require sedation and analgesia in emergency situations. With the emergence of new therapeutic options, the obsolescence of others, and recent discoveries regarding already known drugs, it became necessary to review the literature in this area.

Data sources: Non-systematic review in the PubMed database of studies published up to December 2016, including original articles, review articles, systematic reviews, and meta-analyses. References from textbooks, publications from regulatory agencies, and articles cited in reviews and meta-analyses through active search were also included.

Data synthesis: Based on current literature, the concepts of sedation and analgesia, the necessary care with the patient before, during, and after sedoanalgesia, and indications related to the appropriate choice of drugs according to the procedure to be performed and their safety profiles are presented.

Conclusions: The use of sedoanalgesia protocols in procedures in the pediatric emergency room should guide the professional in the choice of medication, the appropriate material, and in the evaluation of discharge criteria, thus assuring quality in care.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.07.009>

[☆] Como citar este artigo: Ramalho CE, Bretas PM, Schvartsman C, Reis AG. Sedation and analgesia for procedures in the pediatric emergency room. J Pediatr (Rio J). 2017;93:2–18.

^{☆☆} Trabalho vinculado à Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Instituto da Criança, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: ameliareis30@gmail.com (A.G. Reis).

PALAVRAS-CHAVE

Sedação consciente;
Sedação profunda;
Analgesia;
Criança;
Serviço de emergência;
Medicamento de emergência

Sedação e analgesia para procedimentos no pronto-socorro de pediatria**Resumo**

Objetivo: Crianças e adolescentes necessitam frequentemente de sedação e analgesia em situações de emergência. Com o surgimento de novas opções terapêuticas, a obsolescência de outras e descobertas recentes das drogas já conhecidas, fez-se necessário uma nova revisão da literatura nessa área.

Fontes dos dados: Revisão não sistemática na base de dados PubMed de estudos publicados até dezembro de 2016, inclusive artigos originais, artigos de revisão, revisões sistemáticas e metanálises. Também foram incluídos referências de livros-texto, publicações de agências reguladoras, além de artigos citados nas revisões e metanálises através de busca ativa.

Síntese dos dados: Com base na literatura atual, são apresentados os conceitos de sedação e analgesia, os cuidados necessários com o paciente antes, durante e após a sedoanalgesia, além de indicações quanto à escolha apropriada dos fármacos de acordo com o procedimento a ser feito e o perfil de segurança desses.

Conclusões: O emprego de protocolos de sedoanalgesia em procedimentos no pronto-socorro pediátrico deve orientar o profissional na escolha da medicação, do material adequado e na avaliação dos critérios de alta e garantir, assim, qualidade na assistência.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Crianças e adolescentes necessitam frequentemente de sedação e analgesia quando atendidos em situação de emergência. Procedimentos invasivos e não invasivos fazem parte das técnicas de diagnóstico e terapêutica em pediatria e frequentemente são desconfortáveis para a criança, seus pais e profissionais da saúde.¹ Apesar de necessárias, a sedação e a analgesia podem ter efeitos adversos, há necessidade de manejo em ambiente adequado e por profissionais capacitados.²

A sedação para procedimento evoluiu e expandiu-se nas últimas décadas, deixou de ser escopo exclusivo da anesthesiologia, passou a ser usada rotineiramente pelas mais diversas especialidades médicas, como gastroenterologia, cardiologia, neurologia, radiologia, medicina de emergência e medicina intensiva pediátricas.³ Em estudo qualitativo com médicos da Irlanda e Reino Unido, McCoy et al. identificaram a falta de treinamento e educação nessa área como uma barreira significativa. A padronização das práticas de sedação e uniformização das diretrizes e recomendações ainda é um desafio.⁴ No Brasil, poucos artigos de revisão sobre o tema foram publicados nos últimos anos^{5,6} e em dois deles há sugestão de protocolos.^{6,7}

A sedação reduz o estado de consciência, enquanto a analgesia reduz ou elimina a percepção da dor. Muitos analgésicos têm algum efeito sedativo, porém poucos sedativos detêm a propriedade da analgesia. O objetivo da sedação em pediatria difere da sedação do paciente adulto, pois é administrada para controlar o comportamento e permitir um término seguro do procedimento.² Para crianças cooperativas, modalidades não farmacológicas devem ser levadas em consideração, como presença dos pais, hipnose, distração e anestésicos tópicos, pois podem reduzir a necessidade ou a profundidade da sedação farmacológica.^{8,9}

Níveis de sedação

A sedação é descrita como um *continuum*, representada por estágios progressivos que vão de leve à anestesia geral. A cetamina, como exceção, é um agente dissociativo que tem como particularidade produzir uma sedação que não segue esse padrão, esteja o efeito presente ou ausente, com manutenção da respiração espontânea, dos reflexos protetivos e da estabilidade cardiovascular.¹⁰

Em 2002, a *American Society of Anesthesiologists* (ASA) definiu os quatro níveis de sedação:¹¹

- Sedação mínima (ansiolise): estado induzido por meio de medicação no qual os pacientes respondem normalmente aos comandos verbais. Embora a função cognitiva e a coordenação possam estar prejudicadas, as funções ventilatórias e cardiovasculares não são afetadas.
- Sedação moderada: também chamada “sedação consciente”, é um estado de depressão da consciência induzido por medicamentos, no qual o paciente responde de forma proposital aos comandos verbais, isolados ou acompanhados de estímulos táteis leves. Nenhuma intervenção é necessária para manter a patência da via aérea e a ventilação espontânea é adequada. De uma forma geral, a função cardiovascular é usualmente mantida.
- Sedação profunda: é uma depressão da consciência induzida por medicamentos na qual os pacientes não podem ser facilmente acordados, mas respondem aos estímulos repetidos ou dolorosos. A habilidade de manter a função ventilatória de forma independente pode estar prejudicada. Pacientes podem necessitar de assistência para manter a patência das vias aéreas e a ventilação espontânea pode estar inadequada. A função cardiovascular, de forma geral, está mantida.

Tabela 1 Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)

Indicador	0 ponto	1 ponto	2 pontos
Expressão facial	Relaxada	Contraída	--
Choro	Ausente	Resmungos	Vigoroso
Respiração	Regular	Diferente da basal	--
Braços	Relaxados	Fletidos/estendidos	--
Pernas	Relaxadas	Fletidas/estendidas	--
Estado de alerta	Dormindo e/ou calmo	Agitado e/ou irritado	--

Presença de dor: pontuação > 3. Adaptado de Lawrence et al.¹⁵

Tabela 2 Escala FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability*)

Categorias	0 ponto	1 ponto	2 pontos
Face	Nenhuma expressão particular ou sorriso	Caretas ou franzir de sobrancelhas ocasionais, introversão, desinteresse	Caretas ou franzir de sobrancelhas frequentes, queixo tremendo, mandíbula cerrada
Pernas	Posição normal ou relaxada	Inquietas, agitadas, tensas	Chutando ou esticadas
Atividade	Quieta, posição normal, move-se facilmente	Contorcendo-se, movendo-se para frente e para trás, tensa	Curvada, rígida ou com movimentos bruscos
Choro	Sem choro (acordada ou dormindo)	Gemidos ou choramingos, queixa-se ocasionalmente	Choro contínuo, grito ou soluço; queixa-se com frequência
Consolabilidade	Satisfeita, relaxada	Tranquilizadas por toques, abraços ou conversas; possível de distrair	Difícil de consolar ou confortar

Adaptado de Merkel et al.¹⁶

- Anestesia geral: é um estado de perda da consciência induzido por medicamentos durante o qual os pacientes não são despertados, mesmo com estímulos dolorosos. A habilidade de manter a função ventilatória está prejudicada e geralmente os pacientes necessitam de assistência para manter a via aérea pérvia e ventilação com pressão positiva. A função cardiovascular pode estar prejudicada.

Um dos aspectos importantes do alívio da dor em pediatria implica o entendimento dos métodos de avaliação da dor e de seu uso. A dor pode ser avaliada em crianças com uso de parâmetros fisiológicos, observação comportamental e autorrelato. O paciente com dor apresenta taquicardia, dilatação pupilar, sudorese e vasoconstricção periférica.^{12,13} Nenhuma avaliação da dor deve ser baseada apenas nesses parâmetros, aliam-se a escalas validadas para sua adequada mensuração. As escalas de avaliação de dor foram validadas para o uso na pediatria, levam-se em conta a fase de desenvolvimento da criança (idade verbal ou pré-verbal) e sua capacidade cognitiva de relatar a dor.¹⁴

A *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS) foi desenvolvida para avaliar a resposta à dor dos pacientes no período neonatal, avalia seis parâmetros objetivos (tabela 1).¹⁵ A escala FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability*) é validada para crianças entre dois meses e sete anos e pontua cinco reações à dor em uma escala de 0 a 2 (tabela 2).^{16,17} Em crianças menores, as escalas faciais baseadas em figuras são de fácil uso por não necessitarem de conhecimento numérico ou de



Figura 1 Escala Oucher. Adaptado de Oucher.¹⁸ Explicar à criança para ressaltar que a intensidade da dor aumenta na escala na direção de baixo para cima e pedir que ela aponte qual a figura que demonstra a intensidade de dor que ela sente.

certas palavras (figs. 1-3).¹⁸⁻²⁰ Crianças com idade superior a oito anos já são cognitivamente capazes de usar as escalas visuais analógicas (fig. 4).²¹

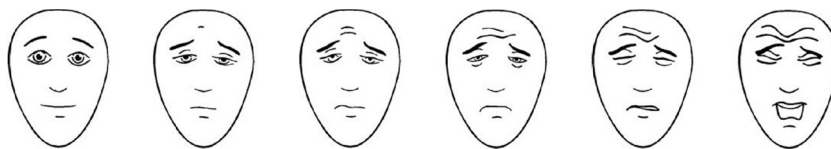


Figura 2 Escala facial de dor – Revisada. Adaptado de Faces Pain Scale - Revised © 2001, *International Association for the Study of Pain* (www.iasp-pain.org/FPSR). Uso com permissão. Explicar à criança para ressaltar a face escolhida como 0, 2, 4, 6, 8 ou 10, conta-se da esquerda para a direita; 0 = sem dor e 10 = com muita dor. Não usar palavras como “alegre” ou “triste”. Essa escala tem por objetivo medir como as crianças se sentem internamente, e não como aparentam estar.

