

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E ADOLESCENTE

KASSIELY KLEIN

**PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA EM  
UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO PEDIÁTRICO: REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Porto Alegre

2022

KASSIELY KLEIN

**PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA EM  
UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO PEDIÁTRICO: REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Dr. Paulo Roberto Antonaccio Carvalho

Porto Alegre

2022

### CIP - Catalogação na Publicação

KLEIN, KASSIELY  
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA  
EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO PEDIÁTRICO: REVISÃO  
SISTEMÁTICA / KASSIELY KLEIN. -- 2021.  
90 f.  
Orientador: PAULO ROBERTO ANTONACCIO CARVALHO.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Síndrome de abstinência a substâncias. 2.  
Analgésicos opiáceos. 3. Hipnóticos e sedativos. 4.  
Unidade de Terapia intensiva pediátrica . 5. Revisão  
sistemática . I. ANTONACCIO CARVALHO, PAULO ROBERTO,  
orient. II. Título.

KASSIELY KLEIN

**PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA EM  
UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO PEDIÁTRICO: REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Dr. Paulo Roberto Antonaccio Carvalho

Porto Alegre, 13 dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

---

Professor Dr. Leonardo Bigolin Jantsch  
Universidade Federal de Santa Maria/ Campus Palmeira das Missões,

---

Professora. Dra. Tais Sica da Rocha  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

---

Professora. Dra. Elza Daniel de Mello  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Professora. Dra. Neila Santini de Souza  
Universidade Federal de Santa Maria/ Campus Palmeira das Missões

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Clarice e Delmar, que são meu porto seguro, meus maiores incentivadores, minha fonte inesgotável de força e amor. Por acreditarem em mim e no meu sonho de realizar o mestrado e, mesmo em tempos muito difíceis, jamais pediram para eu desistir. Obrigada!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Roberto, que acreditou em meu potencial, transmitindo todo seu conhecimento na área de Terapia Intensiva Pediátrica com tanta tranquilidade e respeito, sempre tento, em nossos encontros, uma palavra de incentivo.

À minha eterna preceptora e amiga, Kátia, que me permitiu auxiliá-la em sua pesquisa, realizando a ponte para que eu conhecesse nosso querido orientador e esse Programa de Pós-graduação, com certeza, sem você, nada disso teria sido possível.

À minha amiga e professora de inglês, Gabriela, que me acompanhou nessa jornada, dando todo suporte para que, em poucos meses, eu pudesse estar apresentando meu projeto de mestrado na língua inglesa. E, para além disso, mostrou-me que esse desafio só me impulsionaria a adquirir mais conhecimento e tornar-me-ia uma profissional melhor.

À minha amiga e colega Jéssica, que me ensina e ensinou tanto sobre a enfermagem em Terapia Intensiva Pediátrica e, para além disso, me ajudou a construir esse lindo trabalho de forma leve e prazerosa.

Aos meus colegas de Pós-graduação, por me acolheram tão bem, em especial ao colega Arthur, que me auxiliou, com toda sua paciência, nas aulas de estatística, e ao colega Giancarlo, um grande incentivador da busca do conhecimento, com certeza, tu já és um grande mestre e em breve um grande doutor.

E, por último, agradeço a Deus, que me permitiu realizar esse sonho, me mantendo no caminho certo, apesar de todas as adversidades para chegar até aqui.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Abstinência caracteriza-se pelo conjunto da desregulação autonômica, excitação do sistema nervoso central e sintomas gastrointestinais que ocorrem após a redução ou interrupção abrupta da infusão dos medicamentos sedo-analgésicos. Se não prevenida ou manejada corretamente, seu desfecho pode estar relacionado ao aumento do tempo de hospitalização, prolongamento do uso da ventilação mecânica e aumento da morbimortalidade. **Objetivo:** Conhecer as estratégias para prevenção e tratamento da Síndrome de Abstinência em crianças criticamente doentes. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada nas bases de dados eletrônicas: MedLine, IBECs, Lilacs, SciELO e Cochrane Library. O protocolo da revisão sistemática foi catalogado no Registro Prospectivo Internacional da Base de Dados de Análises Sistemáticas sob o número CRD 42021274670. **Resultados:** Através dessa busca, foram elaborados dois artigos: “Prevenção e tratamento da Síndrome de Abstinência em unidade de tratamento intensivo pediátrico: protocolo de revisão sistemática” e “Estratégias para prevenção e tratamento da Síndrome de Abstinência em pacientes críticos pediátricos: revisão sistemática”. Nesta revisão foram incluídos onze artigos. Observou-se grande heterogeneidade entre os estudos incluídos, principalmente tratando-se de esquema terapêutico utilizado na sedação e analgesia: as doses de midazolam variaram de 0,05mg/kg/h a 0,3mg/kg/h; A morfina também variou consideravelmente, de 10mcg/kg/h a 30mcg/kg/hg entre os estudos. A escala mais utilizada para identificação da Síndrome de Abstinência foi a Sophia Observational Withdrawal Symptoms Scale. Para a avaliação da sedação, as escalas mais utilizadas foram a COMFORT e a COMFORT-B, porém, o segundo é o instrumento mais adequado para aplicação na população pediátrica. Tanto o uso de protocolos como o uso de medicamentos para a prevenção e tratamento da Síndrome de Abstinência não repercutiu significativamente em sua incidência, sendo observado que apenas dois estudos apresentaram diferença estatística significativa ( $p < 0,01$  e  $p < 0,001$ ). Quanto à avaliação de risco de viés, utilizaram-se as ferramentas: Rob 2.0, ROBINS-I, e o *checklist* para estudos de coorte. Os estudos apresentam grande risco de viés, especialmente tratando-se de seleção, desvio das intervenções e variáveis confundidoras. **Conclusão:** Observou-se grande variação entre o regime de sedoanalgesia utilizado entre os estudos e método de desmame e avaliação da Síndrome de Abstinência, não sendo possível evidenciar um padrão ouro para a prevenção e tratamento da Síndrome de Abstinência. São necessárias mais pesquisas para fornecer evidências mais robustas acerca do tratamento mais indicado para prevenção e redução da síndrome de abstinência em crianças criticamente doentes.

**Palavras-chave:** Síndrome de Abstinência a Substâncias. Analgésicos opióides. Hipnóticos e Sedativos. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Introduction:** Withdrawal Syndrome is characterized by autonomic dysregulation, central nervous system excitation, and gastrointestinal symptoms that occur after abrupt reduction or discontinuation of the infusion of sedoanalgesic drugs. If not prevented or managed correctly, its outcome may be related to increased hospitalization time, prolongation of the use of mechanical ventilation, increased morbidity and mortality, and increased risk of nosocomial infections. **Aims:** Understand the strategies for prevention and management of the signs and symptoms of Withdrawal Syndrome in critically ill children. **Methodology:** This is a systematic review carried out in the electronic databases: MedLine, IBECS, Lilacs, SciELO and Cochrane Library. The systematic review protocol was catalogued in the international prospective registry of the database of Systematic Reviews under the CRD number 42021274670. **Results:** Through this study, two articles were elaborated “Treatment and Prevention of Withdrawal Syndrome in pediatric intensive care unit: systematic review protocol” and “Strategies for the management and prevention of Withdrawal Syndrome in pediatric critical patients: systematic review”. Eleven articles were included. The results were compiled into two categories “Use of protocol for the prevention and management of Withdrawal Syndrome” and “Use of drug therapy for the prevention and treatment of Withdrawal Syndrome”. Great heterogeneity was observed among the included studies, mainly regarding the therapeutic scheme used in sedation and analgesia. The doses of midazolam ranged from 0.05 mg/kg/h to 0.3 mg/kg/h, six times higher. Morphine also varied considerably, from 10mcg/kg/h to 30mcg/kg/hg among studies. The most commonly used scale for the identification of Withdrawal Syndrome was the Sophia Observational Withdrawal Symptoms Scale. For the assessment of sedation, the most used scale was COMFORT and COMFORT-B. However, the second scale is the most suitable instrument for application in the pediatric population. Both the use of protocols and the use of medications for the management and prevention of Withdrawal Syndrome did not significantly affect its incidence; only two studies showed significant statistical difference ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ ). Regarding the assessment of risk of bias, the following tools were used: Rob 2.0, ROBINS-I, and the checklist for cohort studies. The studies present a great risk of bias, especially when it comes to selection, deviation of interventions, and confounding variables. **Conclusion:** Great variation was observed between the sedoanalgesia regimen used among the studies and the method of weaning and evaluation of Withdrawal Syndrome. It was not possible to highlight a gold standard for the prevention and management of Withdrawal Syndrome. Further studies are needed to provide more robust evidence of the most appropriate treatment to prevent and reduce the signs and symptoms of withdrawal in critically ill children.

**Keywords:** Substance Withdrawal Syndrome. Opioid Analgesics. Hypnotics and Sedatives. Pediatric Intensive Care Unit. Systematic Review.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Relação dos fármacos mais utilizados em sedação e analgesia.....	13
Figura 1 – Fluxograma PRISMA.....	57
Quadro 1– Característica dos estudos selecionados .....	58
Quadro 2 – Característica dos estudos de cuidado protocolizados.....	59
Quadro 3 – Característica dos estudos utilizando medicamentos para prevenção e tratamento da SA .....	60
Quadro 4 – Classificação de risco e viés dos estudos de ECR e ECNR.....	62
Quadro 5 – Classificação de risco e viés dos estudos de coorte observacionais .....	63
Quadro 6 – Estratégia de busca da base de dados via PUBMED. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2021.....	74



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNM	Bloqueadores Neuromusculares
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorpórea
ESPNIC	Sociedade Europeia de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica
FNAST	Finnegan Neonatal Abstinence Scoring Tool
IBECS	Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe
MEDLINE	Medical Literature Library of Medicine
NASS	Neonatal Abstinence Syndrome Score
OBWS	Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Score
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises
PROSPERO	Registro Prospectivo Internacional da Base de Dados de Análises Sistemáticas
SA	Síndrome de Abstinência
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
SciELO	Scientific Electronic Library
SOS	Sophia Observational Withdrawal Syndrome Scale
SWS	Sedation Withdrawal Score
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VM	Ventilação Mecânica
WAT-1	Withdrawal Assessment Tool, version 1

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	13
<b>2.1 SEDOANALEGESIA EM PEDIATRIA</b> .....	13
<b>2.2 SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA (SA)</b> .....	18
<b>2.2.1 Incidência de Síndrome de Abstinência</b> .....	19
<b>2.3 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA (SA)</b> .....	21
<b>2.3.1 Escala de Finnegan</b> .....	21
<b>2.3.2 Sedation Withdrawal Score (SWS)</b> .....	21
<b>2.3.3 Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Score (OBWS)</b> .....	22
<b>2.3.4 Escala Withdrawal Assesment Tool - Versão 1 (WAT-1)</b> .....	23
<b>2.3.5 Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale (SOS)</b> .....	23
<b>2.4 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA</b> .....	25
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	28
<b>4 OBJETIVO</b> .....	29
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	30
<b>5.1 DELINEAMENTO</b> .....	30
<b>5.2 AMOSTRA</b> .....	30
<b>5.2.1 Estratégia de Busca</b> .....	30
<b>5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b> .....	31
<b>5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b> .....	31
<b>5.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS</b> .....	32
<b>5.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS</b> .....	32
<b>5.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA</b> .....	32
<b>5.8 QUALIDADE DA REVISÃO</b> .....	33
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	34
<b>6 RESULTADOS</b> .....	40
<b>6.1 ARTIGO 1</b> .....	41
<b>6.2 ARTIGO 2</b> .....	70
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	79
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	80
<b>ANEXO A – ESCALA COMFORT-B</b> .....	81
<b>ANEXO B – ESCALA SOS</b> .....	82

## SUMÁRIO

<b>ANEXO D – ESCALA DE FINNEGAN .....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO E – REGISTRO PROSPERO.....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO F – ROB 2.0.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO G – FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DE VIÉS ROBINS .....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO H – <i>CHECK LIST</i> DE ESTUDOS DE COORTE JBI.....</b>	<b>89</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As crianças em cuidados intensivos estão expostas a diversos procedimentos invasivos, que podem ser dolorosos e desconfortáveis, desencadeando estresse emocional e físico, comprometendo diretamente a qualidade de vida das mesmas. A dor e a ansiedade, se não manejadas corretamente, podem desencadear inúmeras respostas fisiológicas associadas a piores resultados no tratamento. Isso porque a dor produz estimulação do sistema nervoso simpático e liberação de fatores hormonais, podendo piorar o estado clínico do paciente (CONRAD *et al.*, 2020).

