

ARTIGO DE REVISÃO

Analgesia, Sedação e Relaxamento Neuromuscular no Doente Ventilado em Cuidados Intensivos Cardíacos.

Parte II - Sedação [19]

HUGO VILELA, DANIEL FERREIRA
Serviço de Cardiologia, Hospital Fernando Fonseca
Amadora, Portugal

Rev Port Cardiol 2006; 25 (2): 217-229

RESUMO

Neste artigo são revistos aspectos clínicos relevantes relacionados com a sedação, analgesia e relaxamento neuromuscular em cuidados intensivos cardíacos, incluindo métodos de monitorização e opções terapêuticas disponíveis. São ainda abordadas as implicações fisiopatológicas da dor, agitação, ansiedade e delírio no doente ventilado.

Apesar de terem sido publicadas recentemente normas de orientação para sedação, analgesia e relaxamento neuromuscular em Cuidados Intensivos, existe grande heterogeneidade na prática clínica. A complexidade do meio e das patologias envolvidas dificulta a implementação de regimes terapêuticos universais. O domínio dos mecanismos farmacológicos constitui pois um instrumento fundamental para o desenvolvimento de protocolos dinâmicos, adaptados às realidades específicas de cada unidade. Estratégias implementadas, que integrem também a utilização de técnicas de monitorização, são imprescindíveis para a optimização da sedação, analgesia e relaxamento neuromuscular em CI.

Palavras-Chave

Analgesia; Sedação; Relaxamento neuromuscular; Cuidados intensivos

ABSTRACT

Analgesia, Sedation and Neuromuscular Blockade in Mechanically Ventilated Cardiac Intensive Care Unit Patients. Part II - Sedation

This article reviews relevant clinical issues regarding sedation, analgesia and neuromuscular blockade in the cardiac intensive care unit, including monitoring tools and available therapeutic options. The pathophysiologic implications of pain, agitation, anxiety and delirium in the ventilated patient are also discussed. Although guidelines for sedation, analgesia and neuromuscular blocking drugs in critical care have recently been published, there is great variability in clinical practice. The complexity of the environment and associated pathologies makes it difficult to implement universally applicable therapeutic regimens. Knowledge of pharmacologic mechanisms is an important tool in the development of dynamic protocols adapted to each unit. Strategies that include monitoring resources are essential for the optimization of sedation, analgesia and neuromuscular blockade.

Key words

Analgesia; Sedation; Neuromuscular blockade; Intensive care

O termo sedação corresponde ao alívio da agitação ou da ansiedade (sensação de apreensão, medo ou nervosismo) e indução de um estado de tranquilidade e calma; pode envolver ou não hipnose (estado de actividade motora mínima semelhante ao sono)⁽¹⁾.

A sedação de doentes em UCI deve ser iniciada apenas depois de tratadas as causas reversíveis de agitação e ansiedade. Pelo menos 71 % daqueles indivíduos apresentam algum grau de agitação durante o internamento⁽²⁾. Em caso de suspeita de dor, uma das causas principais de agitação em CI, devem ser utilizados fármacos com propriedades analgésicas. Não obstante e apesar dos opióides provocarem algum grau de sedação, eles não produzem amnésia, nem diminuem a percepção para episódios de *stress*, pelo que a sua administração deve ser criteriosa.

Estados de confusão, depressão, delírio, alucinações, ansiedade ou agitação, podem ser secundários a situações passíveis de reversão, nomeadamente dor, factores ambientais (ruído, luz, temperatura), reposicionamentos, incapacidade de comunicação, desorientação, imobilização, privação de sono, desconforto, infecção, hipotensão arterial, hipoxia, hipercapnia, insuficiência renal, insuficiência hepática, alterações hidroelectrolíticas, alterações do equilíbrio ácido-base, alterações metabólicas (hipoglicemia, porfiria), alterações endócrinas (disfunção tiroideia, paratiroideia ou suprarenal), alterações do sistema nervoso central (acidente vascular cerebral, tumor, hematoma), álcool, drogas e fármacos (anticolinérgicos, antipsicóticos, sedativos, hipnóticos, opióides, antiarrítmicos, betabloqueantes, antagonistas dos canais de cálcio, antiparkinsonianos, antiepiléticos, corticosteróides, digitálicos, ISRS, ADT, agentes quimioterapia, antagonistas H₁ e H₂)^(3,4). Deste modo, facilmente se reconhece a importância da correção de todos os distúrbios subjacentes.

Um destaque em particular relativamente à privação do sono como causa importante de agitação, ansiedade e delírio em CI. Os distúrbios do sono constituem um factor acrescido de stress e uma causa importante de internamento prolongado. O sono em UCI caracteriza-se por poucos ciclos completos, vários despertares e períodos de REM (*rotative eye movement*) pouco frequentes⁽⁵⁾. O método mais eficaz para aferição da qualidade do sono

Sedation is defined as relief from agitation or anxiety (feelings of apprehension, fear or nervousness) and induction of a state of tranquility and calm. It may or may not involve hypnosis (a state of minimum motor activity similar to sleep)⁽¹⁾.

Sedation of patients in the intensive care unit (ICU) should be initiated only after reversible causes of agitation or anxiety have been treated. At least 71 % of these patients present some degree of agitation during their ICU stay⁽²⁾. In cases of suspected pain, one of the main causes of agitation in intensive care (IC), drugs with analgesic properties should be used. Although opioids provide a certain degree of sedation, they do not produce amnesia or reduce the perception of stress, and so should be used with caution.

Confusion, depression, delirium, hallucinations, anxiety or agitation may be secondary to a variety of reversible conditions, particularly pain, environmental factors (noise, light, or temperature), repositioning, inability to communicate, disorientation, immobilization, sleep deprivation, discomfort, infection, hypotension, hypoxia, hypercapnea, kidney or liver failure, electrolyte imbalance, acid-base imbalance, metabolic changes (such as hypoglycemia or porphyria), endocrine alterations (including thyroid, parathyroid or suprarenal dysfunction), central nervous system disorders (stroke, tumor or hematoma), alcohol or drugs (anticholinergics, antipsychotics, sedatives, hypnotics, opioids, antiarrhythmics, beta-blockers, calcium channel blockers, antiparkinsonians, antiepileptics, corticosteroids, digoxin, selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, chemotherapy, or H₁ and H₂ antagonists)^(3,4). The importance of treating any underlying disorder first is thus clear.