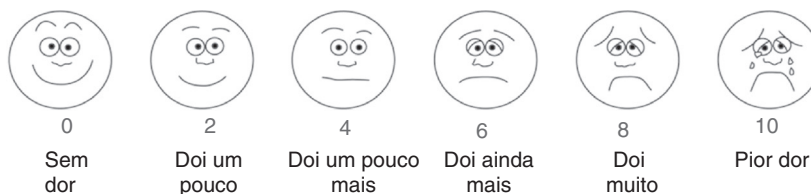


Figura 3 Escala de classificação da dor de Wong-Baker. Adaptado de © 1983 Wong-Baker Faces Foundation. www.WongBakerFACES.org. Uso com permissão. Explicar à criança que cada face representa uma pessoa com nenhuma até muita dor. Peça a ela que escolha a face que melhor traduza a dor que ela sente.



Figura 4 Escala visual analógica. Adaptado de McCaffery et al.²¹ Escala numérica simples. Pedir ao paciente que indique a intensidade do atual, do melhor e do pior nível de dor nas últimas 24 horas numa escala de 0 (sem dor) a 10 (pior dor imaginável).

A sedação e a analgesia para procedimentos devem levar a um estado de depressão do nível de consciência que permita ao paciente manter a via aérea pérvia de forma independente e contínua. Para isso, é importante a escolha correta de drogas, doses e formas de administração. Crianças mais novas e as gravemente enfermas geralmente requerem uma sedação mais profunda para procedimentos dolorosos.

Avaliação pré-sedação

A ASA recomenda a classificação dos pacientes em seis categorias, de acordo com sua saúde basal (tabela 3). Pacientes ASA I e II são candidatos apropriados à sedação mínima, moderada ou profunda, enquanto crianças ASA III e IV, com necessidades especiais ou com anormalidades anatômicas de vias aéreas, requerem considerações adicionais no que implica sedação moderada ou profunda.¹¹ Através do acrônimo mnemônico Sample, é possível lembrar os componentes essenciais do histórico médico do paciente que devem ser considerados na avaliação para sedação (tabela 4).

Eventos adversos da via aérea, sistema cardiovascular e respiratório representam as causas principais de morbimortalidade associadas à sedoanalgesia na população

Tabela 3 Classificação do estado de saúde basal do paciente segundo a *American Society of Anesthesiologists*

Classe	Estado de saúde
I	Paciente normalmente saudável
II	Paciente com doença sistêmica leve
III	Paciente com doença sistêmica grave
IV	Paciente com doença sistêmica grave que ameaça a vida
V	Paciente moribundo, não se espera que sobreviva sem a intervenção
VI	Paciente com morte encefálica que terá os órgãos removidos para fins de doação

Tabela 4 Avaliação breve e sistemática do paciente submetido à sedação (Sample)

Letra	Item avaliado
S	Sinais e sintomas da patologia atual
A	Alergia a medicação, alimentos ou látex
M	Medicação da qual faz uso, seja contínuo ou não
P	Passado médico – comorbidades, complicações prévias relacionadas aos agentes sedativos
L	Líquidos e sólidos – tempo de jejum e qual tipo de alimento ingerido
E	Eventos relacionados à necessidade da sedação

pediátrica.²² Uma metanálise (2016) que incluiu 41 estudos com 13.883 procedimentos sob sedação em crianças identificou como complicações mais frequentes vômitos, agitação, hipoxia e apneia. Neste estudo, a incidência de eventos adversos respiratórios graves (laringoespasmos e necessidade de intubação) foi menor do que 0,5% e a depressão respiratória ocorreu em 1,5% das sedações, sem relato de broncoaspiração; 97% dos casos de laringoespasmos estavam associados ao uso da cetamina.²³ Cravero et al.

Tabela 5 Tempo de jejum adequado para sedação segundo a *American Society of Anesthesiologists*

Tipo de alimento	Tempo de jejum
Líquidos claros ^a	2h
Leite materno	4h
Fórmula infantil e leite não humano	6h
Refeição leve (torrada e líquidos)	6h

^a Água, suco de frutas sem polpa, bebidas carbonadas, chá claro e café preto.

publicaram estudo multicêntrico em que relataram taxas de eventos adversos ainda menores, a incidência de laringoespasmos e aspiração foi de 0,3 e 4,3 para cada 10.000 casos, respectivamente.²⁴ Uma metanálise que avaliou 9.652 adultos submetidos à sedação para procedimentos também encontrou reações adversas semelhantes às da população pediátrica.²⁵

Os agentes sedativos apresentam o potencial de prejudicar os reflexos protetores das vias aéreas, particularmente durante a sedação profunda, o risco da aspiração pulmonar é um dos motivos para agir com prudência e avaliar o tempo de jejum antes de fazer um procedimento (tabela 5). As recomendações da *American Society of Anesthesiologists* de 2011 são baseadas na extrapolação de pacientes submetidos à anestesia geral no centro cirúrgico, não condizente com a realidade da sedoanalgesia no pronto-socorro.²⁶ A partir de 2014, o *American College of Emergency Physicians* (Acep) passou a recomendar que a sedação para procedimentos não deva ser adiada de acordo com o tempo de jejum por não haver evidência de que esse tenha relação com a redução no risco de aspiração ou vômitos.²⁷⁻²⁹ Clark et al. demonstraram que pacientes com menor tempo de jejum submetidos à sedação profunda para procedimentos eletivos fora do centro cirúrgico tiveram taxas de complicações semelhantes àqueles com tempo mais prolongado.³⁰ Apesar das recomendações mais atuais da Acep, os autores deste artigo acreditam que o risco da sedação e a possibilidade de aspiração devam ser ponderados em relação aos benefícios potenciais do procedimento, já que o número de estudos em pronto-socorro pediátrico é muito reduzido.

Ao fazer o exame físico, deve-se ter atenção especial às anormalidades cardíacas, pulmonares, renais, hepáticas e genéticas, que possam alterar a resposta esperada da criança às medicações analgésicas e sedativas.³¹⁻³⁴ Alguns autores evidenciaram um risco maior de eventos adversos associado à sedação de pacientes com comorbidades (ASA > 1).³²⁻³⁴ O exame das vias aéreas deve ser criterioso, com busca ativa de características que aumentem o risco de obstrução da via aérea durante o procedimento, como micrognatia, macroglossia, hipertrofia significativa de amígdalas, abertura limitada de via aérea, obesidade extrema, pescoço curto, secreção excessiva ou diminuição dos reflexos protetores das vias aéreas.¹¹ Algumas doenças genéticas e congênitas que cursam com malformações craniofaciais necessitam de uma abordagem mais cautelosa devido à via aérea difícil.³⁵ (tabela 6)

Em um estudo retrospectivo com 11.219 crianças submetidas a procedimentos sob anestesia geral com intubação traqueal, a laringoscopia foi considerada difícil em 1,35%

Tabela 6 Doenças genéticas e congênitas associadas à via aérea difícil

Fenda labial e palatine
Trissomia do cromossomo 21
Fibrodisplasia ossificante progressiva
Mucopolissacaridose
Malformações vasculares
Síndrome de Pierre Robin
Síndrome de Crouzon (disostose craniofacial)
Síndrome de Treacher-Collins (disostose mandibulofacial)
Síndrome de Goldenhar (microsomia hemifacial)
Síndrome de Klippel-Feil
Síndrome de Freeman-Sheldon (displasia cranio-carpo-tarsal)

Fonte: Butler et al.³¹

dos eventos, com taxa mais alta em crianças menores de um ano quando comparadas com as maiores de um ano, com incidência de 4,7% e 0,7%, respectivamente. Foi identificado ainda um maior risco de laringoscopia difícil em pacientes classificados como ASA III e IV, com IMC (índice de massa corpórea) baixo, submetidos a cirurgias na cavidade oral, maxilofacial e cardíacas.³⁶ Estudo semelhante analisou uma coorte de 102.305 casos de pacientes adultos submetidos à anestesia geral e encontrou uma incidência de laringoscopia difícil de 4,9%, três vezes a da população pediátrica geral.³⁷

Os sinais vitais do paciente devem ser registrados antes do início da sedação, após cada dose de medicação, em intervalos regulares durante o procedimento, ao término, durante a fase de recuperação e por ocasião da alta.¹¹ A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda que o registro dos sinais vitais seja feito a cada 10 minutos em pacientes submetidos à sedação moderada e a cada cinco minutos na sedação profunda.³⁸

Com exclusão da sedação mínima, na qual a observação do nível de consciência é suficiente, a monitoração do paciente deve ser contínua e dispor de oxímetro de pulso, monitor cardíaco, respiratório e de pressão arterial.³⁸ A capnografia pode ser usada em associação com o oxímetro de pulso, tem a capacidade de detectar apneia antes desse, é recomendada na sedação moderada e obrigatória na sedação profunda.^{11,27,38}

Uma metanálise de 2011, baseada em estudos com população adulta submetida à sedação para procedimentos, identificou uma probabilidade 17,6 vezes maior de detectar depressão respiratória quando houve monitoração com capnografia.³⁹ Langhan et al. randomizaram 154 crianças submetidas à sedação no departamento de emergência e verificaram que pacientes monitorizados com capnografia tiveram intervenções mais precoces em episódios de hipoventilação, o que levou a menor número de episódios de queda da saturação de oxigênio em relação ao grupo controle.⁴⁰