Sendo assim, cada vez mais, esses pacientes são submetidos ao uso de sedativos e analgésicos. Os sedativos visam reduzir a ansiedade e a agitação causadas pelo ambiente, manutenção de métodos e dispositivos invasivos, e otimização da ventilação mecânica (VM). Já, os analgésicos, têm como finalidade minimizar e/ou eliminar a dor ocasionada pela própria doença e pela realização de procedimentos (ANAND *et al.*, 2010; CUESTA; ESPINOSA; GÓMEZ, 2012; NICKELS; BEST; HOWARD, 2015).

Existem poucas recomendações sobre o uso de sedoanalgesia no tratamento de paciente crítico pediátrico, mas, na prática clínica, as drogas mais comumente usadas são morfina, midazolam, fentanil, lorazepam, cetamina e propofol e, surpreendentemente, há pouca concordância quanto à via e dosagem a ser usada nessa população. (KUDCHADKAR; YASTER; PUNJABI, 2014; AMIGONI *et al.*, 2017).

Para que o uso de sedoanalgesia ocorra de forma segura, é imprescindível que os níveis sejam controlados, sendo preconizado que o paciente se mantenha tranquilo, responsivo aos estímulos ambientais, porém sem risco de movimentação excessiva para evitar dor, desconforto e extubação acidental (CARVALHO; IMAMURA, 2006). Entretanto, é difícil conseguir níveis de sedação e analgesia adequadas em crianças, sendo observado que apenas 60% dessa população consegue manter-se com níveis de sedoanalgesia moderados (DREYFUS *et al.*, 2017). Estando essa condição relacionada ao aumento do tempo de hospitalização, prolongamento do uso da VM, aumento da morbimortalidade, manejo inadequado da dor, aumento do risco de infecções nosocomiais e ocorrência de síndrome de abstinência (SA).

Apesar de ser indiscutível a importância do uso de sedoanalgesia, seu uso prolongado, concomitante à interrupção abrupta de sua infusão, como já observado, pode ocasionar a SA. Ela ocorre, geralmente, nas primeiras 24 horas após interrupção de sua infusão, manifestando-se por sinais e sintomas desagradáveis em diversos sistemas do organismo. No sistema nervoso central, por irritabilidade, ansiedade, tremores, delírio, convulsões, alucinações e midríase; no

sistema nervoso simpático, por taquicardia, hipertensão, taquipneia, sudorese, febre e tosse; e, no sistema gastrointestinal, por intolerância alimentar com vômitos, diarreia e sucção descoordenada (TOBIAS, 2000; ISTA *et al.*, 2013). Os sinais e sintomas da SA são muito variáveis e podem ser afetados pela idade, condição médica e outros fatores, podendo ser facilmente confundidos com outras condições clínicas do paciente (ÁVILA-ALZATE *et al.*, 2020).

Embora haja um amplo consenso de que o SA requer atenção no tratamento de crianças em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), realizar seu diagnóstico e monitoramento ainda é um desafio (CONRAD *et al.*, 2020). Na literatura atual, já encontram-se instrumentos validados disponíveis para sua avaliação em crianças, os mais reconhecidos são: Finnegan Neonatal Abstinence Scoring Tool (FNAST) – utilizada para avaliação de crianças mais novas, com idade de zero a três meses (FINNEGAN *et al.*, 1975); a Sophia Observational Withdrawal Syndrome Scale (SOS) e a Withdrawal Assessment Tool, version 1 (WAT-1), ambas validadas e reconhecidas pela Sociedade Europeia de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica (ESPNIC) (FRANCK *et al.*, 2008; ISTA *et al.*, 2013). A escala de SOS e a WAT-1 são, no momento, as mais utilizadas e, não obstante, a SA segue sendo subdiagnosticada e subtratada, não existindo um consenso, na literatura, sobre o padrão ouro para seu diagnóstico e/ou avaliação.

Estima-se que aproximadamente um quinto das admissões na UTIP resultam em SA. Em um estudo, 50% dos pacientes admitidos em UTIP que receberam infusões contínuas de midazolam e fentanil por 48 horas desenvolveram sintomas de abstinência, esse número aumenta para 80% quando as infusões permanecem por mais de cinco dias (FERNÁNDEZ-CARRIÓN *et al.*, 2013).

Observa-se que a incidência da SA pode oscilar entre 7,5% a 100% em pacientes pediátricos, estando, esses fatores, associados à ausência de definições e medidas padronizadas no diagnóstico da SA, bem como, desmame inconsistente de opioides e/ou benzodiazepínicos entre outros, e a realização da pesquisa em diferentes populações. Igualmente, à inexistência de protocolos referentes à dosagem, administração e retirada da sedoanalgesia impossibilita a homogeneidade da incidência da SA nos pacientes críticos pediátricos (KUDCHADKAR; YASTER; PUNJABI, 2014; AMIGONI *et al.*, 2017).

Para além da dificuldade do reconhecimento e diagnóstico da SA ainda não existem consensos sobre seu tratamento e prevenção. Alguns artigos apontam a necessidade de que uma equipe treinada, protocolos de administração e retirada de sedoanalgesia estabelecidos e a avaliação criteriosa de cada paciente (BIRCHLEY, 2009; NICKELS; BEST; HOWARD, 2015; ÁVILA-ALZATE *et al.*, 2020).

Constata-se que a base do tratamento para a SA é o desmame gradual, sendo de extrema importância o reconhecimento dos sinais e sintomas de abstinência e a realização do manejo deles com terapias de resgate, em que as infusões contínuas de ação curta são substituídas por agentes sedativos e analgésico de ação longa, preferencialmente na apresentação entérica. Administrando os fármacos de ação curta apenas como terapia de resgate quando surgem sintomas agudos de abstinência.

Atualmente, as drogas mais empregadas no desmame de sedoanalgesia são a metadona e morfina enterais no grupo dos opiáceos, o lorazepam e o clorazepato no grupo dos benzodiazepínicos e os alfa-2-agonistas, como a clonidina e dexmedetomidina. Estudo que reconheceu o perfil de desmame ventilatório de uma UTIP, no Brasil, evidenciou que os medicamentos mais administrados foram lorazepam, metadona e clonidina, em 41,5% dos pacientes (HARRIS *et al.*, 2016; ARAÚJO *et al.*, 2019).

O desmame de opiáceos é o mais extensamente estudado em comparação com outros analgésicos e sedativos. A metadona é o opiáceo mais constantemente utilizado em crianças para o desmame devido ao seu mecanismo de ação e farmacocinética favorável (ANAND *et al.*, 2010; VET *et al.*, 2016), no entanto, sua dosagem e intervalo de administração ainda são inconsistentes, variando de 0,15 a 1,8 mg / kg / dia e o intervalo entre as doses variou de 6 a 12 horas (GUPTA *et al.*, 2012).

A literatura sobre redução gradual de benzodiazepínicos é escassa, da mesma forma, existem dados limitados sobre a redução dos agonistas do adrenoceptor alfa-2. Igualmente, as estratégias de prevenção da SA não têm se mostrado efetivas (LA ROSA; APONTE-PATEL, 2019). Isso posto, observa-se que a base do tratamento de SA é a redução gradual da analgesia e da sedação, embora as metodologias sejam amplamente heterogêneas, necessitando mais estudos sobre o tema.

Dessa forma, surge a necessidade e interesse em verificar-se, na literatura nacional e internacional, os estudos já existentes referentes a prevenção e tratamento da SA em UTIP. Diante dos pressupostos expostos acima e tendo em vista acrescentar informações e critérios estabelecidos ao âmbito clínico e científico, o presente estudo tem como objetivo verificar as estratégias para prevenção e tratamento da SA em crianças criticamente doentes.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 SEDOANALEGESIA EM PEDIATRIA

O aumento das tecnologias em saúde e o aprimoramento dos recursos humanos vêm proporcionando a redução da mortalidade de crianças criticamente doentes. Em função disso, os pacientes pediátricos são submetidos a procedimentos invasivos e não-invasivos, esses compõem parte das técnicas de diagnóstico e terapêutica das UTIPs. Frequentemente, esses procedimentos são dolorosos e desconfortáveis, ocasionando estresse físico e psicológico, havendo redução da qualidade de vida (RHONEY; MURRY, 2002; CARVALHO; IMAMURA, 2006; AMIGONI *et al.*, 2017).

Considerando-se essa ótica, se faz necessário o uso de sedação e analgesia para fornecer cuidado seguro e eficaz a pacientes pediátricos em estado crítico. Esses fármacos permitem minimizar a dor, ansiedade e agitação. Também, auxiliam como felicitadores no atendimento em saúde prestado nas UTIPs, incluindo a sincronização com VM, permitindo que procedimentos invasivos sejam realizados à beira do leito com segurança, além de evitarem a remoção acidental de equipamentos médicos (ANAND *et al.*, 2010; VET *et al.*, 2016).

Os sedativos por sua vez, reduzem o estado de consciência, diminuindo a ansiedade e agitação, enquanto a analgesia visa reduzir e eliminar a dor causada por técnicas invasivas ou pela própria doença. Muitos analgésicos detêm alguma ação sedativa, porém, poucos sedativos têm propriedades analgésicas, por isso na maioria das vezes esses são usados concomitantemente (McCOY *et al.*, 2016).

Os fármacos mais utilizados em sedação e analgesia foram divididos em oito grupos, apresentados no quadro a seguir:

Quadro 1 – Relação dos fármacos mais utilizados em sedação e analgesia

<b>Classes medicamentosas</b>	<b>Medicamentos</b>
Analgésicos não opiáceos	Dipirona, paracetamol e ibuprofeno
Opioides	Morfina, fentanil e derivados
Benzodiazepínicos	Midazolam, Diazepam, lorazepam (via parenteral não disponível no Brasil)
Barbitúricos	Tiopental sódico
Fenólicos	Propofol
Neurolépticos	Haloperidol
Sedativos dissociativos	Cetamina
Agonistas adrenérgicos alfa-2	Clonidina e dexmedetomidina

Fonte: Adaptação de Bruno, Piva e Birck, 2013.

*Analgésicos não opiáceos*

Esse grupo de medicamentos são, normalmente, indicados para o controle da dor leve a moderada, sem embargo, podem ter efeito mais satisfatório que os opioides em se tratando de dor relacionada a processos inflamatórios, havendo vantagem em sua escolha devido a não causarem depressão respiratória, não induzem a tolerância e dependência física (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014; SANTON *et al.*, 2016).

### *Opioides*

São considerados todos os fármacos que têm ação *morphine-like* em receptores opioide endógenos. É costumeiro subdividir opioides em duas categorias gerais: opioides fracos (codeína, tramadol) e opioides fortes (morfina, metadona, fentanil, oxicodona) (BRASIL, 2001).

Os fármacos desse grupo possuem efeitos neurológicos como sedação e sonolência, mas também podem causar agitação, euforia, tremores e crises convulsivas, todavia, não causam amnésia. A ação nos receptores opioides determina o mecanismo de ação, as propriedades clínicas e os efeitos colaterais. Além dos efeitos colaterais já citados, os opioides podem levar à depressão respiratória, geralmente causada pela diminuição da resposta central à hipercapnia e hipóxia por mudanças no padrão ventilatório (MIYAKE; REIS; GRISI, 1998; BENSEÑOR; CICARELLI, 2003). O fentanil e a morfina são os opioides mais utilizados na prática clínica (RAMALHO *et al.*, 2017).