Sleep disturbances are a major cause of agitation, anxiety and delirium; they add to stress and can prolong ICU stay. Sleep in IC typically has few complete cycles and infrequent REM (rapid eye movement) periods, with frequent awakenings⁽⁵⁾. The best way to assess sleep quality is from the patient's own description; observation of REM periods is a valid alternative⁽³⁾. Sleep disturbances can have many causes: use of benzodiazepines, opioids or barbiturates, pain, anxiety, fever, ambient noise, or diagnostic, therapeutic or monitoring

é a própria descrição do doente; em alternativa, a observação desses períodos constitui um instrumento válido de monitorização⁽³⁾. Existem muitas causas responsáveis pelos distúrbios do sono: benzodiazepinas, opióides, barbitúricos, dor, ansiedade, febre, ruído ambiente e ainda procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou de monitorização. A promoção do sono implica optimização do ambiente, utilização de métodos não farmacológicos para promoção de relaxamento (técnicas de relaxamento, massagens dorsais, terapia musical) e, na maioria dos doentes, recurso a hipnóticos e/ou analgésicos adjuvantes⁽³⁾.

Os níveis de ruído recomendados são de 45 dB durante o dia e de 35dB à noite. Normalmente, a media nas UCI é de 50dB, muitas vezes com picos superiores a 80dB, mesmo no período nocturno. A implementação de protocolos pode melhorar a qualidade do sono, devendo incluir, no período da noite, ausência de luz directa, redução do volume dos instrumentos de monitorização, coordenação das actividades de enfermagem, conversação em voz baixa e não utilização de telefones, televisão ou rádio no mesmo período⁽³⁾.

Não obstante o referido relativamente às causas possíveis de agitação e ansiedade, a verdade é que, na prática clínica, nem sempre é possível ou necessário aguardar o diagnóstico etiológico para resolver essas situações, sendo imperativo actuar e evitar desse modo a contenção física desnecessária e as consequências adversas associadas. A agitação tem efeitos deletérios, contribuindo para a dessincronização ventilatória, instabilidade hemodinâmica, aumento do consumo de O₂ e ainda para a remoção inadvertida de catéteres e outros aparelhos. Uma atitude expectante nesse contexto pode ser contraproducente, pelos riscos que acarreta⁽⁶⁾.

O nível ideal de sedação corresponde então a um estado de depressão ligeira da consciência, facilmente revertível. Os objectivos da sedação em CI incluem o tratamento de estados de agitação ou ansiedade, indução de amnésia, cooperação do doente, optimização da ventilação mecânica e execução mais fácil de procedimentos invasivos. Apesar de muitos dos doentes em CI recordarem o período de internamento de forma desagradável e traumática, existe alguma controvérsia

procedures. Sleep promotion can involve optimization of the environment, non-pharmacological relaxation methods such as back massage, music therapy or other techniques, and in most patients, use of hypnotics and/or analgesics⁽³⁾.

Maximum recommended noise levels are 45 dB during the day and 35 dB during the night. The average noise level in ICUs is usually 50 dB and peaks of over 80 dB are common, even at night. Protocols to improve sleep quality should ensure that at night that there is no direct lighting, the volume of monitoring instruments is reduced, and nursing activities are well coordinated, with voices kept low and no use of telephones, TV or radio⁽³⁾.

Notwithstanding the desirability of treating possible causes of agitation and anxiety, as pointed out above, it is in fact not always possible in clinical practice or even desirable to wait for a firm diagnosis before dealing with the problem; it is imperative to act in order to avoid unnecessary suffering and its adverse consequences. The harmful effects of agitation include ventilator desynchronization, hemodynamic instability, increased O₂ consumption and inadvertent removal of catheters and other devices. The risks of a wait-and-see attitude mean that such a strategy can be counterproductive⁽⁶⁾.

The ideal level of sedation is thus a state of mild and easily reversible depression of consciousness. The goals of sedation in IC include alleviation of agitation or anxiety, induction of amnesia, improved cooperation on the part of the patient, optimization of mechanical ventilation, and easier performance of invasive procedures. Although many IC patients recall their stay as unpleasant and traumatic, there is some disagreement concerning the need for systematic sedation to produce amnesia, reduce mental stress and thus minimize any psychological sequelae. The side effects of sedation can also be harmful to the critical patient. Although inadequate sedation can cause discomfort, delirium, agitation, anxiety, accidental extubation, inadequate ventilation, hypertension, tachycardia, arrhythmias, bronchospasm, and dislodgement of catheters or other monitoring instruments, sedation that is too profound and/or prolonged can lead to pressure ulcers, compression-

relativamente à necessidade de sedação sistemática, com o objectivo de produzir amnésia, reduzir o *stress* psíquico e dessa forma atenuar eventuais sequelas psicológicas. Os efeitos colaterais da sedação podem ser igualmente prejudiciais para o estado do doente crítico. Se por um lado uma sedação insuficiente pode provocar desconforto, delírio, agitação, ansiedade, extubação acidental, ventilação inadequada, hipertensão arterial, taquicardia, disrritmias, broncoespasmo, deslocamento de catéteres e outros instrumentos de monitorização, inversamente, se demasiado profunda e prolongada, pode ser responsável pelo aparecimento de escaras de decúbito, lesões nervosas por compressão, catabolismo proteico aumentado, depressão respiratória, hipotensão arterial, bradicardia, íleus, imunossupressão, trombose venosa profunda, regurgitação gástrica, aspiração pulmonar, pneumonia nosocomial e tempos de internamento e de ventilação mecânica prolongados⁽⁷⁾. A probabilidade de ocorrência deste género de complicações pode ser minimizada através de instrumentos de monitorização. Na avaliação da sedação em CI, está recomendada a utilização de escalas validadas, nomeadamente a Escala de Sedação-Agitação de Riker, a Escala de Avaliação da Actividade Motora e a Escala de Calma e Interação de Vancouver⁽³⁾. Outras escalas consideradas válidas para utilização em UCI são a Escala de Ramsay, a Escala de Harris e a Escala de Sheffield⁽⁷⁾. A Escala de Sedação-Agitação de Riker foi a primeira a ser considerada válida em CI. Baseia-se na pontuação do nível de consciência e agitação, a partir da avaliação do comportamento do doente. Outra das mais utilizadas é a Escala de Ramsay, tendo sido a primeira a ser usada para avaliação da sedação em CI.