Cuidado especial deve ser tomado ao cobrir a face e o tronco da criança, já que a observação da coloração das mucosas e do movimento da caixa torácica fica prejudicada. Em outras situações de observação prejudicada, como na ressonância magnética (RM), deve-se usar equipamento de monitoração não invasiva contínua (monitor cardíaco, oxímetro, capnografia). Além de fontes e vias adequadas de oferta oxigênio e material de sucção, é obrigatório sempre

Tabela 7 Etapas para sedação e analgesia

Anamnese	Exame físico	Monitoração	Crterios de alta
Sinais e sintomas de alergia Medicação Passado médico Líquidos e sólidos Eventos	<ul style="list-style-type: none"> Via aérea superior: abertura da boca, tamanho da mandíbula Flexão do pescoço: habilidade de encostar o queixo no tórax (avaliar limitação), não aplicável para vítimas com potencial de trauma da coluna espinhal Ausculata respiratória Ausculata cardíaca Perfusão distal: pulso, temperatura da pele, perfusão capilar 	<ul style="list-style-type: none"> Frequência cardíaca e traçado de eletrocardiograma Frequência respiratória Pressão Arterial Oximetria de pulso Nível de consciência Escala de dor Capnografia (sedação moderada e profunda) 	<ul style="list-style-type: none"> Via aérea, sinais vitais e oximetria de pulso estáveis e de volta ao nível de base Capaz de obedecer a comandos apropriados para idade Hidratado e tolerando ingesta oral de fluidos Paciente despertável e no seu nível basal de capacidade verbal Paciente consegue sentar sem ajuda (se apropriado para idade)

ter à disposição um carrinho de emergência com desfibrilador, drogas de ressuscitação, antídotos e equipamento de via aérea difícil.¹¹

É essencial a presença de um profissional treinado que saiba reconhecer quando há comprometimento da via aérea e intervir a fim de providenciar apoio ventilatório.⁴¹ A AAP recomenda que estejam presentes um profissional para monitoração do paciente e outro com treinamento em manejo e sucção de vias aéreas, ventilação bolsa-máscara, acesso vascular e ressuscitação cardiopulmonar, ambos com treinamento em apoio avançado de vida em pediatria.³⁸ Estudo do *Pediatric Sedation Research Consortium* analisou dados de 131.751 casos de sedação de pacientes pediátricos para procedimentos em hospitais dos Estados Unidos e observou que não houve diferença estatística nas taxas de eventos adversos graves quando a sedação foi feita por diferentes especialistas.⁴² O treinamento dos profissionais envolvidos com esse tipo de prática é importante para reduzir eventos adversos e promover melhor conforto e segurança ao paciente, pode ser efetuado em moldes tradicionais ou por simulações.⁴³⁻⁴⁷ Um dos períodos de maior risco relacionado à sedação é a fase de recuperação. Assim, a monitoração durante esse período é obrigatória. O paciente estará elegível para alta se acordar facilmente, falar e sentar sem ajuda, ser capaz de seguir comandos apropriados para a idade, estar hidratado, com a função cardiovascular estável e as vias aéreas pérvias. Para crianças muito jovens ou com alguma desordem cognitiva nas quais há dificuldade de interação, o retorno ao nível de responsividade pré-sedação deve ser almejado.³⁸ O tempo de recuperação do estado de base varia com a droga e a dose usadas, mas a maioria dos pacientes apresenta condições de receber alta após 1-2 horas. É recomendável que os pacientes não sejam submetidos a atividades que requeiram concentração ou habilidade motora nas primeiras horas após recuperação da sedação. Os cuidadores devem ser orientados a reportar qualquer evento adverso que ocorra nas primeiras 24 horas após a alta.⁴¹

Protocolos de sedação e analgesia no pronto-socorro são essenciais. A implantação de um protocolo específico de sedação para procedimento em um hospital terciário do

Canadá reduziu de 49 para 19 minutos o tempo médio entre a administração do sedativo e interrupção da monitoração do paciente, liberou recursos importantes em um departamento de emergência com demanda alta⁴⁸ (tabela 7).

Arsenal terapêutico

A escolha da medicação usada durante o processo de sedação e analgesia deve levar em conta critérios relacionados ao procedimento ao qual o paciente será submetido, bem como critérios relacionados ao quadro de base e comorbidades. A tabela 8 apresenta uma sugestão de medicações para diferentes tipos de procedimento. A seguir, serão descritas as principais drogas usadas no pronto-socorro pediátrico. A tabela 9, no fim do capítulo, resume as diferentes características de cada droga.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são agentes sedativos hipnóticos. Seu mecanismo de ação se dá através de efeito inibitório no sistema nervoso central (SNC). Ligam-se a receptores do ácido gama-aminobutírico (Gaba) pós-sinápticos e aumentam a permeabilidade a íons cloro, ocasionam hiperpolarização e estabilização da membrana neuronal. Sua metabolização é hepática e a eliminação é renal. Seus efeitos farmacológicos são sedação, hipnose, redução de ansiedade, amnésia, relaxamento muscular e anticonvulsivante. Esse grupo não tem efeito analgésico, deve ser associado a outros agentes, como opioides, se forem usados em procedimentos dolorosos.⁴⁹ As duas principais drogas do grupo usadas para sedação em procedimentos são o diazepam e o midazolam.

O diazepam foi amplamente usado para sedação, porém pode causar sedações prolongas por ter meia vida longa e variável. Seu uso tem sido substituído pelo midazolam, desde que esse chegou ao mercado, devido à variabilidade de rotas de administração e à menor duração.¹ Wright et al. em estudo prospectivo multicêntrico randomizado, compararam diazepam e midazolam para sedação em procedimentos em departamento de emergência, observaram

Tabela 8 Sedoanalgesia para procedimentos em pronto-socorro

Tipo de procedimento	Indicações	Efeito desejado	Sugestão
Procedimentos não invasivos	Tomografia computadorizada Ecocardiograma Eletronecefalograma Ultrassonografia	Controle motor	Medidas de conforto Midazolam ^a Dexmedetomidina
Procedimentos associados a dor leve e alto grau de ansiedade	Troca de traqueostomia Troca de gastrostomia Procedimentos dentários Nasofibrosopia Punção venosa periférica Sutura Punção lombar	Analgesia Sedação Controle motor Redução da ansiedade	Medidas de conforto Midazolam ^b Cetamina Analgesia tópica ou local
Procedimentos associados a alto nível de dor, alto grau de ansiedade ou ambos	Drenagem de abscesso Artrocentese Aspiração de medula óssea Punção pericárdica Cardioversão Punção venosa central Debridamento de queimaduras Redução de fraturas Redução de hérnia Redução de parafimose Toracocentese Drenagem torácica Paracentese Exame físico de vítimas de violência sexual	Sedação Analgesia Controle motor Redução da ansiedade Amnésia	Fentanil Midazolam + Fentanil Cetamina Cetamina + Propofol Propofol + Fentanil Morfina

^a Midazolam para EEG não é uma boa opção.

^b Considerar associação com analgésicos a depender do procedimento.

que pacientes que receberam o midazolam obtiveram maior grau de sedação precoce, maior escore em 90 minutos na escala de alerta, menor necessidade de nova dose durante o procedimento e menos dor durante a infusão.⁵⁰

Midazolam

Midazolam é o sedativo intravenoso mais usado no departamento de emergência para adultos e crianças. Ilkhanipour et al. conduziram uma pesquisa em 80 programas de residência de emergência nos EUA e encontraram 82% das instituições que usavam o midazolam como droga de escolha para sedação de pacientes pediátricos no departamento de emergência.⁵¹ Estudo conduzido no Brasil por Sukys et al. em um pronto-socorro pediátrico constatou que o midazolam foi o sedativo de escolha em 80% dos eventos de sequência rápida de intubação.⁵² A justificativa para tal fato é o rápido início de ação, a curta duração, amnésia anterógrada e grande variedade de vias de administração.

O midazolam é metabolizado pelo citocromo p450, portanto o efeito de primeira passagem deve ser considerado como dependente da via de administração. Além disso, sua metabolização pode ser comprometida na presença de processos inflamatórios, hipoxemia ou uso de outras drogas metabolizadas pela mesma via. Tem alta afinidade proteica (97%). Assim, na presença de outras medicações com a mesma característica, há aumento da fração livre de midazolam circulante. Sua eliminação é 80% por via

renal.⁴⁹ Devido a essas características farmacológicas, deve ser administrado com cautela em pacientes hepatopatas e nefropatas. A meia-vida do midazolam também pode estar aumentada em neonatos, devido à imaturidade da função renal e hepática.⁵³

Pode ser usado nas vias oral (VO), retal (VR), intranasal (IN), intramuscular (IM) e intravenosa (IV). A apresentação IV (5mg/ml) pode ser usada em qualquer via de administração, porém tem efeito irritativo nas mucosas.⁵⁴ A apresentação oral tem menor concentração (2mg/ml), é mais palatável, o que resulta em melhor aceitação pelos pacientes, segundo opinião de especialistas.⁵⁵ Smith et al., em estudo randomizado com 77 pacientes pediátricos, observou menor desconforto quando lidocaína 4% atomizada IN foi usada como pré-medicação.⁵⁶ Chiaretti et al., em estudo com 46 crianças submetidas a sedação para procedimentos não dolorosos, não encontraram desconforto ou dor relacionados ao uso de midazolam IN quando em associação com lidocaína spray como pré-medicação.⁵⁷

Os principais efeitos colaterais são hipotensão, depressão respiratória e efeito paradoxal. O midazolam reduz a resistência vascular periférica e a ação do sistema nervoso simpático, o que diminui o débito cardíaco, com implicação principalmente em pacientes hipovolêmicos ou naqueles com cardiopatias cianogênicas. A depressão respiratória é dose-dependente. No uso combinado com opioides, há maior risco de hipotensão e depressão respiratória. Por outro lado, o efeito paradoxal é reduzido nessa associação.^{1,58}