### *Benzodiazepínicos*

Os benzodiazepínicos são as drogas de primeira escolha na sedação contínua de pacientes pediátricos graves, haja vista sua ação sedativa propriamente dita, amnésica, anticonvulsivante e relaxante muscular, ademais, produzem poucos efeitos hemodinâmicos. Entretanto, esse grupo não tem efeito analgésico, devendo ser associado a outros agentes, como opioides, se forem usados em procedimentos dolorosos. Sua infusão prolongada pode induzir à tolerância, necessitando o aumento progressivo da dose, até atingir o mesmo efeito sedativo. As duas principais drogas do grupo usadas para sedação em procedimentos são o diazepam e o midazolam (VET *et al.*, 2016; RAMALHO *et al.*, 2017).

### *Barbitúricos*

O uso de barbitúricos em unidade de tratamento intensivo está restrito quando há necessidade de proteção cerebral, como no pós-operatório de neurocirurgias e no tratamento de síndromes convulsivas. O tiopental pertencente a esse grupo habitualmente é utilizado para a



indução anestésica, contudo, não apresenta propriedades analgésicas. Sua indução é suave e rápida e o despertar de uma dose moderada também é rápido. No entanto, seu metabolismo é lento e o efeito sedativo pode persistir durante 24 horas. Além do mais, esse grupo é contraindicado em pacientes que apresentem instabilidade hemodinâmica, por seus efeitos depressores do miocárdio (LAGO *et al.*, 2003; MARTIN *et al.*, 2011).

### *Fenólicos*

O propofol está inserido no grupo de fármacos denominado fólicos, este é um agente sedativo hipnótico com propriedades anestésicas de ação rápida e curta. A administração é exclusivamente venosa e está associada à dor durante a infusão. Seus principais efeitos adversos estão relacionados ao sistema circulatório, sendo a hipotensão o mais significativo. O uso do propofol é seguro e eficaz quando feito com monitoramento adequado (CHIDAMBARAN; COSTANDI; D'MELLO, 2016).

### *Neurolépticos*

São fármacos considerados adjuvantes no controle da dor, pois sua finalidade principal não é o manejo da dor, e sim melhorar o rendimento dos medicamentos analgésicos. Os neurolépticos mais utilizados em UTIP são o clorpromazina, haloperidol e prometazina, são prescritos, correntemente, associados a opioides para o tratamento da dor aguda. Apresentam propriedades antiemética e sedativa, modificam a percepção da dor e controlam os transtornos psicóticos. É indicado seu uso concomitante a anti-histamínicos para prevenção de distonias (OKADA; TEIXEIRA; MIYAGI, 2011).

### *Sedativos dissociativos*

A cetamina é um agente anestésico dissociativo, atua no receptor do N-metil-D-aspartato-glutamato, desconecta os sistemas límbico e talamocortical, que dissocia o sistema nervoso central de estímulos externos. Esse fármaco permite analgesia potente, sedação e amnésia.

É utilizada em procedimentos de curta duração, além de ser uma droga que possui diversas vias de administração: intravenosa, intramuscular, intranasal e oral. A cetamina tem como efeitos colaterais o laringoespasma e apneia transitória, hipersalivação, vômitos e agitação na recuperação, ocasionando, ainda, aumento da pressão arterial, frequência cardíaca e débito cardíaco, devido a inibição da recaptção de catecolaminas. Apesar dos efeitos, a cetamina é uma droga amplamente utilizada em UTIPs.

### *Bloqueadores neuromusculares*

Em certas situações, além de fármacos sedativos e analgésicos, faz-se crucial o uso de bloqueadores neuromusculares (BNM). Eles se dividem em bloqueadores despolarizantes e não despolarizantes. Os mais empregados são o pancurônio, rocurônio, vecurônio e cisatracúrio (MENCÍA; LÓPEZ-HERCE; FREDDI, 2007; SAKATA, 2010; LIU *et al.*, 2017).

Os relaxantes musculares também são úteis em alguns pacientes nos quais a sedoanalgesia não é suficiente para permitir a adaptação à VM. Eles aumentam a complacência do sistema respiratório, diminuindo a pressão necessária para ventilar e reduzir o consumo de oxigênio. Tem-se sugerido que seu uso precoce em pacientes ventilados com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) pode evitar a progressão da inflamação e da lesão pulmonar induzida pela VM (MENCÍA; LÓPEZ-HERCE; FREDDI, 2007; SAKATA, 2010; LIU *et al.*, 2017).

Todos os pacientes com relaxantes musculares devem estar previamente sedados para evitar a ansiedade da imobilização involuntária no paciente consciente. Os BNM devem ser administrados com a menor dose efetiva e pelo menor tempo possível. Seu maior risco é o bloqueio neuromuscular residual e o acúmulo devido à administração prolongada, que pode levar à debilidade muscular e neuromiopia, sendo mais frequente quando associada ao uso de corticosteroides em pacientes com sepse, insuficiência renal ou hepática (MENCÍA; LÓPEZ-HERCE; FREDDI, 2007; SAKATA, 2010; LIU *et al.*, 2017).

### *Agonistas adrenérgicos alfa-2*

A clonidina e dexmedetomidina são utilizados como alternativas para substituir os benzodiazepínicos, ambas possuem efeito sedativo e analgésico por atuação nos receptores alfa-2A.

A clonidina vem sendo utilizada como medicação pré-cirúrgica, no bloqueio periférico, como analgésico em perfusão intratecal e para o controle da tolerância e da SA de outros sedativos. Esse medicamento pode ser utilizado em sedações longas e curtas, contando com sua apresentação em solução para administração por via oral.

A dexmedetomidina administrada em infusão intravenosa tem efeitos sedativos e analgésicos, diminuindo a necessidade de opiáceos. Pode ser de grande utilidade no pós-operatório imediato, facilitando a extubação precoce. É um receptor alfa-2-agonista que age centralmente, com afinidade por um receptor que é oito vezes maior que a clonidina. Embora saiba-se que dexmedetomidina tem efeito sedativo, aparentemente tem efeitos analgésicos

adequados, levando a uma menor utilização dos opioides. A dexmedetomidina promove a diminuição da atividade motora e a estabilidade mental. Utilizada na redução da incidência de delírio e a duração da VM. Os efeitos colaterais são hipertensão e bradicardia com dose inicial por estímulo de receptores alfa-2B. Com a permanência da infusão, ocorrem hipotensão e bradicardia (MENCÍA; LÓPEZ-HERCE; FREDDI, 2007; SAKATA, 2010; LIU *et al.*, 2017; GARCIA; CEZAR; ALENCAR, 2018).

São poucas as recomendações sobre o uso de sedoanalgesia no tratamento dos pacientes críticos pediátricos, porém, os sedativos e analgésicos são indispensáveis no tratamento de crianças criticamente enfermas, sendo os opioides e benzodiazepínicos os mais utilizados; dentre eles, o fentanil e o midazolam, respectivamente, uma vez que proporcionam analgesia e sedação adequada, podendo ser utilizados em infusão contínua, com rápido pico de ação (BIRCHLEY, 2009; KUDCHADKAR; YASTER; PUNJABI, 2014; AMIGONI *et al.*, 2017; DREYFUS *et al.*, 2017).

Contudo, o uso prolongado, excessivo e incorreto dessas substâncias pode ocasionar vários efeitos indesejados, como: instabilidade hemodinâmica com consequente aumento de uso de inotrópicos e vasopressores, uso prolongado de VM, aumentando o risco de lesões em traqueia e laringe, aumento das infecções hospitalares, piora das taxas de morbimortalidade, tempo aumentado de internação na UTIP e aumento de custos hospitalares (PAYEN *et al.*, 2007; HARRIS *et al.*, 2016).

Outrossim, no processo de administração e retirada dessas medicações, pode-se observar a tolerância, dependência e a abstinência. A tolerância é a redução do efeito das drogas após determinado período sendo utilizadas, necessitando o aumento das doses do fármaco para obter o mesmo efeito. Na tolerância, os níveis plasmáticos do medicamento permanecem os mesmos, mas com um menor efeito sedativo ou analgésico. Portanto, pacientes que desenvolvem tolerância possuem um risco aumentado para apresentar sinais de abstinência após interrupção da medicação (LAGO *et al.*, 2003).

A abstinência é o aparecimento de sintomas e sinais físicos, tais quais: taquicardia, sudorese, agitação, tremores, febre, em resposta à suspensão ou à redução abrupta da droga. A abstinência está relacionada, sobretudo, ao uso prolongado e a doses altas cumulativas de sedoanalgésicos (LAGO *et al.*, 2003). E a dependência física é conceituada como o estado de adaptação do organismo em que o paciente pode apresentar alterações físicas que são provocadas pela interrupção abrupta da infusão de sedoanalgesia. Nesse seguimento, a dependência psíquica é o estado de bem-estar e satisfação motivado pela administração de substâncias que induzem o paciente a querer repetir seu consumo para evitar o aparecimento da

abstinência. Ao interromper a infusão de sedoanalgesia de forma brusca, esses pacientes podem apresentar SA (ISTA *et al.*, 2013; GALINKIN; KOHL, 2014).

## 2.2 SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA (SA)

A SA foi definida como o conjunto de sinais e sintomas de natureza física, desagradáveis, que ocorrem após a redução ou interrupção da infusão dos medicamentos sedo-analésicos, apresentando melhora quando há retorno da sua administração ou o uso de outras drogas apropriadas. É reconhecida desde a década de 1990 (BIRCHLEY, 2009), quando foi observado que recém-nascidos apresentavam SA secundária à dependência materna de drogas, sendo, posteriormente, definida como SA neonatal.

Em 1989, a SA relacionada à retirada de benzodiazepínicos foi identificada pela primeira vez em crianças que necessitaram de sedação prolongada com midazolam para tolerar VM (SURY *et al.*, 1989). Em 1990, a dependência de opioides foi reconhecida pela primeira vez em recém-nascidos não expostos anteriormente que necessitavam de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (ARNOLD *et al.*, 1990). Esses dois estudos levaram a outros adicionais, que definiram a retirada de opiáceos e benzodiazepínicos como consequência da sedação para VM e outras terapias em UTIP ao longo da década de 1990 e início dos anos 2000 (TOBIAS, 2000).

Sabe-se que SA ocorre, geralmente, nas primeiras 24 horas após interrupção de sua infusão dos sedo-analésicos, manifestando-se por sinais e sintomas desagradáveis em diversos sistemas do organismo. No sistema nervoso central, por irritabilidade, ansiedade, tremores, delírio, convulsões, alucinações e midríase; no sistema nervoso simpático, por taquicardia, hipertensão, taquipneia, sudorese, febre e tosse; e, no sistema gastrointestinal, por intolerância alimentar com vômitos, diarreia e sucção descoordenada (TOBIAS, 2000; ISTA *et al.*, 2013).

Os principais fatores de risco relacionados ao aparecimento da SA são: uso de sedativos e analésicos; duração e interrupção abrupta da sedoanalgesia, características clínicas dos pacientes e fatores relacionados ao serviço de saúde (FRANCK *et al.*, 2012; BEST; BOULLATA; CURLEYBEST, 2015). Também, o tipo dos medicamentos utilizados no tratamento, pois tem-se um risco maior de desenvolver SA quando administrado opioides de meia-vida curta. Da mesma forma, o uso cumulativo de doses de hipnóticos e opioides; infusões contínuas de sedoanalgesia por um período superior a 3-5 dias; uso simultâneo relaxantes musculares; e interrupção repentina da sedoanalgesia (BEST; BOULLATA; CURLEYBEST, 2015).

As características dos pacientes influenciam: crianças, quanto mais jovens, maior a vulnerabilidade para desenvolver SA. No entanto, os sintomas são mais pronunciados em bebês a termo que em bebês prematuros. Da mesma forma, condições neurológicas, como lesão cerebral e isquemia e a presença de declínio cognitivo e funcional estão associados a um risco aumentado de SA (BEST; BOULLATA; CURLEYBEST, 2015; ÁVILA-ALZATE *et al.*, 2020).

Nesse sentido, há, ainda, fatores relacionados aos serviços de saúde, quais sejam: ausência de protocolos de sedação e retirada; falta de trabalho em equipe multiprofissional; ausência de experiência e formação, podem ser fatores contribuintes para o aumento da incidência de SA.