A avaliação objectiva do doente crítico é obviamente importante, sobretudo durante estados de sedação profunda ou bloqueio neuromuscular, que impossibilitam o recurso às escalas descritas. A utilidade da resposta autonómica, como indicador farmacodinâmico em sedação, é afectada pelas repercussões clínicas da doença grave. Os sinais vitais não são considerados marcadores específicos ou sensíveis do nível de sedação, em doentes de CI⁽³⁾.

A maioria dos meios objectivos utilizados

related nerve damage, increased protein catabolism, respiratory depression, hypotension, bradycardia, ileus, immunosuppression, deep vein thrombosis, gastric reflux, pulmonary aspiration, nosocomial pneumonia, and prolongation of ICU stay and mechanical ventilation⁽⁷⁾. The likelihood of these complications can be reduced by careful monitoring. Various scales are recommended for assessment of sedation in IC, particularly the Riker Sedation-Agitation Scale, the Motor Activity Assessment Scale and the Vancouver Calmness and Interaction Scale⁽³⁾. Other scales that have been validated for use in the ICU include the Ramsay, Harris and Sheffield scales⁽⁷⁾. The Riker Sedation-Agitation Scale, the first to be validated for use in IC, evaluates the level of consciousness and agitation on the basis of the patient's behavior. Another commonly used scale is the Ramsay scale, which was the first to be used to assess sedation in IC.

Objective examination of the critical patient is obviously important, particularly during profound sedation or neuromuscular blockade, when descriptive scales cannot be used. The usefulness of autonomic response as a pharmacodynamic indicator during sedation is affected by the clinical repercussions of severe illness, while vital signs are not considered specific or sensitive markers of the level of sedation of IC patients⁽³⁾.

Most of the objective methods used to assess sedation are based on the electroencephalogram (EEG). The bispectral index (BIS) uses a scale from 0 (isoelectric) to 100 (awake); although it has potential, particularly in cases of profound coma or neuromuscular blockade, there are limitations to its use in the ICU, including variations between individuals for the same level of sedation and interference from muscular activity in non-relaxed patients. There are no studies available comparing BIS with subjective scales for quantifying sedation levels, and hence its usefulness in the ICU remains to be proved^(3,8,9).

2.1. DELIRIUM

Inadequate sedation or analgesia can trigger delirium (acutely changing or fluctuating mental status, characterized by inattention, altered level of consciousness, and disorganized thinking and speech). Other risk factors

baseiam-se no electroencefalograma (EEG). O índice ou análise biespectral (BIS) usa uma escala numerada de 0 (isoelectrico) a 100 (acordado) e, apesar de promissor, sobretudo em situações de coma profundo ou bloqueio neuro-muscular, apresenta limitações em UCI (variabilidade interindividual para o mesmo nível de sedação e interferências da actividade muscular em doentes não relaxados). Não existem ainda estudos que comparem o BIS com as escalas subjectivas no que respeita à quantificação da sedação, estando por provar a sua utilidade em UCI^(3,8,9).

2.1. DELÍRIO

Regimes desadequados de sedação ou analgesia podem desencadear quadros de delírio (alteração ou flutuação aguda do estado mental, caracterizada por desatenção, alteração do nível de consciência e pensamento e discurso desorganizados). Outros factores de risco incluem idade superior a 70 anos, alterações hidroelectrolíticas, metabólicas ou hormonais e antecedentes de demência, AVC ou epilepsia⁽¹⁰⁾. Pode afectar até 83% dos doentes em ventilação mecânica internados em UCI médicas e coronárias, razão pela qual está indicada a avaliação de rotina, para pesquisa de sintomas associados^(3,11). Quadros de delírio passam despercebidos em cerca de 2/3 dos casos, são responsáveis por aumento do tempo de internamento e são frequentemente confundidos com demência⁽¹⁰⁾. O melhor método para o diagnóstico do delírio baseia-se na história clínica e no exame objectivo, de acordo com parâmetros definidos pelo DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, 4th edition*)⁽¹²⁾. Devido à impossibilidade de comunicação por parte de muitos dos doentes ventilados, foi desenvolvido o *Confusion Assessment Method for the ICU* (CAM-ICU), um método diagnóstico baseado em parâmetros clínicos diagnósticos, definidos pelo DSM-IV (alteração aguda ou flutuante do estado mental, desatenção, pensamento desorganizado e alteração do estado de consciência)^(10,11).

O haloperidol (0.03-0.15 mg/kg q 0.5-6h IV/IM) é o fármaco indicado para o tratamento do delírio em doentes internados em CI (isoladamente ou em associação com benzodiazepinas)⁽³⁾. Os agentes neurolepticos actuam através dum efeito estabilizador da

include age over 70 years, electrolyte, metabolic or hormone imbalance, and history of stroke, or epilepsy⁽¹⁰⁾. Delirium affects up to 83% of mechanically ventilated patients in medical or coronary ICUs, and so assessments should be carried out on a routine basis to look for associated symptoms^(3,11). Delirium, which is unrecognized in two-thirds of cases, can be responsible for prolonging ICU stay and is frequently confused with dementia⁽¹⁰⁾. It is best diagnosed on the basis of clinical history and physical examination, following the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)⁽¹²⁾. Given the difficulty of communicating with many ventilated patients, a diagnostic method known as the Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) has been developed based on clinical diagnostic parameters as defined by the DSM-IV (acutely changing or fluctuating mental status, inattention, disorganized thinking and altered level of consciousness)^(10,11).