Tabela 9 Características farmacológicas das drogas usadas em sedação e analgesia

Droga	Efeitos	Efeito colateral	Indicações	Dose	Início de ação	Duração da ação
<i>Sedativo-hipnóticas</i>						
Midazolam	Sedação, controle motor, redução de ansiedade, sem efeito analgésico	Hipotensão, depressão respiratória, efeito paradoxal	Procedimentos que requerem sedação, Redução da ansiedade ou amnésia	IV (idade 6 meses-5 anos): inicial 0,05-0,1 mg/kg, máximo de 0,6 mg/kg IV (6-12 anos): inicial 0,025-0,05 mg/kg, máximo de 0,4 mg/kg IM: 0,1-0,15 mg/kg VO: 0,5-0,75 mg/kg IN: 0,2-0,5 mg/kg VR: 0,25-0,5 mg/kg	2-3 min 2-3 min 10-20 min 15-30 min 10-15 min 10-30 min	45-60 min 45-60 min 60-120 min 60-90 min 60 min 60-90 min
Diazepam	Sedação, controle motor, redução de ansiedade, sem efeito analgésico	Hipotensão, depressão respiratória, efeito paradoxal	Pouco usado devido à meia vida longa	IV: inicial 0,05-0,1 mg/kg, Max 0,25 mg/kg	2-3min	45-60 min
Propofol	Sedação rápida e curta	Pode causar dor à infusão, hipotensão, apneia e bradicardia	Procedimentos de curta duração, associados ou não a analgésicos	IV: 1-2 mg/kg, pode repetir 0,5 mg/kg a cada 3-5 minutos	1 min	5-15 min
Etomidato	Sedação rápida e curta	Pode causar dor local, mioclônus, supressão adrenal transitória	Procedimentos de curta duração, associados ou não a analgésicos	IV: 0,2-0,3 mg/kg	30-60 s	5-15 min
Dexmedetomidina	Sedação com manutenção do drive respiratório Não altera traçado do EEG Uso <i>off label</i> na pediatria	Pode causar arritmia, hipotensão e hipertensão	Procedimentos de imagem (TC e RNM), endoscopia, EEG	IV: 2 mcg/kg IN/Mucosal oral: 1-3 mcg/kg IM: 1-4,5 mcg/kg Oral: 5 mcg/kg	5-10 min	60-120 min
<i>Analgésicos</i>						
Fentanil	Analgesia	Bradicardia, rigidez torácica, depressão respiratória	Procedimentos com dor moderada a severa	IV: 1,0 µg/kg/dose, pode ser repetido a cada 3 min IN: 1,5 µg/kg/dose	2-3 min 2-5 min	30-60 min 30-60 min

Tabela 9 (Continuação)

Droga	Efeitos	Efeito colateral	Indicações	Dose	Início de ação	Duração da ação
Morfina	Analgesia	Liberação de histamina, hipotensão, náuseas, redução da motilidade gastrointestinal	Procedimentos com dor moderada a severa	IV: inicial 0,05-0,15 mg/kg, pode ser repetida a cada 5 min	5-10 min	30-60 min
Cetamina	Agente dissociativo com propriedades analgésicas e sedativas	Laringoespasmó, hipersalivação, reações de emergência, vômitos	Procedimentos dolorosos de curta duração ou quando a amnésia é desejada	IV: 1-2 mg/kg, pode repetir 0,5-1 mg/kg a cada 5-10 minutos IM: 2-5 mg/kg pode repetir 2-4 mg/kg após 10 minutos IN: 1-9 mg/kg	IV: 1 min IM: 3-5 min	EV: 15 min (dissociação), 60min (recuperação) IM: 15-30min (dissociação), 90-150 (recuperação)
Antídotos						
Flumazenil	Reversor de benzodiazepínicos	Aumento da pressão intracraniana, redução do limiar convulsivo	Reversão de efeitos indesejados	IV: 0,02 mg/kg/dose, pode ser repetido a cada min até o máximo de 1 mg	1-2 min	30-60 min
Naloxone	Reversor de opioides	Náuseas, ansiedade, estimulação simpática, hipertensão, taquicardia, edema pulmonar, retorno da dor	Reversão de efeitos indesejados	IV ou IM: 0,1 mg/kg/dose, máximo de 2 mg/dose; pode ser repetido a cada 2 min se necessário ^a	IV: 2 min IM: 10-15 min	IV: 20-40 min IM: 60-90 min

IM, intramuscular; IN, intranasal; IV, intravenoso; VO, via oral; VR, via retal.

^a A dose para reversão parcial é menor: 0,01-0,03 mg/Kg.

Flumazenil

O flumazenil é um antagonista de benzodiazepínicos de ação central, a administração é exclusivamente intravenosa. A reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos é contrária ao seu aparecimento durante a sedação, ou seja, pequenas doses do midazolam são necessárias para gerar efeito ansiolítico, ao passo que doses mais altas do flumazenil são necessárias para reverter esse efeito. Por outro lado, altas doses do midazolam são necessárias para induzir sedação profunda, enquanto pequenas doses do flumazenil revertem esse efeito. Os efeitos colaterais são elevação da pressão intracraniana e diminuição do limiar convulsivo, por isso deve ser usado com cautela em pacientes que usem medicações que podem induzir convulsão (antidepressivos tricíclicos, cocaína, lítio, metilxantinas, isoniazida, inibidores da monoaminaoxidase, bupropiona, teofilina).⁵⁹

Opioides

Os opioides modulam a percepção cortical da dor. Agem através da ligação a receptores μ , δ e κ centrais e periféricos, causam hiperpolarização celular, diminuem a liberação de neurotransmissores. Sua principal indicação é para alívio da dor moderada a grave.^{12,13} Morfina e fentanil são os opioides mais usados na prática clínica.

Morfina

A morfina é um opioide com início de ação demorado (5-10 min) e duração prolongada (120-180 min). O atraso no efeito clínico ocorre devido à solubilidade lipídica relativamente baixa. Sofre metabolismo de primeira passagem significativo. Assim, as doses orais devem ser seis vezes maiores do que as doses parenterais para obter o mesmo

grau de analgesia.^{60,61} Está indicada em procedimentos em que se deseja manter analgesia por mais tempo, como, por exemplo, na fixação de fraturas. Barcelos et al. compararam morfina (0,1 mg/Kg) e cetamina (2 mg/Kg), ambas associadas ao midazolam (0,2 mg/Kg), para analgesia na redução de fraturas em 25 crianças em um departamento de emergência e não encontraram diferença estatística com relação à taxa de falha, ao tempo de início do procedimento, ao tempo de permanência no hospital, às escalas de dor ou à taxa de satisfação de pais e ortopedistas.⁶² Outro uso recorrente na prática clínica é no alívio da dor intensa aguda ou crônica, como no paciente com doença falciforme.⁶³

A metabolização da morfina é hepática e extra-hepática, os metabólitos são excretados na urina. Em pacientes menores de seis meses, os mecanismos de metabolização estão imaturos e há evidências de depuração diminuída em crianças com instabilidade cardiovascular.^{61,64} McRorie et al. observaram que as crianças que receberam morfina IV após cirurgia cardíaca atingiam os valores de depuração da morfina adultos aos seis meses.⁶⁵ Em outro estudo, Lynn et al. identificaram valores de depuração de morfina de adulto nos lactentes por volta de um a três meses.⁶⁶ A variabilidade de duração de morfina é alta, o que torna difícil prever a duração dos efeitos da morfina.

A morfina estimula a liberação de quantidades significativas de histamina e inibe respostas simpáticas compensatórias. Esse efeito pode causar broncoconstrição e ser deletério em asmáticos. A vasodilatação produzida pela histamina pode resultar em hipotensão, especialmente com a administração em infusão rápida.⁶⁷

Efeitos colaterais gastrointestinais importantes também são observados com o uso de morfina, como náuseas e vômitos que podem ocorrer em até 40% dos pacientes, efeito que tende a diminuir com doses repetidas da medicação. Outro efeito, que é comum a todos os opioides, é o aumento do tônus e a redução da motilidade gastrointestinal.⁶⁷

A descontinuação da infusão de morfina está associada a fenômenos de abstinência. Os sinais e sintomas incluem dilatação pupilar, lacrimejamento, sudorese, arrepios na pele, hipertensão, febre, vômitos, dor abdominal, diarreia, dores musculares e articulares e alterações comportamentais.⁶⁸

Fentanil

O fentanil é um opioide sintético com cerca de 100 vezes a potência analgésica da morfina. É altamente lipossolúvel, o que explica seu rápido início de ação. Tem meia-vida de 2-4 horas na administração intermitente e de 21 horas após a infusão contínua prolongada. Essa diferença acontece devido à saturação dos receptores opiáceos nos tecidos periféricos lipofílicos.^{69,70}

O metabolismo do fentanil ocorre quase exclusivamente no fígado, não tem metabólitos ativos e pequena fração é excretada inalterada na urina. Lactentes e crianças jovens têm uma maior depuração do que crianças mais velhas e adultos, que muitas vezes exigem doses mais frequentes. Singleton et al. avaliaram a concentração plasmática de fentanil em três grupos etários e encontraram uma concentração plasmática maior de fentanil nos adultos em

relação às crianças e uma concentração menor ainda nos lactentes.⁷¹

Algumas propriedades do fentanil têm implicação clínica, por exemplo as alterações do pH no sangue podem alterar sua ionização e distribuição entre o plasma e SNC e pacientes com acidose podem ter um aumento da fração livre de fentanil, o que os coloca em maior risco de toxicidade.⁷²

Estudos têm demonstrado que o fentanil administrado por vias opcionais é eficiente para alívio da dor. Miner et al., em estudo clínico randomizado feito com 41 crianças que receberam 1,5 mcg/Kg de fentanil IV ou 3 mcg/Kg de fentanil nebulizador, mostraram resultado semelhante no escore de melhora da dor.⁷³ Borland et al., em estudo que comparou fentanil IN na dose de 1,7 mcg/Kg com morfina IV na dose de 0,1 mg/Kg, demonstraram melhora semelhante nos escores de dor nos dois grupos de pacientes pediátricos submetidos a redução de fraturas.⁷⁴ Resultados semelhantes foram alcançados por Young et al., que compararam fentanil intranasal (1 mcg/Kg) com morfina IM (0,2 mg/Kg) na redução de fraturas em pacientes pediátricos, a tolerância à administração foi melhor no grupo do fentanil IN.⁷⁵