Existem diversos fatores que dificultam o diagnóstico da SA. Em relação aos sinais e sintomas, eles variam, dependendo do medicamento e idade do paciente. É importante observar que a abstinência de opioides origina distúrbios de movimento mais superficiais e distúrbios gastrointestinais, em oposição à retirada de benzodiazepínicos (DA SILVA *et al.*, 2016).

Faz-se destacar que, apesar de alguns sinais e sintomas estarem descritos na literatura para identificar a SA, ainda há grande dificuldade, posto à subjetividade em seu diagnóstico, considerando que esse é realizado, muitas vezes, de forma empírica, existindo poucas evidências da eficácia de estratégias preventivas e terapêuticas. Existem fatores que confundem a avaliação da SA, alguns deles são: múltiplas patologias concomitantes, exposição a diversos medicamentos, falência de órgãos, interações medicamentosas e delirium (DUCEPPE *et al.*, 2019).

### **2.2.1 Incidência de Síndrome de Abstinência**

A SA é uma questão importante na Terapia Intensiva Pediátrica, todavia, definir sua incidência ainda é um desafio (BIRCHLEY, 2009). Estima-se que aproximadamente um quinto das admissões na UTIP resultam em SA.

Atualmente, a SA é um dos principais motivos das reações adversas do uso da terapia com benzodiazepínicos e opioides. Na comparação entre diversos estudos, destacou-se uma incidência de 34-70% (FRANCK *et al.*, 2008; BIRCHLEY, 2009; FERNÁNDEZ-CARRIÓN *et al.*, 2013; AMIGONI *et al.*, 2017).

Um destes estudos evidenciou que 50% dos pacientes internados em UTIP que receberam infusões contínuas de midazolam e fentanil por 48 horas desenvolveram sintomas de abstinência; isso aumentou para 80% quando as infusões continuaram por mais de cinco dias

(FERNÁNDEZ-CARRIÓN *et al.*, 2013). Em uma pesquisa observacional multicêntrica, a SA foi reconhecida em 64% dos pacientes de UTIP que receberam sedação e analgesia por pelo menos cinco dias (AMIGONI *et al.*, 2017). No que tange às crianças que fizeram uso de opiáceos por mais de cinco dias, descobriu-se que 45% delas desenvolveram sinais e sintomas de abstinência (FISHER *et al.*, 2013).

Nas UTIP italianas, a incidência de SA chegou a 64,6%. Uma pesquisa avaliou 113 crianças que fizeram uso de VM por mais de cinco dias utilizando a escala WAT-1. Pacientes que receberam morfina como analgesia tinham 83% menos probabilidade de desenvolver SA do que aqueles que receberam fentanil (AMIGONI *et al.*, 2017).

Em pesquisa bibliográfica realizada em bases de dados, sobre os fatores de risco e sintomatologia da SA após suspensão do uso de opioides e benzodiazepínicos, identificaram que a incidência de abstinência variou de 7,5% a 100% em pacientes pediátricos. Essa discrepância nos achados pode estar associada à ausência de definições e medidas padronizadas do diagnóstico de SA, bem como, desmame inconsistente de opioides e/ou benzodiazepínicos (DUCEPPE *et al.*, 2019).

Quanto ao uso de ferramentas diferentes para a identificação da SA na retirada mista constataram-se distinções em sua incidência, variando de 7,5% a 100% nos pacientes pediátricos incluídos em 19 estudos prospectivos. Sendo que, no estudo prospectivo em que foi utilizada a escala WAT-1, obteve-se uma variação da SA de 37% a 77%, e os estudos utilizando a escala SOS encontraram uma variação de 18% a 100%.

Outros achados, utilizando a escala SOS para verificar a SA, observaram uma incidência de 22,6%, resultando em um desfecho desfavorável, aumentando o tempo de VM, necessidade de maior permanência em UTIP, maior tempo de uso contínuo dos sedativos e analgésicos (DA SILVA *et al.*, 2016).

Fora os benzodiazepínicos e opioides, a dexmedetomidina vem sendo amplamente utilizada em UTIP. Pesquisas averiguaram, após seu uso, uma incidência de SA de 35%, desses, 38% ocorreram em pacientes que fizeram uso apenas de dexmedetomidina, enquanto o restante ocorreu em pacientes que fizeram uso de outras drogas simultâneas, esse estudo também utilizou a escala WAT-1 para a identificação de SA (HAENECOUR *et al.*, 2017).

A avaliação da SA é muito complexa, uma vez que os sintomas que o caracterizam podem coincidir com fatores ambientais, sedação insuficiente, disfunção respiratória ou aqueles causados pelo mau manejo da dor, entre outros. É por isso que o diagnóstico da SA é considerado, muitas vezes, por exclusão de outros diagnósticos (HARRIS *et al.*, 2016).

A SA manifesta-se de forma diferente de um paciente para outro e pode variar conforme

alguns determinantes: como idade, estado cognitivo e condições médicas associadas. Desse modo, é preciso o uso de escalas que quantifiquem e que possam estabelecer condutas no tratamento e prevenção da SA, porque apesar da dificuldade em determinar a verdadeira incidência de SA, os pacientes pediátricos em cuidados intensivos estão claramente em alto risco e necessitam intervenções seguras para sua prevenção e tratamento (HÜNSELER *et al.*, 2014).

### 2.3 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA (SA)

É de suma importância que haja maior preocupação com SA, posto que tem consequências ruins, incluindo maior morbidade e mortalidade nos pacientes pediátricos. Estudos ressaltam a importância de haver o uso de protocolos e estratégias para redução de SA, sendo recomendado que o paciente mantenha-se calmo e responsivo aos estímulos, permitindo uma sedação e analgesia de leve a moderada, utilizando escalas para avaliação da dor e reconhecimento da SA (MOTTA *et al.*, 2016).

Na atualidade, estão disponíveis, na literatura, cinco escalas para avaliação de SA em pediatria e neonatologia. São elas:

#### 2.3.1 Escala de Finnegan

Essa ferramenta é conhecida por avaliar a SA em paciente neonatos, foi elaborada em 1975, por Finnegan (NASS) (FINNEGAN, 1990). Seu uso está mais relacionado à avaliação de SA em recém-nascidos expostos a opioide na fase intrauterina. Sua versão adaptada busca avaliar a ocorrência de SA em crianças de até dois anos, sendo seu uso indicado em lactentes de três meses a dois anos de idade. A escala deve ser aplicada nas primeiras 72 horas após a retirada das drogas, e reavaliada a cada 6 horas, com um escore maior ou igual a oito, configura-se como SA (FINNEGAN *et al.*, 1975; BICUDO *et al.*, 1999).

#### 2.3.2 Sedation Withdrawal Score (SWS)

A escala Sedation Withdrawal Score (SWS) foi desenvolvida em 2004, por Cunliffe e McArthur e Dolley, é composta por 12 sintomas de abstinência. Cada sintoma é pontuado em uma escala de três pontos, variando de ausente (0), leve (1) a grave (2), a pontuação máxima é correspondente a 24. O objetivo dessa escala é fornecer instruções para a redução dos sedativos,

com base no ponto de corte. Os autores consideram o SWS clinicamente sensível em detectar a abstinência em uma criança de qualquer idade com sinais de SA. Entretanto, vários estudos apontam sua falta de especificidade (CUNLIFFE; MCARTHUR; DOOLEY, 2004; ISTA *et al.*, 2007).

Tais dificuldades foram demonstradas por estudo realizado para avaliar os processos cognitivos de enfermeiras no momento da avaliação de crianças usando SWS. Apurou-se que a escala não padroniza a avaliação da retirada de sedativos em razão da complexidade do contexto em que as avaliações ocorrem e às dificuldades de determinar a causa de comportamentos equivocados nas crianças em recuperação de doença grave (CRASKE *et al.*, 2017).

### **2.3.3 Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Score (OBWS)**

O Opioid And Benzodiazepine Withdrawal Score (OBWS) é uma lista de verificação de 21 sinais e sintomas da retirada de opioides e benzodiazepínicos, seu escore varia de 0 a 16 para determinar a gravidade da SA em crianças criticamente enfermas (ISTA *et al.*, 2007; FRANCK *et al.*, 2008).

Pesquisa realizada para avaliar a SA em lactentes e crianças gravemente doentes após terapia prolongada com opioides e benzodiazepínicos constatou que mesmo com a utilização da escala OBWS as crianças apresentavam sintomas de abstinência. Notou-se que a validade preditiva e a utilização da escala foram adequadas para uso clínico, mas foram identificadas áreas para melhoria nessa ferramenta (FRANCK *et al.*, 2008).

As únicas escalas que, hoje, são consideradas suficientemente validadas para avaliar a abstinência de opioides e benzodiazepínicos na população pediátrica são a “Withdrawal Assessment Tool - version 1” (WAT-1), preparada a partir da OBWS e a “Sophia Observation Withdrawal Symptoms-scale” (SOS). Foram desenvolvidas em 2008 e 2009, respectivamente, sendo que a SOS foi validada em 2013. Apesar do trabalho de validação dessas escalas, os autores consideram aconselhável estender seus estudos para reforçar sua robustez (FRANCK *et al.*, 2012; ISTA *et al.*, 2013).

Nos últimos anos, desenvolveram-se outros instrumentos para avaliar especificamente a SA a opioides e benzodiazepínicos na população pediátrica. Em 2004, foram projetadas as escalas “Sedation Withdrawal Score” (SWS) e OBWS, contudo, ambas não foram suficientemente validadas e deram lugar a outras mais recentes (BICUDO *et al.*, 1999).



### **2.3.4 Escala Withdrawal Assesment Tool - Versão 1 (WAT-1)**

A ferramenta WAT-1 foi criada por Franck e colaboradores em 2008, sendo utilizada nos EUA e Reino Unido por vários hospitais, validada em 2011 e traduzida para o português apenas em 2013 (FRANCK *et al.*, 2008). É uma escala proposta para crianças mais velhas, em que 11 sintomas são incluídos, com uma pontuação máxima de 12, sendo que uma pontuação de 3 ou mais é diagnóstica de SA, com uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 88% em crianças internadas em UTIP (FERNÁNDEZ-CARRIÓN *et al.*, 2013).

Os pacientes pediátricos criticamente doentes que recebem analgesia e sedação prolongada estão sujeitos à SA por opioides e benzodiazepínicos, quando estes são interrompidos de forma abrupta ou muito rapidamente (FRANCK *et al.*, 2012). Neste estudo, foram investigados pacientes pediátricos, em VM, com insuficiência respiratória aguda, que foram expostos a cinco ou mais dias de opioides e benzodiazepínicos. Os sujeitos investigados foram avaliados em onze itens, totalizando doze pontos quanto aos sintomas de abstinência, utilizando a escala WAT-1. A ferramenta consiste em uma revisão de prontuário do paciente durante as últimas doze horas, a observação direta do paciente por dois minutos, avaliação do paciente, usando um estímulo progressivo realizado rotineiramente para avaliar o nível de consciência e avaliação da recuperação pós-estímulo. A ferramenta foi projetada para ser incorporada nas avaliações dos turnos normais de cuidado, demonstrando um bom desempenho quando usada para avaliar os sintomas de abstinência em crianças internadas em UTIP (FRANCK *et al.*, 2012).

Observou-se que essa escala trouxe uma melhoria significativa na avaliação dos sintomas de abstinência comparada a outras pré-existentes, porque exigiu avaliação apenas duas vezes por dia, em comparação com as anteriores, de seis a doze vezes por dia, aumentando a probabilidade de uso na prática clínica (FRANCK *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2013).

### **2.3.5 Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale (SOS)**

Em 2009, na Holanda, foi construída a ferramenta SOS Ista e colegas, sendo validada em 2013 (ISTA *et al.*, 2009).

Na construção da SOS, o autor utilizou uma lista inicial de vinte e quatro sintomas de abstinência a opioides e benzodiazepínicos, observado repetidamente pacientes com idade de zero a dezesseis anos. Posteriormente, um grupo de especialistas julgou a relevância clínica de cada sintoma de abstinência, em uma escala de quatro pontos, variando de definitivamente sim

para definitivamente não, denominada Escalonamento Multidimensional (MDS). O objetivo desta técnica é detectar dimensões significativas de semelhança e diferenças entre sintomas de abstinência. Com base nos resultados do MDS e opiniões dos peritos, quinze sintomas foram incluídos no instrumento final da SOS (ISTA *et al.*, 2009).