Haloperidol (0.03-0.15 mg/kg q0.5-6 h iv/im), associated or not with benzodiazepines, is the main drug indicated for the treatment of delirium in IC⁽³⁾. Neuroleptic agents like haloperidol have a stabilizing effect on brain function through antagonism of dopamine-dependent neurotransmission in the cerebral synapses and basal ganglia. Haloperidol has sedative properties, but it can be associated with extrapyramidal symptoms, malignant neuroleptic syndrome (probable dysautonomia induced by dopamine antagonism), and prolonged QT interval. The latter effect is dose-dependent and is a risk factor for ventricular tachycardia, particularly torsades de pointes, mainly in patients with heart disease^(13,14). For this reason, electrocardiographic monitoring is recommended during haloperidol therapy. One regimen that has been proposed consists of initial administration of 2 to 5 mg iv/im every 20 to 30 minutes until agitation is brought under control, then intermittent iv administration (25% of the loading dose q6 h iv/im) for several days followed by progressive reduction⁽³⁾.

2.2. DRUGS USED IN SEDATION

Lorazepam is a first-line drug in IC, although the formulation for intravenous administration is not available in Portugal⁽³⁾.

função cerebral, por antagonismo da neurotransmissão dependente da dopamina nas sinapses cerebrais e gânglios basais. O haloperidol possui propriedades sedativas e está associado a sintomas extrapiramidais, à síndrome neuroléptica maligna (provável disautonomia induzida por antagonismo da dopamina) e a prolongamento do intervalo QT. Este último efeito é dose dependente e constitui um factor de risco para taquicardia ventricular, sobretudo *Torsades de Pointes*, principalmente em doentes com patologia cardíaca^(13, 14). Por este motivo está recomendada a monitorização electrocardiográfica durante a terapêutica com haloperidol. Um regime proposto consiste na administração inicial de 2 a 5 mg IV/IM, cada 20 a 30 minutos, até controlo da agitação, após o que se procede à administração endovenosa intermitente (25% da dose de carga cada 6 h IV/IM) ou contínua (0.04-0.15 mg/kg/h IV), durante alguns dias, com descontinuação progressiva posteriormente⁽³⁾.

2.2. FÁRMACOS UTILIZADOS EM SEDAÇÃO

O lorazepam é um fármaco de primeira linha em CI, contudo a formulação para administração endovenosa não existe em Portugal⁽³⁾.

O midazolam e o diazepam são os fármacos mais indicados para situações de agitação aguda, em que se pretende um início rápido de acção⁽³⁾. Com estes fármacos, os tempos de recuperação e extubação tornam-se imprevisíveis após infusões superiores a 48-72 h, devido a fenómenos de acumulação. Na sedação de curta duração não existe diferença clínica ou estatística para os tempos de recuperação entre o midazolam e propofol, contudo, após sedação prolongada, superior a 72 h, o propofol está associado a maior previsibilidade de comportamento, com tempos de extubação que variam entre 0.25 e 2.5 h (2.8 e 30 h, no caso do midazolam)⁽¹⁵⁻²²⁾. O propofol é ainda o fármaco mais indicado quando se torna importante um despertar rápido após infusão contínua, como por exemplo em caso de necessidade de avaliação neurológica periódica⁽³⁾.

Numa análise farmacoeconómica, deverão ser considerados os custos relacionados com a incidência de efeitos adversos, preparação e

Midazolam and diazepam are the best drugs for acute agitation, when rapid onset of action is called for⁽³⁾. However, recovery and extubation times are unpredictable after infusions of these drugs lasting longer than 48-72 hours, due to accumulation. For short-term sedation there is no clinical or statistical difference between recovery times for midazolam and propofol, but after prolonged sedation of more than 72 hours, propofol is associated with more predictable behavior; extubation times vary between 0.25 and 2.5 h (2.8 to 30 h for midazolam)⁽¹⁵⁻²²⁾. Propofol is also more indicated when rapid awakening after continuous infusion is required, such as for periodic neurological assessment⁽³⁾.

In a pharmacoeconomic analysis, the costs of side effects, preparation and administration of the drugs, and duration of ICU stay and mechanical ventilation should be taken into account. There are currently insufficient data to develop pharmacoeconomic models for comparing costs between different sedation regimens in IC. The cost difference between propofol and benzodiazepines is likely to fall, given the increased time of mechanical ventilation and ICU stay associated with the latter⁽²³⁾.

2.2.1. Benzodiazepines

The benzodiazepines act centrally, by inhibiting gamma-aminobutyric acid (GABA) at the synapse level. They induce anterograde amnesia and have anticonvulsant and muscle relaxant properties. Although lacking in analgesic effect, they do enable opioid doses to be reduced^(24, 25).

Administered in isolation, benzodiazepines cause minimal respiratory depression and their cardiovascular effects are insignificant. However, these effects are strengthened when associated with opioids or other sedatives, and in cases of hypovolemia, the sympathetic depression they cause can precipitate hypotension. Central depression of respiration and of airway protective reflexes can trigger or aggravate respiratory failure in non-intubated patients, particularly in the elderly or those with underlying pulmonary disease; this characteristic can, paradoxically, be an advantage, since it enables mechanical ventilation while maintaining consciousness.

Continuous infusion with benzodiazepines

administração de fármacos e tempos de internamento ou de ventilação mecânica. Não existem, presentemente, dados suficientes que permitam desenvolver modelos farmacoeconómicos para comparação de custos entre diferentes regimes de sedação em CI. É provável que a diferença entre o custo do propofol e das benzodiazepinas possa diminuir, atendendo ao prolongamento do tempo de ventilação mecânica e de internamento associado às benzodiazepinas⁽²³⁾.

2.2.1. Benzodiazepinas

As benzodiazepinas actuam a nível central, promovendo a actividade inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) ao nível da transmissão sináptica. Produzem amnésia anterógrada e apresentam propriedades anticonvulsivantes e de relaxamento muscular. Apesar de desprovidas de efeito analgésico, possibilitam a redução das doses eficazes de opióides^(24, 25).