O fentanil pode causar comprometimento hemodinâmico através da redução do débito cardíaco induzido pela bradicardia.⁵⁸ Um efeito adverso amplamente descrito, embora raro, é a rigidez da parede torácica, que está associada com doses elevadas, acima de 5 mcg/kg administradas em bólus.⁶⁰

Depressão respiratória é efeito colateral presente, comum a todos os opioides, e está relacionada à dose empregada. A incidência de depressão respiratória é significativamente maior quando os opioides são usados em combinação com benzodiazepínicos. Roback et al. analisaram a ocorrência de efeitos colaterais em 2.500 pacientes submetidos a sedação e analgesia em um departamento de emergência pediátrica nos EUA e encontraram taxa de eventos adversos respiratórios de 19,3% quando havia associação de midazolam e fentanil e de 5,8% quando midazolam era administrado isoladamente.^{59,76}

As vantagens potenciais do fentanil em relação à morfina são: início de ação mais rápido, meia-vida mais curta e o fato de não causar liberação de histamina, apresenta baixa incidência de náuseas, vômitos e prurido generalizado. Além disso, não há reação cruzada com a alergia a morfina.⁷⁷

Naloxone

O naloxone é um antagonista do receptor de opioides. As vias de administração mais usadas são intravenosa e intramuscular, porém também pode ser administrado pelas vias subcutânea, sublingual e endotraqueal. A dosagem varia de acordo com o efeito desejado, ou seja, redução parcial do efeito dos opioide (0,01-0,03 mg/Kg) ou reversão completa (0,1-2 mg/Kg). Após administração observa-se retorno da respiração em 1-2 min, pode haver taquipneia transitória. As doses podem ser repetidas a cada dois minutos, caso o efeito esperado não seja obtido, ou a reversão tenha sido transitória, já que a meia-vida do naloxone é menor do que a dos opioides.⁷⁸

Efeitos colaterais possíveis são náuseas, ansiedade, estimulação simpática, hipertensão, taquicardia, edema pulmonar e retorno da dor. Em baixa dose, o naloxone parece

reduzir a náusea causada pelos opioides. Metanálise conduzida por Barrons e Woods concluiu que o uso do naloxone reduz a ocorrência de náusea pós-operatória, sem aumentar significativamente a necessidade de doses extras de opioides e sem aumento dos escores de dor. No entanto, não houve diminuição da ocorrência de vômitos.⁷⁹

Cetamina

A cetamina é um agente anestésico dissociativo que atua no receptor do N-metil-D-aspartato-glutamato, desconecta os sistemas límbico e talamocortical, dissocia o sistema nervoso central de estímulos externos. O estado cataléptico permite uma analgesia potente, sedação e amnésia, mantém a patência das vias aéreas, seus estímulos protetores e a estabilidade cardiovascular.¹⁰

É amplamente usada em procedimentos dolorosos de curta duração ou naqueles em que a amnésia é desejada, como para exame físico de pacientes vítimas de abuso.⁸⁰ Não é recomendada para sedação para tomografia computadorizada (TC) de crânio ou RM, pois o estado dissociativo pode produzir movimentos inadequados e resultar em pior qualidade da imagem. Tem metabolismo hepático e excreção predominantemente urinária (91%).¹⁰

É tipicamente administrada por via intravenosa ou intramuscular, pode ainda ser administrada pelas vias intranasal e oral. A via IV permite uma recuperação mais rápida e menor tempo até a alta; enquanto a via IM é um preditor independente de êmese.^{81,82} Em um estudo randomizado, a administração de doses maiores de cetamina (1,5 e 2 mg/kg) em comparação com uma dose menor (1 mg/kg) diminuiu a necessidade de novas doses para atingir sedação adequada (2,9% e 5% contra 16%), sem aumento dos riscos de efeitos adversos (14,3% e 10% contra 10%) ou da duração da sedação em minutos (24,5 min e 23 min contra 23 min).⁸³

A cetamina pode causar laringoespasmo e apneia transitórios, hipersalivação, vômitos e agitação na recuperação. Inibe a recaptção de catecolaminas, resulta em efeito simpatomimético que resulta em aumento da pressão arterial, frequência cardíaca e débito cardíaco. Um estudo prospectivo com 11 pacientes adultos com cardiopatia isquêmica demonstrou redução da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo.⁸⁴ A redução da pressão sistólica secundária à diminuição da fração de ejeção após a cetamina foi demonstrada em um pequeno grupo de pacientes na faixa etária pediátrica.⁸⁵ Os efeitos catecolaminérgicos mascaram a depressão miocárdica. Ainda são necessários mais estudos para esclarecer os efeitos hemodinâmicos provocados por essa droga.

O fenômeno de emergência pós-sedação com cetamina, raro na pediatria, pode manifestar-se por choro, sonhos lúcidos, alucinações e mais raramente por delírio grave. É mais comum em adolescentes, quando a droga é administrada por via intramuscular ou em altas doses.^{86,87} Não há evidência de que a infusão de midazolam como pré-medicação à cetamina reduza a incidência de fenômenos de emergência. Wathen et al. encontraram taxas semelhantes de fenômeno de emergência entre os pacientes pediátricos que receberam cetamina isoladamente (7,1%) e nos que a receberam em associação ao midazolam (6,2%).⁸⁸ Outro estudo publicado por Sherwin et al. também não demonstrou benefício

adicional do midazolam para prevenção de fenômenos de emergência.⁸⁹

A cetamina é contraindicada em pacientes menores de três meses pelos riscos de complicações de vias aéreas e em pacientes esquizofrênicos pelo risco de estímulo psicótico.⁹⁰ Os fatores de risco para eventos adversos de vias aéreas e respiração são doses intravenosas elevadas, idade menor de dois anos e maior de 13 e a coadministração de anticolinérgicos e benzodiazepínicos.⁹¹ O uso associado da atropina pode reduzir a hipersalivação, porém não reduz a frequência de eventos adversos.⁹² Dois estudos randomizados evidenciaram a redução da hipersalivação no uso profilático da atropina, sem impacto positivo na taxa de eventos adversos.^{93,94}

O uso da cetamina deve ser evitado em pacientes cardiopatas, com patologias pulmonares ativas e anomalias do sistema nervoso central. Atualmente não há contraindicação ao seu uso em traumatismo cranioencefálico, pois não se observa o aumento do risco de hipertensão intracraniana ou complicações neurológicas, mesmo nos casos graves.⁹⁵⁻⁹⁸ Revisão sistemática não evidenciou diferença significativa da pressão de perfusão cerebral, no desfecho neurológico, no tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) ou na mortalidade quando se comparou o uso da cetamina com outros sedativos.⁹⁹ Entretanto, ainda permanece a contraindicação relativa em pacientes com massas intracranianas, alteração anatômica intracraniana e hidrocefalia.¹⁰⁰

Propofol

O propofol é um agente sedativo hipnótico com propriedades anestésicas de ação rápida e curta, corresponde ao 2,6-diisopropilfenol, que exerce sua ação hipnótica pela ativação do Gaba, um neurotransmissor central inibitório.^{101,102} Pode ser usado para procedimentos breves, associado ou não a agentes analgésicos, como fentanil e cetamina.^{103,104}

Para procedimentos mais prolongados, como na sedação para RM, o propofol pode ser usado sob infusão contínua.¹⁰⁵ Sebe et al. publicaram um estudo pediátrico prospectivo com uma coorte de 200 pacientes pediátricos submetidos a exames de imagem no qual o uso do propofol foi mais eficaz do que o do midazolam com relação à efetividade da sedação e ao menor tempo de recuperação, sem diferença estatística na taxa de eventos adversos entre as drogas.¹⁰⁶ Estudos que compararam propofol, pentobarbital e dexmedetomidina na sedação para RM também foram favoráveis à primeira droga.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Estudos de imagem mais complexos e demorados podem ser feitos de forma eficaz com infusão contínua, sem aumento do tempo de recuperação ou do risco de efeitos adversos.¹¹⁰

O metabolismo do propofol é hepático, a eliminação é bifásica (com uma fase inicial aos 40 minutos e terminal entre 4-7 horas) e a excreção é urinária em sua maioria (88%). A administração é exclusivamente intravenosa, geralmente associada à dor durante a infusão, efeito que pode ser reduzido com o pré-tratamento da veia com lidocaína, ou seja, administração de pequenas doses de opioide ou cetamina previamente ou infusão em veias de grandes calibres.¹¹¹

O propofol tem efeitos cardiovasculares diversos, a hipotensão é o mais significativo.¹¹² Essa se deve à vasodilatação

arterial pela diminuição do tônus simpático, mas também por afetar a contratilidade miocárdica e o débito cardíaco.¹¹³ Esses efeitos podem ser exacerbados em pacientes hipovolêmicos ou com cardiopatia preexistente ou com o uso concomitante de outras drogas cardiodepressoras. A administração de bólus de 20 mL/kg de soro fisiológico 0,9% previamente à infusão do propofol não reduziu o risco de hipotensão em pacientes pediátricos em relação ao grupo controle em um estudo randomizado publicado por Jager et al.¹¹⁴ A diminuição da resistência vascular sistêmica que a droga induz pode ser prejudicial em pacientes com cardiopatia congênita, entretanto a frequência cardíaca não sofre variações significativas. A apneia e a obstrução de vias aéreas é frequente, mesmo com doses habituais, já que o propofol deprime o SNC, pode reduzir a frequência respiratória e os volumes pulmonares.¹¹⁵ O risco de depressão respiratória aumenta proporcionalmente à rapidez da infusão, assim como o risco de bradicardia e hipotensão é associado a doses maiores.^{116,117} É contraindicado em pacientes com alergia a ovo, soja e seus derivados.¹¹⁸