A escala é composta por 15 itens que mostram sinais e sintomas durante a abstinência aos opioides, benzodiazepínicos ou às duas substâncias. Destes, nove são sinais e sintomas relacionados às afecções do Sistema Nervoso Central, duas às alterações gastrointestinais e quatro alterações do Sistema Nervoso Autônomo. A SOS é uma escala com uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 95% para um ponto de corte igual ou superior a 4, usada em crianças criticamente enfermas internadas em UTIP (ISTA *et al.*, 2013).

Os sintomas são: taquicardia, taquipneia, hipertermia, sudorese, agitação, ansiedade, tremores, distúrbio motor, tônus muscular, choro inconsolável, caretas, insônia, alucinações, vômitos e diarreia. O ponto de corte é de  $>4$  para abstinência, o que reflete uma alta probabilidade de SA. Ela ainda é autoexplicativa e não requer treinamento prévio para sua utilização.

A ferramenta de avaliação deve ser útil, confiável e válida, indispensável para o monitoramento da retirada dos benzodiazepínicos e opioides. A validação da SOS ocorreu em 2013, na Holanda, ficando comprovada a sua eficácia (ISTA *et al.*, 2013).

As ferramentas WAT-1 e SOS fornecem uma maior compreensão científica sobre a SA, influenciando nas decisões tomadas pela equipe assistencial nos países que as utilizam no intensivismo pediátrico.

O autor da ferramenta SOS afirma que sua escala é mais detalhada que a WAT-1 para avaliar sinais e sintomas de retirada de benzodiazepínicos e opioides, pois incorpora opiniões de profissionais de saúde, tornando-a clinicamente relevante (ISTA *et al.*, 2013).

Os autores da WAT-1 relatam que sua ferramenta se demonstra mais eficiente na detecção de sintomas de opioides do que na retirada de benzodiazepínicos (FRANCK *et al.*, 2008). Sintomas como choro inconsolável, ansiedade e alucinações são apenas observados na retirada de benzodiazepínicos, estando os mesmos ausentes na avaliação da WAT-1 e presentes na escala SOS.

Ambas as escalas podem ser facilmente integradas na rotina diária hospitalar, buscando padronizar o atendimento, ressaltando a vantagem prática da escala SOS, posto que exige apenas dois minutos para sua aplicação, em contraste à WAT-1, que necessita aproximadamente sete minutos para observação.

Em 2017, Ista e colaboradores publicaram um novo estudo e a escala sofreu um

acréscimo de dois itens na avaliação do paciente, possibilitando, dessa maneira, uma ampliação no diagnóstico, haja vista que, além de constatar a SA, também identifica o delírium pediátrico (distúrbio neuropsiquiátrico) em estágio precoce na criança criticamente doente. Neste estudo, ficou comprovada a eficácia da escala SOS para avaliar tanto abstinência quanto o delírium em pediatria (ISTA *et al.*, 2017).

Entretantes, investigações ainda demonstraram grande heterogeneidade referente à incidência da SA, podendo, esse fator, estar associado à utilização de instrumentos diferentes e não validados, avaliação de populações diferentes, ampla variedade de medicamentos sedoanalgésicos utilizados. Igualmente à inexistência de protocolos referentes à dosagem, administração e retirada da sedoanalgesia (KUDCHADKAR; YASTER; PUNJABI, 2014; AMIGONI *et al.*, 2017).

#### 2.4 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

Para além da dificuldade do reconhecimento e diagnóstico da SA, não existem consensos sobre seu tratamento e prevenção, alguns artigos apontam a necessidade de que uma equipe treinada, protocolos de administração e retirada de sedoanalgesia estabelecidos e a avaliação criteriosa de cada paciente. (BIRCHLEY, 2009; NICKELS; BEST; HOWARD, 2015; ÁVILA-ALZATE *et al.*, 2020).

A base do tratamento para a SA é o desmame gradual, sendo de extrema importância o reconhecimento dos sinais e sintomas de abstinência e a realização do manejo deles com terapias de resgate, na qual, as infusões contínuas de ação curta são substituídas por agentes sedativos e analgésico de ação longa, preferencialmente na apresentação entérica. Administrando os fármacos de ação curta como terapia de resgate quando surgem sintomas agudos de abstinência (LA ROSA; APONTE-PATEL, 2019).

Estratificar o paciente quanto ao risco de abstinência, utilizando como referência o tempo de utilização de opioides e benzodiazepínicos, até o início do desmame destes fármacos, tem sido uma estratégia adotada para evidenciar a necessidade do uso de fármacos para o tratamento da SA (VIPOND *et al.*, 2018). Os pacientes que usaram sedoanalgesia por menos de cinco dias são considerados de baixo risco; os que usaram por cinco a sete dias são considerados de risco moderado; os que usaram entre oito e 30 dias são considerados de alto risco, e os que usaram por mais de 30 dias são considerados de muito alto risco (AMIRNOVIN *et al.*, 2018; SANCHEZ PINTO *et al.*, 2018).

As drogas mais empregadas no desmame de sedoanalgesia são a metadona e morfina

enterais no grupo dos opiáceos, o lorazepam e o clorazepato no grupo dos benzodiazepínicos e os alfa-2-agonistas, como a clonidina e dexmedetomidina. Há uma análise que reconheceu o perfil de desmame ventilatório de uma UTIP, no Brasil, os medicamentos mais administrados foram lorazepam, metadona e clonidina em 41,5% dos pacientes (HARRIS *et al.*, 2016; ARAÚJO *et al.*, 2019).

Sugere-se ao paciente que tiver condições de receber fármacos por via enteral, se faça a conversão do uso de morfina ou fentanil intravenosos para metadona via oral/sonda e de midazolam intravenoso para lorazepam ou diazepam via oral/sonda (DERVAN *et al.*, 2017; FENN; PLAKE, 2017).

O desmame de opiáceos é o mais extensamente estudado em comparação com outros analgésicos e sedativos. A metadona é o opiáceo majormente utilizado em crianças para o desmame em função de seu mecanismo de ação e farmacocinética favorável (VET *et al.*, 2016; ANAND *et al.*, 2010), não obstante, sua dosagem e intervalo de administração ainda são inconsistentes, variando de 0,15 a 1,8 mg/kg/dia e o intervalo entre as doses variou de 6 a 12 horas (GUPTA, *et al.*, 2012).

Já a literatura sobre redução gradual de benzodiazepínicos é escassa, da mesma forma, existem dados limitados sobre a redução dos agonistas do adrenoreceptor alfa-2. Enfatiza-se que as estratégias de prevenção da SA não têm se mostrado efetivas (LA ROSA; APONTE-PATEL, 2019). A base do tratamento de SA é a redução gradual da analgesia e da sedação, embora as metodologias sejam amplamente heterogêneas, necessitando mais estudos sobre o tema.

Para controle e manejo da dor, sugeriu-se o uso de medidas não farmacológicas, as quais permitem conforto e tranquilidade ao paciente, adotando medidas como uso de coxins para melhor posicionamento do paciente no leito, redução de luzes e ruídos do ambiente – estratégias simples e de baixo custo, porém, com enorme potencial no controle e redução da dor e, conseqüentemente, da SA, através da redução de uso de analgésicos e sedativos (KEOGH; LONG; HORN, 2015; MOTTA *et al.*, 2016).

Em pesquisa realizada, Kongkiattikul *et al.* (2019), através da implementação e melhoria na qualidade das rotinas e padronizações no manejo da dor, agitação, ansiedade e a abstinência de uma UTIP, apresentou resultados positivos frente à redução do uso de midazolam e morfina sem aumentar as taxas de dor severa, todavia, sem redução significativa na incidência de SA desses pacientes.

O uso de medicamentos para redução e controle da SA é uma prática comum nas UTIP. O medicamento mais utilizado é a metadona – auxilia na prevenção da ocorrência de abstinência

pós-uso de opioides. Não existem dosagens estabelecidas para seu uso, levando a diferentes tipos de dosagem. Não há um consenso, a metadona em baixas doses é indicada para a prevenção e redução de SA, havendo poucas evidências sobre seu manejo, quando utilizados outros fármacos, que não opiáceos (BICHAFF *et al.*, 2018).

Apesar da clonidina estar sendo utilizada para prevenção de SA após uso de opioides em razão de sua ação agonista alfa-2, não se conseguiu observar benefícios na redução da SA (HAENECOUR *et al.*, 2017). Nesse tocante, pesquisas realizadas por Hünseler *et al.* (2014) apontaram que o uso de clonidina reduziu significativamente os sinais e sintomas de SA comparada ao grupo que placebo, retratou uma menor necessidade do uso de midazolam e fentanil.

Além disso, protocolos sobre o uso de opioides e benzodiazepínicos são ferramentas importantes para a padronização da prática clínica, fornecendo estratégias para identificar sinais e sintomas de tolerância, dependência e abstinência, permitindo uma conduta imediata para minimizar os riscos fisiológicos e impactos da administração de sedoanalgesia em doses adequadas e administra-los com segurança (NEUNHOEFFER *et al.*, 2015; MOTTA *et al.*, 2016).

### 3 JUSTIFICATIVA

A Síndrome de Abstinência é uma temática que vem sendo cada vez mais abordada no paciente crítico, no entanto, a maior parte dos estudos são voltados para o público adulto e neonatal, estando a população pediátrica desassistida, levando em considerações as diferenças clínicas, de desenvolvimento e dosagens de medicamentos entre os grupos, se faz necessário a ampliação do conhecimento na área.

Reconhecer a SA ainda é um desafio, visto que suas manifestações clínicas podem confundir-se com sinais e sintomas de outras doenças. Por isso, é importante identificar qual o regime terapêutico está mais relacionado com a ocorrência de SA e adotar medidas, como utilização de escalas, para avaliar adequadamente o escore de abstinência e elaborar estratégias e protocolos de prevenção e minimização dos seus efeitos, pois já são reconhecidos os impactos negativos que a SA causa, como aumento do período de VM, risco de infecção, maior período de hospitalização, maiores custos hospitalares.

Sabendo da importância do uso de sedoanalgesia na terapêutica de crianças criticamente doentes e da ampla variedade de incidência apresentada na literatura de SA, esse estudo quer conhecer quais as estratégias para prevenção e tratamento da SA em pacientes pediátricos.

#### **4 OBJETIVO**

Conhecer as estratégias para prevenção e tratamento da síndrome de abstinência em crianças criticamente doentes.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 DELINEAMENTO

Revisão sistemática.

### 5.2 AMOSTRA

As bases de dados eletrônicas definidas para efetuar a recuperação de publicações originais de interesse foram: Medical Literature Library of Medicine (MedLine), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe (Lilacs), Scientific Electronic Library (SciELO) e Cochrane Library.

O protocolo da revisão sistemática foi catalogado no Registro Prospectivo Internacional da Base de Dados de Análises Sistemáticas (PROSPERO) sob o número CRD (CRD42021274670).

#### 5.2.1 Estratégia de Busca

Os estudos disponíveis na literatura científica foram identificados até julho de 2021, tendo limite temporal de 10 anos. A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados, Lilacs, PubMed/Medline, Web of Science, Embase, Cochrane e Cinahl. Os idiomas utilizados foram inglês, espanhol e português.

Ressalta-se que as buscas foram realizadas na Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por duas profissionais especializadas na área da temática dos estudos e em constante atualização no que diz respeito ao estudo de revisões sistemáticas. Realizaram-se, no mínimo, duas buscas em cada base de dados, por duas profissionais independentes, a fim de verificar a exatidão e confiabilidade nos resultados encontrados.