Administradas isoladamente, as benzodiazepinas provocam depressão respiratória mínima e apresentam repercussões cardiovasculares pouco significativas. Esses efeitos são potenciados pela associação com opióides ou outros sedativos. Também, em situações de hipovolémia, a actividade depressora simpática das benzodiazepinas pode precipitar hipotensão arterial. A depressão respiratória central e dos reflexos protectores das vias aéreas pode desencadear ou agravar insuficiência respiratória em doentes não intubados, sobretudo em idosos ou doentes com patologia pulmonar subjacente; essa característica constitui, paradoxalmente, uma vantagem, ao possibilitar a ventilação mecânica com preservação da consciência.

Em situações de infusão contínua com benzodiazepinas pode haver acumulação do fármaco ou dos seus metabolitos activos, com risco de sobredose e imprevisibilidade na recuperação. Outro problema frequente é o desenvolvimento de tolerância, em horas ou dias de terapêutica continuada⁽³⁾.

Após doses elevadas de benzodiazepinas ou propofol, por períodos superiores a uma semana, existe risco aumentado de dependência fisiológica, pelo que a redução diária da posologia deve ser gradual (entre 10 a 25%),

can lead to accumulation of the drug or its active metabolites, with a risk of oversedation and unpredictable awakening. Another common problem is the development of tolerance within hours or days of continuous therapy⁽³⁾.

After high doses of benzodiazepines or propofol for over a week, there is an increased risk of physiological dependence, and so daily reductions in dosage should be gradual (10-25%) to avoid withdrawal syndrome. When sedation is for less than 5-7 days, the dosage can be reduced more rapidly (10-15% every 6 to 8 hours)⁽³⁾. The use of antagonists can also trigger withdrawal symptoms, even after as little as 0.5 mg iv of flumazenil. When used to test for prolonged sedation after several days of benzodiazepine therapy, flumazenil should be administered in a single low dose of 0.15 mg iv. Benzodiazepine withdrawal syndrome can include dysphoria, tremor, headache, nausea, sweating, fatigue, anxiety, agitation, photophobia, paresthesia, cramps, myoclonus, sleep disturbances, delirium, and convulsions. It is diagnosed by exclusion, and so other causes of agitation should be excluded. Alpha-2 adrenergic antagonists are important for treating associated symptoms.

Benzodiazepines can occasionally cause paradoxical reactions with agitation and delirium, probably resulting from iatrogenic amnesia and disorientation. This occurs mainly in elderly patients, those with central nervous system pathology or psychiatric disorders, and drug addicts.

Associating haloperidol with benzodiazepines has advantages in terms of reduced dosages and a lower incidence of side effects (extrapyramidal symptoms linked with haloperidol and paradoxical reactions from benzodiazepines). The association of propofol and midazolam also leads to greater hemodynamic stability, reduction of overall dosage and earlier extubation⁽²⁶⁾.

2.2.1.1. Diazepam

(bolus: 0.03-0.1 mg/kg q0.5-6 h iv)

Of rapid onset of action (2-5 min), diazepam is metabolized in the liver and eliminated by the kidneys. Repeated doses lead to increased duration of action due to accumulation of active metabolites, which limits its usefulness in IC. It is indicated for short-term sedation, initial

para prevenção do Síndrome de Abstinência. Quando o tempo de sedação é inferior a cinco a sete dias, a infusão pode ser diminuída com relativa rapidez (10-15 % cada seis a oito horas)⁽³⁾. Também a utilização de antagonistas pode desencadear sintomas de abstinência, mesmo após administração de apenas 0,5 mg de Flumazenil IV. Se utilizado para o diagnóstico de sedação prolongada, após vários dias de terapêutica com benzodiazepinas, o flumazenil está recomendado numa dose única baixa (0,15 mg IV)⁽³⁾. A síndrome de abstinência benzodiazepínica pode cursar com disforia, tremor, ce-faleias, náuseas, sudorese, fadiga, ansiedade, agitação, fotofobia, parestesias, caimbras, mioclonias, distúrbios do sono, delírio, convulsões. É um diagnóstico de exclusão, motivo pelo qual devem ser excluídas outras causas de agitação. Os agentes alfa-2-adrenérgicos são importantes para o tratamento dos sintomas associados.

As benzodiazepinas são responsáveis por reacções paradoxais ocasionais, com agitação e delírio associados, resultado provável de amnésia e desorientação induzidas iatrogenicamente. Estes quadros ocorrem sobretudo em idosos ou em doentes com patologia do SNC, com hábitos toxofílicos ou com patologia psiquiátrica associada.

A associação de haloperidol e benzodiazepinas apresenta vantagens em termos de redução das doses e da menor incidência de efeitos secundários (de fenómenos extrapiramidais relacionados com o haloperidol e de reacções paradoxais associadas às benzodiazepinas). Também a associação de propofol e midazolam proporciona maior estabilidade hemodinâmica, redução total das doses e tempos mais rápidos de extubação⁽²⁶⁾.

2.2.1.1. Diazepam

(Bólus: 0.03-0.1 mg/kg q 0.5-6h IV)

O seu início de acção é rápido (2-5 min). É metabolizado por via hepática e eliminado por via renal. Após doses repetidas ocorre aumento da duração de acção, devido à acumulação de metabolitos activos, o que constitui uma limitação em CI. Tem indicação no contexto de sedação de curta duração, no controle inicial de convulsões associadas ao estado de mal epiléptico e na transição da sedação com benzodiazepinas de curta duração (importante

control of convulsions resulting from epileptic seizures, and to prevent withdrawal symptoms in the transition from sedation with short-duration benzodiazepines (26).

2.2.1.2. Lorazepam

A benzodiazepine 5 to 6 times more potent than diazepam. It is metabolized in the liver through glucuronidation, and therefore interacts less with other drugs⁽²⁷⁾.

Compared to other benzodiazepines, it is less fat-soluble and crosses the blood-brain barrier more slowly, and so has a slower onset and longer duration of action⁽²⁸⁾. The fact that it has no active metabolites means that it does not accumulate and recovery is predictable and relatively rapid after prolonged continuous or intermittent therapy. A formulation for intravenous administration is not available in Portugal.