Apesar dos efeitos adversos, o uso do propofol é seguro e eficaz quando feito com monitoramento adequado. Mallory et al., em estudo retrospectivo que analisou 25.433 episódios de sedação com propofol, evidenciaram uma taxa de eventos adversos graves, como obstrução de vias aéreas, apneia e queda de saturação de oxigênio, em 2,2%, sem relato de morte associada a essa droga.¹⁰⁴ Chiaretti et al. revisaram 36.156 procedimentos e obtiveram taxa de complicações equivalentes ainda menor, de 0,75%.¹¹⁹

A síndrome da infusão do propofol é definida como uma bradicardia aguda refratária que progride para asistolia, acidose metabólica, rhabdomiólise, hiperlipidemia e esteatose hepática, é descrita em pacientes pediátricos gravemente enfermos que fazem o uso contínuo dessa medicação por tempo prolongado (> 48 h) e em doses altas (> 4 mcg/kg/min).¹²⁰

Ketofol

O uso da cetamina e propofol em associação, conhecido como "ketofol", tem se tornado popular devido à possibilidade de contrabalancear os efeitos colaterais de cada uma das medicações, potencializar a sedação e aumentar a eficácia e a segurança.¹²¹ A cetamina mantém o drive respiratório, evita a hipotensão e a bradicardia, além de proporcionar analgesia, já o propofol reduz a incidência de náusea e vômitos, além de hipoteticamente prevenir reações de emergência.¹²²

Quando comparado com o propofol como droga única, o uso do ketofol em pacientes pediátricos resultou em menos eventos adversos respiratórios, hipotensão e bradicardia, além de menor número de doses adicionais da droga.¹²³ Uma metanálise com 932 pacientes evidenciou menos eventos adversos respiratórios com o grupo do ketofol comparado com o do propofol (29% vs. 35,4%) sem diferença significativa na proporção de eventos adversos gerais (38,8% vs. 42,5%).¹²⁴ Outra metanálise de Jalili et al. demonstrou que o ketofol reduziu significativamente as complicações respiratórias e cardiovasculares (hipotensão e bradicardia).¹²⁵

Ainda não há consenso sobre qual a dose de cada droga deve ser usada quando em combinação, sugere-se a dose

inicial de 0,5 mg/kg de propofol e 1 mg/kg de cetamina. Não foi observada diferença na qualidade da sedação ou no perfil de segurança entre misturas nas proporções 1:1 e 1:4 de cetamina e propofol em adultos.¹²⁶ Mais estudos sobre o uso do ketofol em pacientes pediátricos são necessários para elucidar suas vantagens e desvantagens como agente sedativo.¹²⁷

Dexmedetomidina

A dexmedetomidina (DEX) é um agonista alfa-2 adrenérgico com ação não mediada pelo Gaba, que promove sedação sem diminuição do drive respiratório.¹²⁸ Apesar do seu uso *off-label* na pediatria, seu uso tem aumentado para procedimentos curtos e também para situações que demandam sedação prolongada.¹²⁹ Pode ser usado como agente único ou combinado com midazolam, cetamina ou opioides.^{130,131} No departamento de emergência, é principalmente empregada para estudos de imagem.^{132,133} Devido à sua característica farmacológica única, a DEX é usada para indução de um padrão de eletroencefalograma (EEG) similar ao do sono natural.^{134,135} É uma opção eficaz ao midazolam na sedação durante endoscopia digestiva alta, com melhor potencial de sedação e menos efeitos adversos.¹³⁶

Tem metabolismo hepático e excreção urinária (95%), as vias de administração são intravenosa, intranasal, mucosa oral e oral gástrica, essa última de menor biodisponibilidade.¹²⁸ Pode causar hipotensão, bradicardia e arritmia sinusal.^{130,137} Por suas características farmacológicas e suas aplicações clínicas, a dexmedetomidina parece ser uma boa opção ao uso do hidrato de cloral nos departamentos de emergência de pediatria após a recente interrupção do uso desse no país.

Apesar de seu uso não ser liberado pela agência *Food And Drug Administration* para a pediatria pela falta de dados que demonstrem seu perfil de segurança, estudos já demonstraram que se trata de um sedativo seguro, principalmente no contexto da UTI adulto e pediátrica.¹³⁸ Constantin et al. publicaram uma metanálise de 1994 pacientes adultos em UTI, evidenciaram uma redução no tempo de internação, tempo de ventilação mecânica e de ocorrência de delírio em 48 horas, porém se observou aumento de casos de bradicardia e hipotensão.¹³⁹ Berkenbosch et al., em estudo pediátrico prospectivo, demonstraram eficácia e segurança da dexmedetomidina para procedimentos não invasivos.¹⁴⁰

Etomidato

O etomidato é um derivado imidazólico usado como agente sedativo-hipnótico de ação ultrarrápida que se liga a receptores Gaba no sistema nervoso central. Comumente usado na sequência rápida de intubação em crianças, pode ser empregado em procedimentos não dolorosos de curta duração, como TC de crânio, e em procedimentos dolorosos associados a uma droga analgésica. Tem pouca repercussão hemodinâmica e os efeitos respiratórios são raros.^{141,142}

Trata-se de droga altamente lipofílica, com metabolismo hepático e excreção urinária (75%). Tem administração exclusivamente intravenosa, pode haver irritação no local da infusão, é preferível usar em veias de maior calibre ou em associação com lidocaína.¹⁴¹ Pode causar mioclônus

(sem repercussão ao EEG), náusea, vômito, apneia e hipoventilação.^{142,143} Di Liddo et al. compararam etomidato e midazolam na sedação de pacientes pediátricos submetidos à redução de fraturas e evidenciaram uma maior proporção de pacientes adequadamente sedados no grupo do etomidato (92% vs. 36%) e com menor tempo de indução e recuperação.¹⁴⁴

Como o etomidato inibe a enzima 11-beta-hidroxilase, a qual participa da produção de hormônios adrenais, uma dose única pode suprimir a resposta induzida pelo estresse na produção de cortisol pode durar de 6-8 h.^{145,146} Dessa forma, o uso dessa droga em pacientes sépticos ou criticamente enfermos, ainda que em dose única, permanece controverso.¹⁴⁵ Por outro lado, o uso em pacientes saudáveis parece ser bem tolerado.¹⁴⁷ Dois estudos prospectivos randomizados em adultos não demonstraram aumento da morbimortalidade ou do tempo de permanência hospitalar quando um bólus de etomidato foi administrado na sequência rápida de intubação.¹⁴⁸

Conclusão

Procedimentos diagnósticos e terapêuticos dolorosos que frequentemente exigem a colaboração do paciente são frequentes na prática da urgência e emergência pediátrica. A indicação da analgesia e sedação para tais procedimentos deve ocorrer após avaliação criteriosa do paciente, considerar a finalidade, os riscos e os benefícios associados ao procedimento e ao uso de medicações. O emprego de protocolos para esse fim deve orientar o profissional na escolha da medicação, do material adequado e na avaliação dos critérios de alta e garantir, assim, a qualidade na assistência. Analgesia e sedação para procedimentos exigem treinamento das equipes de saúde, com vistas à segurança e efetividade. Estudos têm demonstrado quais as melhores escolhas farmacológicas para determinados procedimentos, levam-se em conta a idade e o estado de saúde de cada paciente, o que torna a sedoanalgesia uma prática cada vez mais comum e mais segura no pronto-socorro pediátrico.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet*. 2006;367:766–80.
- McCoy S, Lyttle MD, Hartshorn S, Larkin P, Brenner M, O'Sullivan R, et al. A qualitative study of the barriers to procedural sedation practices in paediatric emergency medicine in the UK and Ireland. *Emerg Med J*. 2016;33:527–32.
- Mason KP. Challenges in paediatric procedural sedation: political, economic, and clinical aspects. *Br J Anaesth*. 2014;113: Sii48–62.
- Gozal D, Mason KP. Pediatric sedation: a global challenge. *Int J Pediatr*. 2010;701257.
- Bartolome SM, Cid JL, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:571–82.
- Miyake RS, Reis AG, Grisi S. Sedation and analgesia for children. *Rev Assoc Med Bras*. 1998;44:56–64.
- Carvalho WB, Troster EJ. Sedation and analgesia at the emergency room. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75:294–306.
- Manyande A, Cyna AM, Yip P, Chooi C, Middleton P. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;14:CD006447.
- Birnie KA, Noel M, Parker JA, Chambers CT, Uman LS, Kisely SR, et al. Systematic review and meta-analysis of distraction and hypnosis for needle-related pain and distress in children and adolescents. *J Pediatr Psychol*. 2014;39:783–808.
- White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982;56:119–36.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002;96:1004–17.
- Büttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth*. 2000;10:303–18.
- Gonsalves S, Mercer J. Physiological correlates of painful stimulation in preterm infants. *Clin J Pain*. 1993;9:88–93.
- Crellin D, Sullivan TP, Babl FE, O'Sullivan R, Hutchinson A. Analysis of the validation of existing behavioral pain and distress scales for use in the procedural setting. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:720–33.
- Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw*. 1993;12:59–66.
- Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs*. 1997;23:293–7.
- Manworren RC, Hynan LS. Clinical validation of FLACC: preverbal patient pain scale. *Pediatr Nurs*. 2003;29:140–6.
- Beyer JE, Aradine CR. Content validity of an instrument to measure young children's perceptions of the intensity of their pain. *J Pediatr Nurs*. 1986;1:386–95.
- Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain*. 1990;41:139–50.
- Garra G, Singer AJ, Taira BR, Chohan J, Cardoz H, Chisena E, et al. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2010;17:50–4.
- Todd KH, Funk KG, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med*. 1996;27:485–9.
- Tobias JD, Leder M. Procedural sedation: a review of sedative agents, monitoring, and management of complications. *Saudi J Anaesth*. 2011;5:395–410.
- Bellolio MF, Puls HA, Anderson JL, Gilani WI, Murad MH, Barrionuevo P, et al. Incidence of adverse events in paediatric procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6: e011384.
- Cravero JP, Blike GT, Beach M, Gallagher SM, Hertzog JH, Havidich JE, et al. Incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anaesthesia for procedures outside the operating room: report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Pediatrics*. 2006;118:1087–96.
- Bellolio MF, Gilani WI, Barrionuevo P, Murad MH, Erwin PJ, Anderson JR, et al. Incidence of adverse events in adults undergoing procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2016;23:119–34.

26. American Society of Anesthesiologists Committee. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology*. 2011;114:495–511.
27. Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ, Hatten BW, Mace SE, Silvers SM, et al. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2014;63:247–258.e18.
28. Thorpe RJ, Bengler J. Pre-procedural fasting in emergency sedation. *Emerg Med J*. 2010;27:254–61.
29. Hoffman GM, Nowakowski R, Troshynski TJ, Berens RJ, Weisman SJ. Risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an American Academy of Pediatrics/American Society of Anesthesiologists process model. *Pediatrics*. 2002;109:236–43.
30. Clark M, Birisci E, Anderson JE, Anliker CM, Bryant MA, Downs C, et al. The risk of shorter fasting time for pediatric deep sedation. *Anesth Essays Res*. 2016;10:607–12.
31. Butler MG, Hayes BG, Hathaway MM, Begleiter ML. Specific genetic diseases at risk for sedation/anesthesia complications. *Anesth Analg*. 2000;91:837–55.
32. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by non-anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1997;85:1207–13.
33. Jirativanont T, Manomayangkul K, Udomphorn Y, Yokubol B, Saguansab A, Kraiprasit K, et al. Incidence and risk factors for adverse events during anesthesiologist-led sedation or anesthesia for diagnostic imaging in children: a prospective, observational cohort study. *Asi Biomed*. 2017;9:649–58.
34. Caperell K, Pitetti R. Is higher ASA class associated with an increased incidence of adverse events during procedural sedation in a pediatric emergency department? *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:661–4.
35. Nargoziyan C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. *Paediatr Anaesth*. 2004;14:53–9.
36. Heinrich S, Birkholz T, Ihmsen H, Irouschek A, Ackermann A, Schmidt J. Incidence and predictors of difficult laryngoscopy in 11,219 pediatric anesthesia procedures. *Paediatr Anaesth*. 2012;22:729–36.
37. Heinrich S, Birkholz T, Irouschek A, Ackermann A, Schmidt J. Incidences and predictors of difficult laryngoscopy in adult patients undergoing general anesthesia: a single-center analysis of 102,305 cases. *J Anesth*. 2013;27:815–21.
38. Coté CJ, Wilson S, American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients before, during, and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: update 2016. *Pediatrics*. 2016;138, pii: e20161212.
39. Waugh JB, Epps CA, Khodneva YA. Capnography enhances surveillance of respiratory events during procedural sedation: a meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2011;23:189–96.
40. Langhan ML, Shabanova V, Li FY, Bernstein SL, Shapiro ED. A randomized controlled trial of capnography during sedation in a pediatric emergency setting. *Am J Emerg Med*. 2015;33:25–30.
41. Krauss BS, Krauss BA, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *N Engl J Med*. 2014;370:e23.
42. Couloures KG, Beach M, Cravero JP, Monroe KK, Hertzog JH. Impact of provider specialty on pediatric procedural sedation complication rates. *Pediatrics*. 2011;127:e1154–60.
43. Sauter TC, Hautz WE, Hostettler S, Brodmann-Maeder M, Martinolli L, Lehmann B, et al. Interprofessional and interdisciplinary simulation-based training leads to safe sedation procedures in the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:97.
44. Farnsworth ST, Egan TD, Johnson SE, Westenskow D. Teaching sedation and analgesia with simulation. *J Clin Monit Comput*. 2000;16:273–85.
45. Fehr JJ, Chao J, Kuan C, Zhong J. The important role of simulation in sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29:514–20.
46. Krauss B, Green SM. Training and credentialing in procedural sedation and analgesia in children: lessons from the United States model. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:30–5.
47. Zaveri PP, Davis AB, O'Connell KJ, Willner E, Schinasi DA, Ottolini M. Virtual reality for pediatric sedation: a randomized controlled trial using simulation. *Cureus*. 2016;8:e486.
48. Maghraby N, Pearson E, Xue X, Colacone A, Afilalo M. What is the impact of the implementation of an evidence based procedural sedation protocol in the emergency department? *J Clin Trials*. 2016;6:283.
49. Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:37–47.
50. Wright SW, Chudnofsky CR, Dronen SC, Kothari R, Birrer P, Blanton DM, et al. Comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1993;22:201–5.
51. Ilkhanipour K, Juels CR, Langdorj M. Pediatric pain control and conscious sedation: a survey of emergency medicine residencies. *Acad Emerg Med*. 1994;1:368–72.
52. Sukys GA, Schwartsman C, Reis AG. Evaluation of rapid sequence intubation in the pediatric emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:343–9.
53. Notterman DA. Sedation with intravenous midazolam in the pediatric intensive care unit. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997;36:449–54.
54. Griffith N, Howell S, Mason DG. Intranasal midazolam for premedication of children undergoing day-case anesthesia: comparison of two delivery systems with assessment of intra-observer variability. *Br J Anesth*. 1998;81:865–9.
55. Sahyoun C, Kraus B. Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of procedural sedation agents in children. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24:225–32.
56. Smith D, Cheek H, Denson B, Pruitt CM. Lidocaine pretreatment reduces the discomfort of intranasal midazolam administration: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acad Emerg Med*. 2017;24:161–7.
57. Chiaretti A, Barone G, Rigante D, Ruggiero A, Pierri F, Barbi E, et al. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children. *Arch Dis Child*. 2011;96:160–3.
58. Lucas SS, Nasr VG, Ng AJ, Joe C, Bond M, DiNardo JA. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 consensus statement: pharmacotherapies in cardiac critical care: sedation, analgesia and muscle relaxant. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17: S3–15.
59. Shannon M, Albers G, Burkart K, Liebelt E, Kelley M, McCubbin MM, et al. Safety and efficacy of flumazenil in the reversal of benzodiazepine-induced conscious sedation. *J Pediatr*. 1997;131:582–6.
60. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. 2002;18:S3–13.
61. Stanski DR, Greenblatt DJ, Lowenstein E. Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;24:52–9.
62. Barcelos A, Garcia PC, Portela JL, Piva JP, Garcia JP, Santana JC. Comparison of two analgesia protocols for the treatment of pediatric orthopedic emergencies. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61:362–7.
63. Gupta M, Msambichaka L, Ballas SK, Gupta K. Morphine for the treatment of pain in sickle cell disease. *Sci World J*. 2015;2015:540154.
64. Martin LD, Jimenez N, Lynn AM. A review of perioperative anesthesia and analgesia for infants: updates and trends to watch. *F1000Res*. 2017;6:120.

65. McRorie TI, Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE, Slattery JT. The maturation of morphine clearance and metabolism. *Am J Dis Child.* 1992;146:972-6.
66. Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL, Strauss SG, Shen DD. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth Analg.* 1998;86:958-63.
67. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Farmacologia.* 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
68. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28:2122-32.
69. Feierman DE, Lasker JM. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes: role of CYP3A4. *Drug Metab Dispos.* 1996;24:932-9.
70. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P4503A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 1997;25:1072-80.
71. Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. *Can J Anaesth.* 1987;34:152-5.
72. Lexi-Comp Inc. Lexicomp online, pediatric and neonatal lexi-drugs online. Hudson, OH: Lexi-Comp, Inc, April-May 2017; 2017.
73. Miner JR, Kletti C, Herold M, Hubbard D, Biros MH. Randomized clinical trial of nebulized fentanyl citrate *versus* i.v. fentanyl citrate in children presenting to the emergency department with acute pain. *Acad Emerg Med.* 2007;14:895-8.
74. Borland M, Milsom S, Esson A. Equivalency of two concentrations of fentanyl administered by the intranasal route for acute analgesia in children in a paediatric emergency department: a randomized controlled trial. *Emerg Med Aust.* 2011;23:202-8.
75. Young PA, Nicol MF, Kendall JM, Harrington AP. A prospective randomized pilot comparison of intranasal fentanyl and intramuscular morphine for analgesia in children presenting to the emergency department with clinical fractures. *Emerg Med.* 1999;11:90-4.
76. Roback MG, Wathen JE, Bajaj L, Bothner JP. Adverse events associated with procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department: a comparison of common parenteral drugs. *Acad Emerg Med.* 2005;12:508-13.
77. Fleischman RJ, Frazer DG, Daya MJ, Jui J, Newgard CD. Effectiveness and safety of fentanyl compared with morphine for out-of-hospital analgesia. *Prehosp Emerg Care.* 2010;14:167-75.
78. Barsan WG, Seger D, Danz DF, Ling LJ, Bartlett R, Buncher R, et al. Duration of antagonistic effects of nalmeferene and naloxone in opiate-induced sedation for emergency department procedures. *Am J Emerg.* 1989;7:155-61.
79. Barrons RW, Woods JA. Low-dose naloxone for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2017;37:546-54.
80. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med.* 2011;57:449-61.
81. Deasy C, Babl FE. Intravenous vs. intramuscular ketamine for pediatric procedural sedation by emergency medicine specialists: a review. *Paediatr Anaesth.* 2010;20:787-96.
82. Green SM, Roback MG, Krauss B, Brown L, McGlone RG, Agrawal D, et al. Emergency Department Ketamine Meta-Analysis Study Group. Predictors of emesis and recovery agitation with emergency department ketamine sedation: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med.* 2009;54:171-80.
83. Kannikeswaran N, Lieh-Lai M, Malian M, Wang B, Farooqi A, Roback MG. Optimal dosing of intravenous ketamine for procedural sedation in children in the ED – a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med.* 2016;34:1347-53.
84. Jakobsen CJ, Torp P, Vester AE. Ketamine reduce left ventricular systolic and diastolic function in patients with ischaemic heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:1137-44.
85. Eken C, Serinken M, Dogan M. Ketamine may be related to reduced ejection fraction in children during the procedural sedation. *Hum Exp Toxicol.* 2016;36:106-10.
86. Treston G, Bell A, Cardwell R, Fincher G, Chand D, Cashion G. What is the nature of the emergence phenomenon when using intravenous or intramuscular ketamine for paediatric procedural sedation? *Emerg Med Australas.* 2009;21:315-22.
87. Green SM, Roback MG, Krauss B, Brown L, McGlone RG, Agrawal D, et al. Predictors of emesis and recovery agitation with emergency department ketamine sedation: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med.* 2009;54:171-80.
88. Wathen JE, Roback MG, Mackenzie T, Bothner JP. Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? A double-blind, randomized, controlled, emergency department trial. *Ann Emerg Med.* 2000;36:579-88.
89. Sherwin TS, Green SM, Khan A, Chapman DS, Dannenberg B. Does adjunctive midazolam reduce recovery agitation after ketamine sedation for pediatric procedures? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2000;35:229-38.
90. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1995;13:9-19.
91. Green SM, Roback MG, Krauss B, Brown L, McGlone RG, Agrawal D, et al. Predictors of airway and respiratory adverse events with ketamine sedation in the emergency department: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med.* 2009;54:158-68.
92. Heinz P, Geelhoed GC, Wee C, Pascoe EM. Is atropine needed with ketamine sedation? A prospective, randomised, double blind study. *Emerg Med J.* 2006;23:206-9.
93. Kye YC, Rhee JE, Kim K, Kim T, Jo YH, Jeong JH, et al. Clinical effects of adjunctive atropine during ketamine sedation in pediatric emergency patients. *Am J Emerg Med.* 2012;30:1981-5.
94. Asadi P, Ghafouri HB, Yasinzadeh M, Kasnavieh SM, Modirian E. Ketamine and atropine for pediatric sedation: a prospective double-blind randomized controlled trial. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29:136-9.
95. Bar-Joseph G, Guilburd Y, Tamir A, Guilburd JN. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4:40-6.
96. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2014;21:163-73.
97. Wang X, Ding X, Tong Y, Zong J, Zhao X, Ren H, et al. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth.* 2014;28:821-7.
98. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on intracranial pressure in nontraumatic neurological illness. *J Crit Care.* 2014;29:1096-106.
99. Cohen L, Athaide V, Wickham ME, Doyle-Waters MM, Rose NG, Hohl CM. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emerg Med.* 2015;65:43-51.
100. Green SM, Andolfatto G, Krauss BS. Ketamine and intracranial pressure: no contraindication except hydrocephalus. *Ann Emerg Med.* 2015;65:52-4.
101. Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30:144-8.

102. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3639–49.
103. Godambe SA, Elliot V, Matheny D, Pershad J. Comparison of propofol/fentanyl *versus* ketamine/midazolam for brief orthopedic procedural sedation in a pediatric emergency department. *Pediatrics.* 2003;112:116–23.
104. Mallory MD, Baxter AL, Yanosky DJ, Cravero JP. Pediatric Sedation Research Consortium. Emergency physician-administered propofol sedation: a report on 25,433 sedations from the pediatric sedation research consortium. *Ann Emerg Med.* 2011;57:462–8.
105. Srinivasan M, Turmelle M, Depalma LM, Mao J, Carlson DW. Procedural sedation for diagnostic imaging in children by pediatric hospitalists using propofol: analysis of the nature, frequency, and predictors of adverse events and interventions. *J Pediatr.* 2012;160:801–6.
106. Sebe A, Yilmaz HL, Koseoglu Z, Ay MO, Gulen M. Comparison of midazolam and propofol for sedation in pediatric diagnostic imaging studies. *Postgrad Med.* 2014;126:225–30.
107. Mallory MD, Baxter AL, Kost SI. Pediatric Sedation Research Consortium. Propofol vs. pentobarbital for sedation of children undergoing magnetic resonance imaging: results from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Paediatr Anaesth.* 2009;19:601–11.
108. Pershad J, Wan J, Angheliescu DL. Comparison of propofol with pentobarbital/midazolam/fentanyl sedation for magnetic resonance imaging of the brain in children. *Pediatrics.* 2007;120:e629–36.
109. Fang H, Yang L, Wang X, Zhu H. Clinical efficacy of dexmedetomidine *versus* propofol in children undergoing magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:11881–9.
110. Griffiths MA, Kamat PP, McCracken CE, Simon HK. Is procedural sedation with propofol acceptable for complex imaging? A comparison of short vs. prolonged sedations in children. *Pediatr Radiol.* 2013;43:1273–8.
111. Jalota L, Kalira V, George E, Shi YY, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d1110.
112. Chidambaran V, Costandi A, D’Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs.* 2015;29:543–63.
113. Robinson BJ, Ebert TJ, O’Brien TJ, Colincio MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology.* 1997;86:64–72.
114. Jager MD, Aldag JC, Deshpande GG. A pre-sedation fluid bolus does not decrease the incidence of propofol-induced hypotension in pediatric patients. *Hosp Pediatr.* 2015;5:85–91.
115. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side effects. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3639–49.
116. Dosani M, McCormack J, Reimer E, Brant R, Dumont G, Lim J, et al. Slower administration of propofol preserves adequate respiration in children. *Paediatr Anaesth.* 2010;20:1001–8.
117. Milius EM, Papademetriou TR, Heitlinger LA. Retrospective review of propofol dosing for procedural sedation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17:246–51.
118. Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg.* 2011;113:140–4.
119. Chiaretti A, Benini F, Pierri F, Vecchiato K, Ronfani L, Agosto C, et al. Safety and efficacy of propofol administered by paediatricians during procedural sedation in children. *Acta Paediatr.* 2014;103:182–7.
120. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003;29:1417–25.
121. Alletag MJ, Auerbach MA, Baum CR. Ketamine, propofol, and ketofol use for pediatric sedation. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28, 1391-5; quiz 1396-8.
122. Andolfatto G, Willman E. A prospective case series of pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department using single-syringe ketamine-propofol combination (ketofol). *Acad Emerg Med.* 2010;17:194–201.
123. David H, Shipp J. A randomized controlled trial of ketamine/propofol *versus* propofol alone for emergency department procedural sedation. *Ann Emerg Med.* 2011;57:435–41.
124. Yan JW, McLeod SL, Iansavitchene A. Ketamine-propofol *versus* propofol alone for procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2015;22:1003–13.
125. Jalili M, Bahreini M, Doosti-Irani A, Masoomi R, Arbab M, Mirfazaelian H. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs. propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2016;34:558–69.
126. Miner JR, Moore JC, Austad EJ, Plummer D, Hubbard L, Gray RO. Randomized, double-blinded, clinical trial of propofol, 1:1 propofol/ketamine, and 4:1 propofol/ketamine for deep procedural sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2015;65:479–88.
127. Green SM, Andolfatto G, Krauss BS. Ketofol for procedural sedation revisited: pro and con. *Ann Emerg Med.* 2015;65:489–91.
128. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology.* 1992;77:1125–33.
129. Tobias JD. Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:115–31.
130. Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *Br J Anaesth.* 2015;115:171–82.
131. Mason KP, Lerman J. Review article: dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth Analg.* 2011;113:1129–42.
132. Mason KP, Lubisch NB, Robinson F, Roskos R. Intramuscular dexmedetomidine sedation for pediatric MRI and CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:720–5.
133. Mekitarian Filho E, Robinson F, de Carvalho WB, Gilio AE, Mason KP. Intranasal dexmedetomidine for sedation for pediatric computed tomography imaging. *J Pediatr.* 2015;166:1313–5.
134. Mason KP, O’Mahony E, Zurakowski D, Libenson MH. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. *Paediatr Anaesth.* 2009;19:1175–83.
135. Baier NM, Mendez SS, Kimm D, Velazquez AE, Schroeder AR. Intranasal dexmedetomidine: an effective sedative agent for electroencephalogram and auditory brain response testing. *Paediatr Anaesth.* 2016;26:280–5.
136. Zhang F, Sun HR, Zheng ZB, Liao R, Liu J. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation during endoscopy: a meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2016;11:2519–24.
137. Carney L, Kendrick J, Carr R. Safety and effectiveness of dexmedetomidine in the pediatric intensive care unit (SAD-PICU). *Can J Hosp Pharm.* 2013;66:21–7.
138. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Office of Surveillance and Epidemiology. Pediatric postmarketing pharmacovigilance and drug utilization review. Precedex (dexmedetomidine HCl injection); 2016 Mar. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM494470.pdf> [cited 18/11/16].

139. Constantin JM, Momon A, Mantz J, Payen JF, De Jonghe B, Perbet S, et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;35:7–15.
140. Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:435–9, quiz 440.
141. Forman SA. Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology*. 2011;114:695–707.
142. Falk J, Zed PJ. Etomidate for procedural sedation in the emergency department. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1272–7.
143. Mandt MJ, Roback MG, Bajaj L, Galinkin JL, Gao D, Wathen JE. Etomidate for short pediatric procedures in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28:898–904.
144. Di Liddo L, D'Angelo A, Nguyen B, Bailey B, Amre D, Stanciu C. Etomidate *versus* midazolam for procedural sedation in pediatric outpatients: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2006;48:433–40, 440.e1.
145. Majesko A, Darby JM. Etomidate and adrenal insufficiency: the controversy continues. *Crit Care*. 2010;14:338.
146. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med*. 1984;310:1415–21.
147. Jones AE. The etomidate debate. *Ann Emerg Med*. 2010;56:490–1.
148. Tekwani KL, Watts HF, Sweis RT, Rzechula KH, Kulstad EB. A comparison of the effects of etomidate and midazolam on hospital length of stay in patients with suspected sepsis: a prospective, randomized study. *Ann Emerg Med*. 2010;56:481–9.