Utilizaram-se os seguintes descritores e suas variações como estratégia de busca para o PubMed:

1# "Substance Withdrawal Syndrome/therapy"[mh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/prevention and control"[mh] OR Withdraw\*[tw] OR Abstin\*[tw]) AND

2# "Iatrogenic Disease/therapy"[mh] OR "Iatrogenic Disease/prevention and control"[mh] OR



"Analgesics, Opioid/therapeutic use"[mh] OR "Benzodiazepines/therapeutic use"[mh] OR "Morphine Derivatives/therapeutic use"[mh] OR "Fentanyl/therapeutic use"[mh] OR "Dexmedetomidine/therapeutic use"[mh] OR "Ketamine/therapeutic use"[mh] OR "Iatrogen"\*[tw] OR "Hospital-Acquired"[tw] OR "Opioid"\*[tw] OR "Benzodiazepin"\*[tw] OR "Morphine"[tw] OR "Codeine"[tw] OR "Hydrocodone"[tw] OR "Oxycodone"[tw] OR "Dihydromorphine"[tw] OR "Ethylmorphine"[tw] OR "Hydromorphone"[tw] OR "Oxymorphone"[tw] OR "Thebaine"[tw] OR "Phentanyl"[tw] OR "Fentanyl"[tw] OR "Alfentanil"[tw] OR "Sufentanil"[tw] OR "Midazolam"[tw] OR "Dexmedetomidine"[tw] OR "Ketamine"[tw]) AND

3# "Critical Illness"[mh] OR "Critical Care"[mh] OR "Intensive Care Units, Pediatric"[mh] OR "Critical Illness"\*[tw] OR "Critically Ill"[tw] OR "Critical Care"[tw] OR "Intensive Care"[tw] OR "ICU"[tw] OR "NICU"[tw] OR "PICU"[tw]) AND

4# "Child"[mh] OR "Infant"[mh] OR "Child"\*[tw] OR "Preschool"\*[tw] OR "School"\*[tw] OR "Infant"\*[tw] OR "Newborn"\*[tw] OR Neonat\*[tw] OR "Paediatric"\*[tw] OR "Pediatric"\*[tw])

### 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Estudos com pacientes com idade entre 29 dias a 18 anos, com diagnóstico de SA que fizeram uso de sedação e analgesia em UTIP;
- Ensaio clínico randomizado e não randomizado;
- Estudos observacionais e experimentais.
- Artigos publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola.

### 5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Estudos com população pediátrica, porém, com alguma comorbidade que possa prejudicar o diagnóstico de SA como epilepsia, paralisia cerebral;
- Estudos sobre SA de substância como álcool e outras drogas;
- Estudos de revisão sistemática;
- Estudos com delineamento retrospectivo com uma amostra <50 pacientes;

- Estudos incompletos ou com dados não publicados na íntegra.

## 5.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Inicialmente, os registros foram exportados para o *software* gerenciador de referências Zotero© versão 5.0. Dois revisores, de forma independente, conduziram a avaliação inicial dos registros relevantes após exclusão dos artigos duplicados pelo programa, seguido pelos resumos e, por fim, texto completo. A partir desta ação, criou-se uma coleção de estudos a serem avaliados pelos revisores. As divergências de seleção foram resolvidas através de um terceiro revisor, e pela obtenção de consenso. Depois da reunião de consenso, puderam ser excluídos artigos que não estavam dentro do objetivo desta revisão. Para a extração e construção de dados relativos às características dos artigos incluídos no estudo foi utilizada uma tabela que permitia a identificação do autor, ano e local de publicação, amostra, metodologia, instrumento utilizado no artigo e resultados.

## 5.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram extraídos e compilados em uma planilha eletrônica Excel versão 16.0 (Microsoft®), sendo os principais: identificação do estudo, autores, ano de publicação, periódico, país do estudo, desenho do estudo, idade da população, critérios de inclusão e exclusão, resultados. Em posse dos dados coletados, realizou-se a tabulação das informações com posterior análise, interpretação e elaboração deste trabalho.

## 5.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por dois pesquisadores. Os estudos clínicos e cruzados foram avaliados usando a ferramenta RoB 2.0 para avaliar o risco de viés em ensaios clínicos randomizados (ECR), ferramenta Robins-I para ensaios clínicos não randomizados e a lista de avaliação de risco da JBI.

Para avaliar o risco de viés de ensaios clínicos randomizados, a ferramenta RoB 2.0 (Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials) é atualmente a ferramenta recomendada pela colaboração Cochrane. De acordo com a ferramenta, para cada resultado do estudo de interesse são avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo. Os cinco domínios são os seguintes: Viés no processo de randomização; desvios da intervenção

pretendida; Viés devido a dados faltantes; Viés na aferição dos desfechos; Viés no relato dos desfechos. (Higgins *et al.*, 2016).

A ferramenta Robins-I, também se trata de uma ferramenta produzida pela Cochrane, que busca avaliar o risco de viés nos resultados de estudos não randomizados que comparam os efeitos na saúde de duas ou mais intervenções. (Sterne *et al.*, 2016).

Para os estudos de coorte observacionais foi utilizada o checklist de estudos de coorte da JBI (Joanna Briggs Institute), o qual avalia a qualidade metodológica de um estudo e determina se ele abordou a possibilidade de viés em seu projeto, condução e análise. O checklist é composto por 11 itens que são pontuados com “sim”, “não”, “pouco claro” e “não se aplica”.

## 5.8 QUALIDADE DA REVISÃO

Esta avaliação foi efetuada de acordo com os Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA). Esta declaração fornece informações essenciais sobre a metodologia e desenvolvimento de revisões sistemáticas, como segue: terminologia, formulação da pergunta de pesquisa, identificação de estudos e mineração de dados, qualidade do estudo, risco de viés ao combinar dados (além de estudo seletivo), e resultados dos vieses de publicação (MOHER *et al.*, 2009).

## REFERÊNCIAS

- AMIGONI, A. *et al.* Monitoramento da ferramenta de avaliação de retirada-1 em UTIP: um estudo multicêntrico sobre a síndrome de retirada iatrogênica. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. e86-e91, 2017.
- AMIRNOVIN, R. *et al.* Implementação de um protocolo de desmame de opióides e benzodiazepínicos estratificados por risco em uma UTI cardíaca pediátrica. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 19, n. 11, p. 1024-1032, 2018.
- ANAND, K. J. *et al.* Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. **Pediatrics**, [s. l.], v.125, n. 5, p. e1208-e1225, 2010.
- ARAÚJO, M. M. *et al.* Perfil do uso de sedoanalgesia em crianças sob ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. **Residência Pediátrica**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 246-251, 2019.
- ARNOLD, J. H. *et al.* Tolerância e dependência em neonatos sedados com fentanil durante a oxigenação por membrana extracorpórea. **Anesthesiology**, [s. l.], v. 73, n. 6, p. 1136-1140, 1990.
- ÁVILA-ALZATE, J. A. *et al.* Avaliação e tratamento da síndrome de abstinência em unidades de terapia intensiva pediátrica: revisão sistemática. **Medicine (Baltimore)**, [s. l.], v. 99, n. 5, p. e18502, 2020.
- BENSEÑOR, F. E. M.; CICARELLI, D. D. Sedação e analgesia em terapia intensiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 5, p. 680-693, 2003.
- BEST, K. M.; BOULLATA, J. I.; CURLEY, M. A. Fatores de risco associados à retirada de opióides iatrogênicos e benzodiazepínicos em pacientes pediátricos em estado crítico: uma revisão sistemática e modelo conceitual. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 175-183, 2015.
- BICHAFF, P. *et al.* Opioid tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: a systematic review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 64, n. 10, p. 909-915, 2018.
- BICUDO, J. N. *et al.* Síndrome de abstinência associada à interrupção da infusão de fentanil e midazolam em pediatria. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 15-18, 1999.
- BIRCHLEY, G. Síndromes de abstinência de opióides e benzodiazepínicos na unidade de terapia intensiva pediátrica: uma revisão da literatura recente. **Nursing Critical Care**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 26-33, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor**. Rio de Janeiro: INCA, 2001.
- BRUNO, F.; PIVA, J. P.; BIRCK, G. I. Sedação e analgesia em emergência pediátrica. **Programa de Atualização em Terapia Intensiva Pediátrica**, [s. l.], v. 4, p. 51-76, 2013.

- CARVALHO, W. B.; IMAMURA, J. H. Analgesia e sedação. *In*: CARVALHO, W. B.; HIRSCHHEIMER, M. R.; MATSUMOTO, T. **Terapia intensiva pediátrica**. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 1323-1364.
- CHIDAMBARAN, V.; COSTANDI, A.; D'MELLO, A. Propofol: uma revisão de seu papel na anestesia pediátrica e sedação. **CNS Drugs**, [s. l.], v. 29, p. 543-563, 2015.
- CONRAD, P. *et al.* Síndrome de abstinência iatrogênica em especialidades de cuidados intensivos pediátricos. **Pesquisa de enfermagem aplicada**, [s. l.], n. 55, p. 151284, 2020.
- CRASKE, J. *et al.* Nursing judgement and decision-making using the Sedation Withdrawal Score (SWS) in children. **Journal of advanced nursing**, [s. l.], v. 73, n. 10, p. 2327-2338, 2017.
- CUESTA, M. J.; ESPINOSA, A. B.; GÓMEZ, S. G. Enfermería neonatal: cuidados centrados en la familia. **Enfermería integral: Revista científica del Colegio Oficial de Enfermería de Valencia**, [s. l.], n. 98, p. 36-40, 2012.
- CUNLIFFE, M.; MCARTHUR, L.; DOOLEY, F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. **Pediatric Anesthesia**, [s. l.], v. 14, p. 293-298, 2004.
- DA SILVA, P. S. *et al.* Síndrome de abstinência de opióides e benzodiazepínicos em pacientes de UTIP: quais são os fatores de risco importantes? **Journal of Addiction Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 110-116, 2016.
- DERVAN, L. A. *et al.* O uso de metadona para facilitar o desmame de opióides em pacientes pediátricos em cuidados intensivos: uma revisão sistemática da literatura e meta-análise. **Pediatric Anesthesia**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 228-239, 2017.
- DREYFUS, L. *et al.* Implementação e avaliação de um protocolo de sedação conduzido por enfermeiras pediátricas em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. **Annals of Intensive Care**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 36, 2017.
- DUCEPPE, M. A. *et al.* Frequência, fatores de risco e sintomatologia da retirada iatrogênica de opióides e benzodiazepínicos em neonatos, crianças e adultos gravemente enfermos: uma revisão sistemática de estudos clínicos. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, [s. l.], v. 44, n. 2 p. 148-156, 2019.
- FENN, N. E.; PLAKE, K. S. Desmame de opióides e benzodiazepínicos em pacientes pediátricos: revisão da literatura atual. **Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 37, n. 11, p. 1458-1468, 2017.
- FERNÁNDEZ-CARRIÓN, F. *et al.* Síndrome de abstinência em terapia intensiva pediátrica. Incidência e fatores de risco. **Medicina Intensiva**, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 67-74, 2013.
- FINNEGAN, L. P. *et al.* Síndrome de abstinência neonatal: avaliação e gestão. **Journal of Addictive Diseases**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 141-158, 1975.

FINNEGAN, L. P. Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. *In: NELSON, N. M. Current Therapy in Neonatal-Perinatal Medicine*. 2. ed. Ontario: BD Decker, 1990.

FISHER, D. *et al.* Sinais e sintomas de abstinência de opióides em crianças: frequência e determinantes. **Heart & Lung: the Journal of Critical Care**, [s. l.], v. 42, n. 6, 2013.

FRANCK, L. S. *et al.* The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): um instrumento de avaliação para monitorar os sintomas de abstinência de opióides e benzodiazepínicos em pacientes pediátricos. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 9, p. 573-580, 2008.

FRANCK, L. S. *et al.* Validade e generalização da ferramenta de avaliação de retirada-1 (WAT-1) para monitorar a síndrome de abstinência iatrogênica em pacientes pediátricos. **Pain**, [s. l.], v. 153, n. 1, p. 142-148, 2012.

GALINKIN, J.; KOH, J. L. Reconhecimento e manejo da dependência e abstinência de opióides induzida por iatrogenia em crianças. **Pediatrics**, [s. l.], v. 133, n. 1, p. 152-155, 2014.

GARCIA, B. G.; CEZAR, P. H. N.; ALENCAR, G. A. de B. C. de. Dexmedetomidina na ventilação mecânica. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, Teresópolis, v. 2, n. 1, p. 55-74, 2018.