2.2.1.3. Midazolam

(bolus: 0.02-0.08 mg/kg iv q0.5-2 h; infusion: 0.04-0.2 mg/kg/h iv)

Three or four times as powerful as diazepam; it is metabolized in the liver, producing active metabolites. Due to its rapid onset of action (2-5 min) it is indicated for acute agitation (2 to 15 mg iv q5-15 min until agitation is controlled, followed by intermittent doses or continuous infusion). Prolonged sedation can occur in obese patients or those with hypoalbuminemia or renal failure⁽³⁾.

2.2.1.4. Flumazenil

(bolus: 0.1-0.2 mg iv up to a maximum of 3 mg)

Flumazenil acts by competitive inhibition of benzodiazepines on GABA receptors and is metabolized in the liver. Its duration of action is considerably shorter than that of benzodiazepines (around 30 min).

It is used to reverse the effects of benzodiazepines and in differential diagnosis of depression of consciousness, and is also very useful for distinguishing between paradoxical reactions to benzodiazepines and other causes of confusion or agitation, thereby reducing the need for other diagnostic methods. It is contraindicated in cases of dependence or overdose combined with tricyclic antidepressants, when it can trigger withdrawal

em termos da prevenção da síndrome de abstinência, que pode ocorrer nessas circunstâncias)⁽²⁶⁾.

2.2.1.2. Lorazepam

Benzodiazepina cinco a seis vezes mais potente que o diazepam. Sofre metabolização hepática via glucoronidação, de que resulta menor interacção com outros fármacos⁽²⁷⁾.

Relativamente a outras benzodiazepinas, apresenta menor lipossolubilidade e atravessa mais lentamente a barreira hematoencefálica, razão pela qual o início de acção é mais lento e a duração de acção mais prolongada⁽²⁸⁾. A ausência de metabolitos activos evita fenómenos de acumulação e permite uma recuperação previsível e relativamente rápida, após terapêutica prolongada contínua ou intermitente. Não existe em Portugal a formulação para administração endovenosa.

2.2.1.3. Midazolam

(Bólus: 0.02-0.08 mg/kg IV q 0.5-2 h;
Infusão: 0.04-0.2 mg/kg/h IV)

Cerca de três a quatro vezes mais potente que o diazepam. A metabolização ocorre a nível hepático, com produção de metabolitos activos. Devido ao seu início de acção rápido (2-5 min), está indicado para situações de agitação aguda (2 a 15 mg IV q 5-15 min até controle da agitação, após o que se procede à administração de doses intermitentes ou infusão contínua). Situações de sedação prolongada podem ocorrer em doentes obesos, hipoalbuminémia e insuficiência renal⁽³⁾.

2.2.1.4. Flumazenil

(Bólus: 0.1-0.2 mg IV até máximo de 3mg)

Actua por inibição competitiva das benzodiazepinas ao nível dos receptores do GABA. Sofre metabolização hepática e a duração de acção é significativamente inferior à das benzodiazepinas (cerca de 30 min).

É utilizado na reversão dos efeitos das benzodiazepinas e no diagnóstico diferencial da depressão da consciência. É também extremamente útil na distinção entre reacções paradoxais às benzodiazepinas e outras causas de confusão ou agitação, diminuindo dessa forma o recurso a meios complementares de diagnóstico. A sua utilização está contraindicada em caso de dependência ou overdose combinada com ADT, situações em que

symptoms and/or convulsions⁽³⁾.

2.2.2. Propofol

(sedation: initially 5-80 g/kg/min, titrated with increasing doses every 5 min until the desired effect is obtained)

An anesthetic agent with sedative and amnesiac properties at lower doses, propofol reduces intracranial and intraocular pressure; it has antiemetic effects and gives greater cardiovascular stability than barbiturates. It is metabolized in the liver without production of active metabolites.

Its action is of rapid onset (1 to 2 min) and short duration. Even after seven days of continuous infusion, discontinuation of mechanical ventilation and extubation are possible within an hour, which makes it particularly useful in IC⁽²⁸⁾. Propofol is available as a lipid emulsion, and should be counted as a caloric source (1.1 kcal/ml) in cases of prolonged infusion or high doses; in such situations triglyceride levels should also be monitored to avoid hypertriglyceridemia⁽³⁾. A maximum of 12 hours infusion is recommended, with the solutions being changed after 6 hours, due to the danger of contamination and bacterial proliferation⁽³⁾. Among associated side effects are respiratory and cardiovascular depression, with hypotension secondary to reduced peripheral vascular resistance and myocardial contractility; these effects are dose-dependent and are strengthened by opioids and benzodiazepines, and are particularly associated with bolus administration. Other side effects include bradycardia and pain at the injection site⁽²⁹⁾. If the patient needs escalating inotropic or vasopressor support or shows signs of heart failure, alternative sedatives should be considered⁽³⁾. High doses of propofol (>5 mg/kg/h) for periods longer than 48 h have also been associated with increased risk of propofol infusion syndrome, a rare but potentially fatal condition that necessitates the choice of alternative agents⁽³⁰⁾.

2.2.3. Central alpha 2-adrenergic antagonists

2.2.3.1. Clonidine

This has analgesic, anxiolytic and sedative effects and strengthens the effects of general

desencadear síndrome de abstinência e/ou convulsões⁽³⁾.

2.2.2. Propofol

(Sedação: 5-80 g/kg/min, inicialmente com titulação crescente das doses cada 5min, até efeito pretendido)

Fármaco anestésico indutor, com propriedades sedativas e amnésicas em doses mais baixas. Provoca diminuição da pressão intracraniana, diminuição da pressão intraocular, possui efeito antiemético e proporciona maior estabilidade cardiovascular relativamente aos barbitúricos. Sofre metabolização hepática sem produção de metabolitos activos.

É um fármaco com um rápido início de acção (1 a 2 min) e curta duração de acção. Mesmo após sete dias de infusão contínua é possível a descontinuação da ventilação mecânica e subsequente extubação em cerca de uma hora, facto com particular importância em CI⁽²⁸⁾. O propofol encontra-se disponível como emulsão lipídica e deve ser contabilizado como fonte calórica (1.1 Kcal/ml) em caso de infusão prolongada ou após altas doses; nessas circunstâncias devem também ser monitorizados os níveis de triglicéridos, pelo risco de hipertrigliceridemia associado⁽³⁾. Está indicada a utilização dos sistemas de infusão até um máximo de 12 horas e a mudança das soluções ao fim de 6 horas, devido ao perigo de contaminação e proliferação bacteriana⁽³⁾. Entre os efeitos secundários associados, referência à depressão respiratória e cardiovascular, com hipotensão arterial (secundária à diminuição da resistência vascular periférica e da contractilidade miocárdica); são efeitos dose dependentes, potenciados por opióides e benzodiazepinas e associados sobretudo à administração em bólus. Referência também à possibilidade de ocorrência de bradicardia e dor no local de injeção⁽²⁹⁾. Sempre que haja necessidade crescente de suporte inotrópico e vasopressor ou sinais de insuficiência cardíaca, devem ser considerados outros fármacos sedativos em alternativa⁽³⁾. Altas doses de propofol (>5 mg/kg/h), durante períodos superiores a 48 h, têm ainda sido associadas a risco aumentado de síndrome de infusão de propofol, entidade rara e potencialmente fatal que nessas circunstâncias deve condicionar a escolha de outros agentes em alternativa⁽³⁰⁾.

anesthetics and opioids. It has been used to treat withdrawal syndromes in the ICU⁽³⁾.

2.2.3.2. Dexmedetomidine

Dexmedetomidine has analgesic and anxiolytic effects. It causes minimal respiratory depression and has been approved for short-term sedation (less than 24 h) in ventilated patients. It is associated with dose-dependent hypotension and bradycardia secondary to reduced plasma catecholamine levels, which occur mainly in cases of elevated sympathetic tonus or depletion of intravascular volume⁽²⁹⁾. Paradoxically, following rapid administration, it can cause transitory rises in blood pressure through stimulation of α -2B receptors in vascular smooth muscle and consequent increased peripheral vascular resistance. Its role in the ICU remains to be determined.

2.2.4. Etomidate

(anesthetic dose: 0.2-0.6 mg/kg iv)

This anesthetic agent can produce sedation, stimulating GABA receptors at the central level. It is metabolized in the liver without production of active metabolites. Unlike barbiturates and propofol, it causes minimal respiratory and cardiovascular depression; spontaneous respiration is preserved and its effects are rapidly reversed. These properties are particularly important for rapid, short-term sedation, especially in cases of actual or potential hemodynamic instability, candidates for cardioversion, manipulation of the airways, or minor invasive procedures. It is contraindicated for prolonged sedation in IC because of adrenal suppression, leading to increased morbidity and mortality⁽²⁹⁾. Other side effects reported include nausea, vomiting, myoclonus and convulsions.

2.2.5. Ketamine

(sedation: 0.2-0.8 mg/kg iv or 2-4 mg/kg im)

This anesthetic agent acts as an antagonist to N-methyl-d aspartate (NMDA). It induces a dissociative state and in subanesthetic doses can provide sedation, analgesia, and amnesia simultaneously. It stimulates the sympathetic nervous system and associated bronchodilation, and is contraindicated in patients with ischemic heart disease or intracranial hypertension. It may cause hallucinations (which can be

*Quadro II***Fármacos recomendados para sedação no doente crítico ventilado**

Fármaco	Bólus	Infusão	Farmacocinética	Modo Administração
Propofol	–	5-80 µg/kg/min ev	–	Titulação crescente das doses q 5 min, até efeito pretendido
Midazolam	0,02-0,08 mg/kg ev q 0,5-2 h	0,04-0,2 mg/kg/h ev	Início (bólus): 2-5' Duração (Bólus): 15-80'	Agitação aguda: 2-15 mg ev q 5-15 min até controle da agitação, após o que se procede à administração de doses intermitentes ou infusão contínua

*Table II***Drugs recommended for sedation in ventilated intensive care patients**

Drug	Bolus	Infusion	Pharmacokinetics	Administration
Propofol	–	5-80 µg/kg/min iv	–	Titrated increases every 5 min. until the desired effect is achieved
Midazolam	0.02-0.08 mg/kg iv q0.5-2 h	0.04-0.2 mg/kg/h iv	Onset (bolus): 2-5 min Duration (bolus): 15-80 min'	Acute agitation: 2-15 mg iv every 5-15 min until agitation is controlled, then intermittent doses or continuous infusion

2.2.3. Agonistas Centrais α 2-adrenérgicos**2.2.3.1. Clonidina**

Agonista α 2-adrenérgico central com efeitos analgésicos, ansiolíticos e sedativos, capaz de potenciar os efeitos dos anestésicos gerais e dos opióides. Tem sido utilizada no tratamento das síndromes de abstinência em UCI⁽³⁾.

2.2.3.2. Dexmedetomidina

Agonista α 2-adrenérgico central com propriedades analgésicas e ansiolíticas. Provoca depressão respiratória mínima e foi já aprovada para sedação de curta duração em doentes ventilados (inferior a 24 h). Está associada a hipotensão arterial e bradicardia, efeitos dose dependentes secundários à diminuição dos níveis plasmáticos de catecolaminas e que ocorrem sobretudo em caso de tónus simpático elevado ou depleção do volume intravascular⁽²⁹⁾. Paradoxalmente, após administração rápida, pode causar aumento transitório da pressão arterial, por estimulação de receptores α -2B no músculo liso vascular e consequente aumento da resistência vascular periférica. O seu papel em UCI continua por determinar.

2.2.4. Etomidato

(Indução Anestésica: 0.2-0.6 mg/kg IV)

Fármaco anestésico indutor capaz de

minimized by the concomitant administration of benzodiazepines), sialorrhoea (reduced by association with atropine or glycopyrrolate), elevated intracranial pressure and tonic-clonic convulsions.

It has an important role in painful procedures of short duration, such as in burn intensive care units⁽²⁹⁾.

2.2.6. Barbiturates

Barbiturates act on the GABA receptor complex and produce sedation or anesthesia depending on dosage. They cause respiratory and cardiovascular depression. They are metabolized in the liver and accumulation is common.

They are indicated for induction of barbiturate coma and in cases of refractory intracranial hypertension or refractory epileptic seizures. Nowadays their use is becoming less common for sedation in the ICU⁽²⁹⁾.

CONCLUSION

Ideal sedation is tailored to the individual and is characterized by tranquility, preserved consciousness, collaboration, adaptation to respiratory equipment, maintenance of normal sleep patterns, and cardiovascular and respiratory stability. To achieve these goals, it is essential to implement protocols of

produzir sedação e que actua através da estimulação dos receptores do GABA, a nível central. É metabolizado no fígado, sem produção de metabolitos activos. Contrariamente aos barbitúricos e ao propofol, provoca depressão respiratória e cardiovascular mínimas, com preservação da respiração espontânea e rápida reversão dos efeitos. Estas propriedades são particularmente importantes para a sedação rápida e de curta duração, sobretudo nos casos de instabilidade hemodinâmica, real ou potencial, propostos para cardioversão, abordagem da via aérea ou procedimentos invasivos minor. Está contraindicado para sedação prolongada em CI devido a fenómenos de supressão da suprarrenal, com aumento da mortalidade e morbidade ⁽²⁹⁾. Outros efeitos secundários descritos incluem náuseas, vômitos, mioclonias e convulsões.

2.2.5. Cetamina

(Sedação: 0.2-0.8 mg/kg IV ou 2-4 mg/kg IM)

Fármaco anestésico indutor que actua por antagonismo ao nível dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Origina um estado dissociativo e em doses subanestésicas consegue proporcionar, simultaneamente, sedação, analgesia e amnésia. Provoca estimulação do sistema nervoso simpático e broncodilatação associada, estando contraindicada em doentes com cardiopatia isquémica ou hipertensão intracraniana. Pode provocar alucinações (minimizada pela administração concomitante de benzodiazepinas), sialorreia (diminuída pela associação de atropina ou glicopirrolato), aumento da pressão intracraniana e convulsões tónico-clónicas.

Tem um papel extremamente importante no contexto de procedimentos dolorosos de curta duração, como os que ocorrem nas unidades de queimados ⁽²⁹⁾.

2.2.6. Barbitúricos

Actuam ao nível do complexo receptor do GABA e produzem sedação ou anestesia, conforme as doses administradas. Provocam depressão respiratória e cardiovascular. Sofrem

intravenous sedation, with daily interruption and individualized titration of dosage in accordance with predefined and regularly updated objectives. Continuous intravenous perfusion gives a more consistent level of sedation and requires fewer resources, and should be considered whenever intermittent administration becomes excessively frequent.

Midazolam and propofol are considered the best sedative agents, to be administered after effective analgesia has been achieved.

Pedidos de separatas para:
Address for reprints:

DANIEL FERREIRA
Rua dos Lírios, 30
Herdade da Aroeira
2820-561 CHARNECA DA CAPARICA
e-mail: daniel.ferreira@netvisao.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Park G, Coursin D, Wild L et al. Commentary. Balancing sedation and analgesia in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2001 Oct;17(4):1015-27.
2. Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML. Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. *Pharmacotherapy* 2000 Jan;20(1):75-82.
3. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002 Jan;30(1):119-41.
4. Szokol JW, Vender JS. Anxiety, delirium, and pain in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001 Oct;17(4):821-42.
5. Redeker NS. Sleep in acute care settings: an integrative review. *J Nurs Scholarsh* 2000;32(1):31-8.
6. Woods JC, Mion LC, Connor JT et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med* 2004 Feb 14.
7. Fraser GL, Riker RR. Monitoring sedation, agitation, analgesia, and delirium in critically ill adult patients. *Crit Care Clin* 2001 Oct;17(4):967-87.
8. Ball J. How useful is the bispectral index in the management of ICU patients? *Minerva Anestesiologica* 2002 Apr;68(4):248-51.
9. Frenzel D, Greim CA, Sommer C, Bauerle K, Roewer N. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med* 2002 Feb;28(2):178-83.
10. Truman B, Ely EW. Monitoring delirium in critically ill patients. Using the confusion assessment method for the intensive care unit. *Crit Care Nurse* 2003 Apr;23(2):25-36; quiz 37-8.
11. Kress JP, Hall JB. Delirium and sedation. *Crit Care Clin* 2004 Jul;20(3):419-33, ix.
12. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association 1994.
13. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol*. 1998 Jan 15;81(2):238-40.
14. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997 May-Jun;17(3):531-7.
15. 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 Dec;23(12):1258-63.
16. Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995 Jul 15;346(8968):145-7.
17. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabre L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993 Feb;103(2):557-64.
18. Barrientos-Vega R, Mar Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C, Robas-Gomez A, Cuena-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997 Jan;25(1):33-40.
19. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al.; Study Investigators. Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001 Apr;119(4):1151-9.
20. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med*. 1996 Jun;24(6):932-9.
21. Manley NM, Fitzpatrick RW, Long T, Jones PW. A cost analysis of alfentanil+propofol vs morphine+midazolam for the sedation of critically ill patients. *Pharmacoeconomics*. 1997 Aug;12(2 Pt 2):247-55.
22. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000 Nov;28(11):3612-9.
23. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. 1998 Aug;114(2):541-8.
24. Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology* 1990 May;72(5):926-38.
25. Gilliland HE, Prasad BK, Mirakhor RK, Fee JP. An investigation of the potential morphine sparing effect of midazolam. *Anaesthesia* 1996 Sep;51(9):808-11.
26. Young CC, Prielipp RC. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001 Oct;17(4):843-62.
27. Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J et al. Kinetic and dynamic study of intravenous lorazepam: comparison with intravenous diazepam. *J Pharmacol Exp Ther* 1989 Jul;250(1):134-40.
28. Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs* 1995 Oct;50(4):636-57.
29. Angelini G, Ketzler JT, Coursin DB. Use of propofol and other nonbenzodiazepine sedatives in the intensive care unit.