GUPTA, K. *et al.* Ensaio controlado randomizado de infusões sedativas interrompidas versus contínuas em crianças ventiladas. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 131-135, 2012.

HAENECOUR, A. S. *et al.* Infusão prolongada de dexmedetomidina e abstinência de drogas em crianças gravemente doentes. **Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 453-460, 2017.

HARRIS, J. *et al.* Recomendações clínicas para avaliação de dor, sedação, abstinência e delirium em bebês e crianças gravemente enfermos: uma declaração de posição da ESPNIC para profissionais de saúde. **Intensive care Medicine**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 972-986, 2016.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 10, Suppl. 1, p. 29-31, 2016.

HÜNSELER, C. *et al.* Infusão contínua de clonidina em recém-nascidos e bebês ventilados: um ensaio clínico randomizado. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 511-522, 2014.

ISTA, E. *et al.* Avaliação psicométrica da escala de sintomas de abstinência de observação de Sophia em crianças gravemente enfermas. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v.14, n. 8, p. 761-769, 2013.

ISTA, E. *et al.* Construção da escala de sintomas de retirada de observação de Sophia (SOS) para crianças gravemente doentes. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 1075-1081, apr. 2009.

ISTA, E. *et al.* Escala de sintomas de retirada de observação de Sophia - Delirium pediátrico:

uma ferramenta para rastreamento precoce de delirium na UTIP. **Australian Critical Care**, [s. l.], v. S1036-7314, n. 17, p. 30283-30287, 2017.

ISTA, E. *et al.* Sintomas de abstinência em crianças após administração prolongada de sedativos e/ou analgésicos: uma revisão da literatura. "A avaliação continua problemática". **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 33, n. 8, p. 1396-1406, 2007.

KEOGH, S. J.; LONG, D, A.; HORN, D. V. Diretrizes práticas para o manejo da sedação e analgesia em crianças gravemente enfermas: um estudo piloto avaliando o impacto e a viabilidade das diretrizes na UTIP. **BMJ Open**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. e006428, 2015.

KONGKIATTIKUL, L. *et al.* O impacto de um projeto de melhoria da qualidade para padronizar as avaliações de dor, agitação e abstinência sobre o uso de morfina e midazolam na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. **Pediatric Anesthesia**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 322-330, 2019.

KUDCHADKAR, S. R.; YASTER, M.; PUNJABI, N. M. Sedação, promoção do sono e práticas de triagem de delírio no cuidado de crianças ventiladas mecanicamente: um alerta para a comunidade de cuidados intensivos pediátricos. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 1592-1600, 2014.

LA ROSA, J. M.; APONTE-PATEL, L. Síndrome de abstinência iatrogênica: uma revisão da fisiopatologia, prevenção e tratamento. **Current Pediatrics Reports**, [s. l.], v. 7, p. 12-19, 2019.

LAGO, P. M. *et al.* Analgesia e sedação em situações de emergência e unidades de tratamento intensivo pediátrico. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**, Porto Alegre, v. 79, supl. 2, p. S223-S230, 2003.

LIU, H. *et al.* Sedação após cirurgia cardíaca: um medicamento é melhor que o outro? **Anesthesia & Analgesia**, [s. l.], v. 124, n. 4, p. 1061-1070, 2017.

MARTIN, J. **BNF for children 2011-2012**. London: BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd, 2011.

McCOY, S. *et al.* A qualitative study of the barriers to procedural sedation practices in paediatric emergency medicine in the UK and Ireland. **Emergency Medicine Journal**, [s. l.], v. 33, p. 527-32, 2016.

MENCÍA, S. B.; LÓPEZ-HERCE, J. C.; FREDDI, N. Analgesia e sedação em crianças: abordagem prática para as situações mais frequentes. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**, Porto Alegre, v. 83, n. 2 Suppl, p.S71-S82, 2007.

MIYAKE, R. S.; REIS, A. G.; GRISI, S. Sedação e analgesia em crianças. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 56-64, 1998.

MOHER, D. *et al.* Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises: a declaração PRISMA (edição chinesa). **Journal of Chinese Integrative Medicine**, [s. l.], v. 7, n. 9, p. 889-896, 2009.

MOTTA, E. *et al.* Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 62, n. 6, p. 602-609, 2016.

NEUNHOEFFER, F. *et al.* Nurse driven pediatric analgesia and sedation protocol reduces withdrawal symptoms in critically ill medical pediatric patients. **Pediatric Anesthesia**, [s. l.], v. 25, p. 786-794, 2015.

NICKELS, L.; BEST, W.; HOWARD, D. Otimizando os ingredientes para avaliação dos efeitos da intervenção, **Afasiologia**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 619-643, 2015.

OKADA, M.; TEIXEIRA, M. J.; MIYAGI, K. T. Tratamento da dor em pediatria. **Revista de Medicina (São Paulo)**, São Paulo, v. 80, n. ed. esp. pt.1, p. 157-69, 2001.

PAYEN, J. F. *et al.* Práticas atuais em sedação e analgesia para pacientes críticos sob ventilação mecânica: um estudo multicêntrico prospectivo baseado em pacientes. **Anesthesiology**, [s. l.], v. 106, n. 4, p. 687-695, 2007.

RAMALHO, C. E. *et al.* Sedation and analgesia for procedures in the pediatric emergency room. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**, Porto Alegre, v. 93, n. 2, p. 2-18, 2017.

RHONEY, D. H. P.; MURRY, K. R. P. Inquérito nacional sobre o uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares em unidade de terapia intensiva pediátrica. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 129-133, 2002.

SAKATA, R. K. Analgesia e sedação em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 6, p. 653-658, 2010.

SANCHEZ-PINTO, L. N. *et al.* Implementação de um protocolo de desmame de opioide estratificado por risco em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. **Journal of Critical Care**, [s. l.], v. 43, p. 214-219, 2018.

SANTON, K. L. M. *et al.* Antiinflamatórios não esteroides: agentes terapêuticos no processo inflamatório e principais consequências do uso indiscriminado. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, 1., 2016. **Anais...** Campina Grande: Realize Editora, 2016.

SILVA, C. da C. *et al.* Comparação dos níveis de sedação graduados pela escala Comfort-B e pelo índice bispectral de crianças em ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva pediátrica. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 306-331, 2013.

SILVA, J. M. da; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não esteróides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 7, n. 4, Pub. 5, 2014.

STERNE, J. A. C. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. **BMJ**, [s. l.], v. 355, p. i4919, 2016.

SURY, M. R. J. *et al.* Acute benzodiazepine withdrawal syndrome after midazolam infusions in children. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 17, p. 301-302, 1989.



TOBIAS, J. D. Tolerância, abstinência e dependência física após sedação de longo prazo e analgesia de crianças na unidade de terapia intensiva pediátrica. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 2122-2132, 2000.

VET, N. J. *et al.* Sedação em crianças gravemente doentes com insuficiência respiratória. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 4, p. 89, 2016.

VIPOND, J. M. *et al.* Duração da redução gradual após a implementação de um protocolo padronizado para abstinência de benzodiazepínicos e opióides iatrogênicos em pacientes pediátricos: resultados de um estudo de coorte. **Pediatric Quality and Safety**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. e079, 2018.

## **6 RESULTADOS**

Os resultados e a discussão deste estudo estão descritos a seguir, em dois artigos anexado à dissertação. O primeiro trata da revisão sistemática a respeito do tema, que se encontra nas normas de submissão da Revista Brasileira de Terapia Intensiva (RBTI) e o segundo é o artigo a respeito do protocolo utilizado para realização da revisão sistemática, que foi elaborado seguindo as orientações de submissão do periódico Online Brazilian Journal of Nursing (OBJN).

## 7 CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática encontrou grande heterogeneidade entre os estudos, principalmente tratando-se de variáveis como o regime de sedoanalgesia utilizado, método de desmame e avaliação da SA, sendo assim, não foi possível reconhecer um padrão ouro para a prevenção e tratamento da SA em pacientes críticos pediátricos, evidenciando a complexidade da sua avaliação.

Contudo, observou-se a disponibilidade de diversas estratégias que já vêm sendo usadas para sua prevenção e tratamento, como a utilização de protocolos e uso de alguns fármacos como a dexmedetomidina, metadona, lorazepam e clonidina, sendo necessária a realização de novos estudos a fim de estabelecer dosagens, tempo de administração, método de avaliação e a segurança do paciente.

Tratando-se da avaliação da SA, a literatura atual já dispunha de diversos instrumentos, porém devem ser validados e traduzidos para a população do estudo, devendo respeitar as instruções de aplicabilidade de cada instrumento conforme orientação dos autores, com a finalidade de reduzir viés.

As drogas sedo-analgésicas mais empregadas foram os opiáceos e benzodiazepínicos, as quais apresentaram grande discrepância entre as dosagens e tempo de administração, dificultando a observação da SA advindos de cada categoria isoladamente, pois ambas as terapias são realizadas, na maioria das vezes, concomitantemente, como forma de reduzir e prevenir dor e agitação.

A qualidade moderada dos dados e a escassa evidência dos artigos analisados são limitações importantes, visto que incluem estudos observacionais, o que pode ter como justificativa a escassez de literatura sobre o tema de pesquisa. No entanto, todas as referências foram submetidas a uma avaliação de sua qualidade metodológica tencionando identificar suas limitações e vieses.

São necessárias mais pesquisas para fornecer evidências mais robustas acerca do tratamento mais indicado para prevenção e redução da SA em crianças criticamente doentes.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante desta revisão sistemática, foi possível observar a grande lacuna de evidências a respeito da SA em UTIP e, apesar de haver estratégias sendo adotadas para sua prevenção e tratamento, novas pesquisas necessitam ser desenvolvidas para avaliação da eficácia e segurança dos métodos, tanto tratando-se da utilização de protocolos, como diante da utilização de fármacos para desmame.

Além disso, estudos em população pediátrica, por si só, são complexos devido à extensa faixa etária abrangida, havendo diferentes marcos de crescimento e desenvolvimento em cada uma delas, podendo, essa, ser uma variável confundidora. Também, a complexidade que uma hospitalização em UTIP contempla, como: o uso de politerapias medicamentosas, tempo de ventilação mecânica, internações prévias, comorbidades e patologias podem influenciar diretamente nos desfechos quando avalia-se a SA.

## ANEXO A – ESCALA COMFORT-B

Escala Comfort-B	
<b>Nível de consciência: alerta</b>	
Sono profundo	1
Sono superficial	2
Letárgico	3
Acordado e alerta	4
Hiperalerta	5
<b>Calma / Agitação</b>	
Calma	1
Ansiedade leve	2
Ansioso	3
Muito ansioso	4
Amedrontado	5
<b>Resposta respiratória (apenas se paciente em ventilação mecânica)</b>	
Ausência de tosse e de respiração espontânea	1
Respiração espontânea com pouca ou nenhuma resposta a ventilação	2
Tosse ou resistência ocasional ao ventilador	3
Respirações ativas contra o ventilador ou tosse regular	4
Compete com o ventilador, tosse	5
<b>Choro (apenas se paciente com respiração espontânea)</b>	
Respiração silenciosa, sem som de choro	1
Resmungando/ choramingando	2
Reclamando (monotônico)	3
Choro	4
Gritando	5
<b>Movimento físico</b>	
Ausência de movimento	1
Movimento leve ocasional	2
Movimento leve freqüente	3
Movimento vigoroso limitado às extremidades	4
Movimento vigoroso que inclui tronco e cabeça	5
<b>Tônus muscular</b>	
Totalmente relaxado	1
Hipotônico	2
Normotônico	3
Hipertônico com flexão dos dedos e artelhos	4
Rigidez extrema com flexão de dedos e artelhos	5
<b>Tensão facial</b>	
Músculos faciais totalmente relaxados	1
Tônus facial normal, sem tensão evidente	2
Tensão evidente em alguns músculos faciais	3
Tensão evidente em toda a face	4
Músculos faciais contorcidos	5

## ANEXO B – ESCALA SOS

### SOS - Escala Sophia de observação de sintomas de abstinência

(Crianças de 0 – 16 anos)

Data: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_ Observador: \_\_\_\_\_

Nome:  
Registro:

#### Passo 1

#### Explicação

Frequência cardíaca (FC)	<input type="text"/> /min.	Coloque frequência mais alta das últimas 4h se presente, caso contrário veja o monitor primeiro ou palpe o pulso.
Frequência respiratória (FR) (taquipnéia)	<input type="text"/> /min.	Coloque frequência mais alta das últimas 4h se presente, caso contrário veja o monitor primeiro ou conte a respiração.
Valor basal de frequência cardíaca (FC)	<input type="text"/> /min.	Por favor veja Instruções para determinar o valor basal.
Valor basal da frequência respiratória (FR)	<input type="text"/> /min.	Por favor veja Instruções para determinar o valor basal.

#### Passo 2 Assinale se afirmativo

##### Disfunção Autonômica

- 1 Taquicardia  *Sim se a frequência cardíaca exceder 15% do valor basal.*
- 2 Taquipnéia  *Sim se a frequência respiratória exceder 15% do valor basal.*
- 3 Febre  *Sim se a temperatura corporal exceder 38,4 °C nas últimas 4hs.*
- 4 Sudorese  *Não causada por temperatura da sala, roupas e fraldas.*

##### Irritabilidade do sistema nervoso central

- 5 Agitação  *Sim se a criança apresenta um destes sinais: irritável, inquieto, agitado, nervoso.*
- 6 Ansiedade  *Face inquieta ou ansiosa (olhos bem abertos, sobrancelhas tensas e elevadas). Comportamento pode variar do pânico à regressão.*
- 7 Tremores: *(marque um)*  *Leves movimentos das mãos e/ou pés rítmicos involuntários.*
  - Espontâneos  *Nota: por favor veja instruções.*
  - Em resposta ao estímulo ambiental
- 8 Distúrbio motor: *(marque um de quatro)*
  - Contrações musculares leves:  *Espasmos musculares involuntários dos braços e das pernas.*
    - Espontâneos
    - Em resposta ao estímulo ambiental
  - Movimentos descontrolados robustos:  *Coreoatetose dos braços, pernas e cabeça.*
    - Espontâneos
    - Em resposta ao estímulo ambiental
- 9 Aumento da tensão muscular  *Punhos cerrados ou dedos (pés) tensos e fechados.*
- 10 Choro inconsolável  *Sim se a criança não pode ser consolada pelos pais ou por distração, por exemplo, chupeta, comida ou jogos para crianças maiores. Pontuar para choro sem som em crianças entubadas.*
- 11 Careta (Face de dor/desconforto)  *Sobrancelhas contraídas e rebaixadas, dobra nasolabial visível.*
- 12 Insônia  *Dorme não mais do que uma hora sem pausa.*
- 13 Alucinações  *Durante as últimas 4 horas a criança parece ver, ouvir ou sentir coisas que não estão ali.*

##### Disfunção gastrointestinal

- 14 Vômitos  *Pelo menos uma vez nas últimas 4 horas não relacionada a mudanças na dieta.*
- 15 Diarreia  *Fezes aquosas não relacionadas a mudanças na dieta (não pontua por exemplo quando resultado de aleitamento materno).*

Contar quadros marcados

Pontuação máxima é 15

Por favor veja instruções

## SOS - Escala Sophia de observação de sintomas de abstinência

### Instruções

#### Grupo alvo:

Crianças, até 16 anos, que receberam benzodiazepínicos e ou opióides por mais do que 4 dias, comece no quinto dia

Excluir crianças que:

- Recebam bloqueador neuromuscular contínuo
- Admitidas com estado epiléptico ( e por isso recebem midazolam)
- Mostram distúrbio de comportamento grave por conta de doença neurológica prévia

Para avaliar abstinência em lactentes de mães drogadas, recomendamos o Escore de Abstinência Neonatal (NAS) de L.P. Finnegan (1975).

#### Procedimento:

- Observe a criança:
  - Às 4h, 14h e 20h
  - Com suspeita de síndrome de abstinência
  - 2h após uma intervenção para o tratamento de sintomas de abstinência
- Por favor complete o protocolo cuidadosamente após a observação;
- Por favor pontue para cada item o pior/mais extremo momento durante as **últimas 4h**;
- Cheque explicação se um item em particular não está claro;

#### Passo 1

##### Determinando valores basais para frequência cardíaca e respiratória::

O valor basal é o valor médio nas últimas 24h. Dependendo do tipo do sistema de manejo de dados do paciente pode ser gerado automaticamente, caso contrário tem que ser computado manualmente. Por exemplo:

O valor basal da frequência cardíaca é 100. Compute o basal "excedendo 15%" como a seguir:

$100 \times 1,15 = 115$ . A frequência mais alta observada nas últimas 4h é 124. Ela é maior do que 115, então marque sim para taquicardia (Passo 2)

#### Passo 2 Itens 7 e 8

##### Instruções para tremores e distúrbios motores:

Tremores e distúrbios motores podem se apresentar de duas maneiras:

1. Espontâneos, não relacionados a estímulos ambientais ou ao toque na criança;
2. Em resposta aos estímulos ambientais (cuidados, barulho, etc).

Por favor leve em consideração isto quando completar o protocolo

Exemplo: uma criança apresenta tremores quando você a atende. Os tremores param quando você termina. Neste caso, por favor, marque "tremores em resposta a estímulo ambiental"





## ANEXO D – ESCALA DE FINNEGAN

## ESCALA DE FINNEGAN

SINAIS E SINTOMAS	ESCORE
<b>CHORO</b>	
EXCESSIVO	2
CONTÍNUO	3
<b>DORMIR APÓS ALIMENTAÇÃO</b>	
< 1 h	3
< 2 h	2
< 3 h	1
<b>REFLEXO DE MORO</b>	
HIPERATIVIDADE	2
HIPERATIVIDADE MARCANTE	3
<b>TREMORES</b>	
GRAVE	4
MODERADO A GRAVE	3
LEVE	2
SEM TREMOR	1
<b>AUMENTO DO TÔNUS</b>	2
<b>BOCEJOS FREQUENTES</b>	1
<b>ESCORIAÇÃO</b>	1
<b>CONVULSÕES</b>	5
<b>SUOR</b>	1
<b>FEBRE</b>	
37,8 – 38,3 °C	1
> 38,3 °C	2
<b>CÚTIS MARMORATA</b>	1
<b>ESPIRROS FREQUENTES</b>	1
<b>PRURIDO NASAL</b>	1
<b>BATIMENTO DE ASAS DE NARIZ</b>	2
<b>FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA</b>	
> 60 rpm	1
> 60 rpm + retração intercostal	2
<b>SUCÇÃO EXCESSIVA</b>	1
<b>POUCA ALIMENTAÇÃO</b>	2
<b>REGURGITAÇÃO</b>	2
<b>VÔMITOS EM JATO</b>	3
<b>FEZES</b>	
Semipastosas	2
Líquidas	3

## ANEXO E – REGISTRO PROSPERO

Register your review now

Edit your details

You have 1 records

### My other records

*These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.*

ID	Title	Status	Last edited
CRD42021274670	Prevention and treatment of withdrawal syndrome in pediatric intensive care unit: systematic review	Registered	08/10/2021 

## ANEXO F – ROB 2.0

### Qualidade da evidência em Ensaios Clínicos I: Cochrane Risk of Bias Tool

Publicado em 28 de junho de 2017 por Maicon Falavigna — Sem comentários ↓

Respostas incorretas em pesquisa pode ser decorrente de dois fatores: o acaso (erros aleatórios) ou vieses (erros sistemáticos). Viés (bias) é um erro sistemático na condução do estudo (por exemplo, no recrutamento, avaliação de desfechos ou análise dos dados), podendo levar a resultados incorretos.

A qualidade metodológica de um estudo está associada a menor risco de vieses. Resultados procedente de estudos de boa qualidade são mais confiáveis, enquanto isso, maior grau de incerteza está presente em resultados procedentes de estudos de baixa qualidade. Assim, a análise da qualidade metodológica de estudos é importante no processo de desenvolvimento de uma revisão sistemática.

Entre os instrumentos disponíveis para avaliação da qualidade da evidência de ensaios clínicos em uma revisão sistemática, o mais conhecido e utilizado é a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés (Cochrane Risk of Bias Tool). De acordo com o instrumento, para cada estudo independentemente são avaliados diferentes domínios relacionados a risco de vieses:

- **Geração da sequência de randomização:** corresponde ao método utilizado para gerar a sequência de alocação dos participantes, que deve ser aleatório;
  - **Sigilo da alocação:** o método para alocar os participantes aos grupos do estudo, que idealmente o investigador não deve conseguir interferir para onde ele será alocado até que o participante tenha ingressado no estudo;
  - **Mascaramento (cegamento) de participantes e equipe:** corresponde ao paciente e a equipe do estudo desconhecer a que grupo o mesmo foi alocado;
  - **Mascaramento (cegamento) na avaliação de desfecho:** corresponde aos avaliadores de desfecho desconhecerem a que grupo os participantes foram alocados;
  - **Dados incompletos de desfechos:** corresponde a perdas de seguimento de participantes do estudo ou *missings* para determinados desfechos avaliados;
  - **Relato seletivo de desfechos:** corresponde à possibilidade dos autores terem avaliados múltiplos desfechos, mas relatados apenas alguns de maior conveniência;
  - **Outras fontes de vieses:** outros potenciais vieses, não compreendidos nos domínios acima descritos.
-

## ANEXO G – FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DE VIÉS ROBINS

Domínio	Descrição
<b>Antes da intervenção</b>	
<b>Viés por confundimento</b>	Viés oriundo da presença de desequilíbrio em características prognósticas do desfecho também são preditoras da intervenção recebida no início do seguimento. Também avalia o viés por confundimento tempo-dependente (quando sujeitos trocam entre intervenções comparadas ou quando fatores que ocorrem após o início do seguimento afetam a intervenção recebida)
<b>Viés na seleção dos participantes</b>	Viés que pode surgir quando a seleção dos participantes ocorre em função de uma característica que é associada a um efeito da intervenção ou de uma causa da intervenção e ao desfecho ou uma causa do desfecho. Nesses casos, há a criação de uma associação entre intervenção e desfecho mesmo quando o efeito das intervenções é idêntico.
<b>Na intervenção</b>	
<b>Viés na classificação das intervenções</b>	Viés introduzido pelo erro na classificação das intervenções diferencial ou não-diferencial. O erro não-diferencial não está relacionado ao desfecho e irá geralmente enviesar o efeito para nulo. O erro diferencial ocorre quando a classificação está relacionada com o desfecho ou ao risco de desfecho e provavelmente irá enviesar o resultado.
<b>Após a intervenção</b>	
<b>Viés por desvio das intervenções pretendidas</b>	Viés que surge por diferenças sistemáticas no cuidado provido (incluindo co-intervenções) entre os grupos de intervenção e comparador, que representam um desvio da intervenção pretendida. A avaliação desse domínio tem relação com o tipo de efeito sendo avaliado (alocação ou iniciar e aderir ao tratamento).
<b>Viés por dados faltantes</b>	Viés oriundo da diferença na extensão e motivos de dados faltantes entre os grupos, incluindo perda de dados de seguimento, falta de informação sobre o status de intervenção ou outras variáveis, como confundidores.
<b>Viés na medida dos desfechos</b>	Viés que ocorre por erro diferencial ou não-diferencial na classificação dos desfechos ou erros na mensuração. O erro na classificação é não-diferencial quando não está associado à intervenção recebida. O erro diferencial pode ocorrer quando avaliadores tem conhecimento da intervenção recebida, se diferentes métodos (ou intensidade de observação) são usados entre os grupos ou se os erros de medida estão associados com a intervenção ou com um efeito desta.
<b>Viés na seleção dos resultados reportados</b>	Relato seletivo de resultados, de uma forma que depende dos resultados observados e impede que a estimativa seja utilizada em meta-análises ou outras sínteses.

## ANEXO H – CHECK LIST DE ESTUDOS DE COORTE JBI

### JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record

Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. <u>Were</u> confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to [jbisynthesis@acelalide.edu.au](mailto:jbisynthesis@acelalide.edu.au).

Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies