

RACCOMANDAZIONI PER L'ANALGOSEDAZIONE NEL BAMBINO CRITICO RICOVERATO IN TERAPIA INTENSIVA

COORDINATORI

ANGELA AMIGONI ¹, MARIA CRISTINA MONDARDINI ²

AUTORI

GIORGIO CONTI ³, ALESSANDRA CONIO ⁴, MANUELA CORNO ⁶, PAOLA CLAUDIA FAZIO ¹, FEDERICA FERRERO ⁵, MARTA GENTILI ^{7,8}, CRISTINA GIUGNI ⁹, MANUELA L'ERARIO ⁹, MARIA MARISTELLA MASOLA ¹, PAOLA MOLITERNI ¹⁰, GIUSEPPE PAGANO ¹¹, ZACCARIA RICCI ⁹, STEFANO ROMAGNOLI ¹², BEATRICE VASILE ¹³, FRANCESCA VITALE ³, GEREMIA ZITO ¹⁴

COLLABORATORI

GAETANO CANTALUPO ¹¹, ANDREA CORTEGIANI ¹⁵, MARIA GRAZIA FOSCHINO BARBARO ¹⁰, STEFANO PRO ¹⁶

1 Ospedale Universitario, Padova

2 Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna IRCCS Policlinico di S.Orsola, Bologna

3 Policlinico Universitario Agostino Gemelli Roma

4 Ospedale Regina Margherita, Torino

5 Maggiore Hospital, Novara

6 ASST Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo

7 Ospedale Universitario "Luigi Sacco", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

8 Ospedale San Gerardo, Monza

9 Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze

10 Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

11 Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

12 Azienda ospedaliero-universitaria Careggi, Firenze

13 Spedali Civili, Brescia

14 Ospedale Santobono, Napoli

15 Università degli Studi di Palermo, Palermo

16 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

1. ANALGESIA E SEDAZIONE

2. ANALGOSEDAZIONE DIFFICILE

3. AGENTI BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI

4. SONNO

5. DELIRIUM

6. SINDROME DA ASTINENZA

7. SEDAZIONE PALLIATIVA PEDIATRICA

8. ANALGESIA E SEDAZIONE NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON RITARDO DELLO SVILUPPO NEUROLOGICO



S.A.R.N.eP.I.

Società di Anestesia e Rianimazione
Neonatale e Pediatrica Italiana



BUONE PRATICHE CLINICHE



Versione 01

Pubblicazione il 30/08/2021

RACCOMANDAZIONI PER L'ANALGOSEDAZIONE NEL BAMBINO CRITICO RICOVERATO IN TERAPIA INTENSIVA

DICHIARAZIONE DI CONFLITTI DI INTERESSE

I componenti del Gruppo di Lavoro dichiarano di non avere interessi economici o non economici in competizione con i contenuti e le finalità del presente documento.

Con l'endorsement di





SOMMARIO

Abstract.....	4
Introduzione.....	5
Metodologia.....	6
Sintesi delle raccomandazioni.....	10
Analgesia e sedazione.....	11
Analgo-sedazione difficile.....	14
Agenti bloccanti neuromuscolari.....	15
Sonno.....	16
Delirium.....	17
Sindrome da astinenza.....	20
Sedazione palliativa pediatrica.....	22
Analgesia e sedazione nei pazienti pediatrici con ritardo dello sviluppo neurologico.....	24
Materiali supplementari 1: tavole sinottiche	28
Materiali supplementari 2: analisi rischio bias.....	46
Materiali supplementari 3: tabella raccomandazioni.....	48
Materiali supplementari 4: questionario.....	57
Materiali supplementari 5: farmaci.....	58
Materiali supplementari 6: interazioni farmacologiche.....	62
Bibliografia.....	68

Obiettivi

Elaborare raccomandazioni basate sull'evidenza per gli intensivisti che si occupano di bambini ricoverati in terapia intensiva e che richiedono analgesia e sedazione.

Disegno

Nel 2018, un panel di intensivisti pediatrici nazionali esperti nel campo dell'analgesia e della sedazione e altri specialisti (un pediatra, uno psicologo, un neuropsichiatra infantile, un farmacologo, un anestesista, due infermieri di terapia intensiva, un metodologo) ha iniziato un processo di elaborazione di raccomandazioni durato 2 anni. Per lo sviluppo delle raccomandazioni sono stati organizzati tre incontri seguiti da una discussione telematica nel corso dei quali è stato presentato il progetto, selezionate le research question, discusso il testo relativo ad esse ed elaborate le raccomandazioni). Per giungere ad un consenso unanime in merito alle raccomandazioni è stato adottato un sistema di valutazione anonimo telematico. Tutti gli autori hanno dichiarato assenza di conflitto d'interessi.

Metodi

Sono stati presi in considerazione otto aree di interesse principale e un'area aggiuntiva per identificare le migliori evidenze disponibili e per sviluppare le raccomandazioni utilizzando l'Evidence-to-Decision framework secondo il metodo Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Per ogni raccomandazione è stata riportata una tabella che mostra il livello di evidenza, la forza della raccomandazione, i benefici, i danni e i rischi, il bilancio beneficio-danno, la vaghezza intenzionale, il giudizio di valore, le esclusioni, la differenza di opinioni, le lacune nella conoscenza e le opportunità di ricerca.

Risultati

Il panel ha formulato 17 raccomandazioni. Nove sono state classificate come forti, tre come moderate e cinque come deboli.

Conclusioni

Un gruppo di esperti nazionali ha raggiunto il consenso sulle raccomandazioni per il migliore trattamento in termini di analgesia e sedazione nel bambino critico.



INTRODUZIONE

L'analgesia e la sedazione sono essenziali nel trattamento del bambino critico. Questa affermazione è particolarmente vera durante ventilazione meccanica invasiva, ma altri obiettivi fondamentali da raggiungere sono il controllo del dolore e dell'agitazione, la riduzione del discomfort, il permettere procedure invasive e l'evitare la rimozione accidentale di dispositivi medici. Il controllo del dolore favorisce la riduzione della domanda di ossigeno e questo risultato deve essere ottenuto mediante uno stretto monitoraggio del livello di comfort. Sono dannosi sia l'under che l'over sedazione. L'under sedazione non permette di ottenere un adeguato controllo del distress. Al contrario, una over sedazione può allungare la durata del ricovero in Terapia Intensiva (TI), causare tolleranza ed eventualmente promuovere lo sviluppo della sindrome da astinenza.

Nel 2006, Playfor et al ^[1] hanno pubblicato delle linee guida di consenso sull'analgesia e la sedazione nei bambini critici per il gruppo di lavoro della Pediatric Intensive Care Society Sedation Analgesia and Neuromuscular Blockade del Regno Unito, sottolineando la scarsità di letteratura di alta qualità in merito a tale argomento. Questa pubblicazione rappresenta una tappa fondamentale, in particolare perché introduce il concetto di pianificare il livello di sedazione di ogni paziente e di monitorarlo regolarmente.

Nel 2014, un gruppo di esperti della Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI) ha formulato 37 raccomandazioni basate sull'evidenza. ^[2] Due anni dopo, la Pediatric Cardiac Intensive Care Society ha pubblicato una dichiarazione di consenso su sedazione, analgesia e trattamento con bloccanti neuromuscolari nel bambino affetto da patologia cardiologica. ^[3]

Nel 2016, la Società Europea di Terapia Intensiva Pediatrica e Neonatale (ESPNIC) ha raccomandato un accurato monitoraggio del dolore e del distress non correlato al dolore nei neonati e nei bambini ricoverati in TI e l'adozione di strumenti validati per valutare il livello di sedazione, la sindrome da astinenza iatrogena (IWS) e il delirium. ^[4]

Attualmente in Italia non esiste un approccio standardizzato all'analgesia e alla sedazione e i singoli centri seguono protocolli interni, con un'elevata eterogeneità sul territorio nazionale. Attraverso lo sviluppo di raccomandazioni nazionali è possibile ridurre le variazioni nella pratica clinica, al fine di migliorare la cura del paziente.

Le presenti raccomandazioni sono state elaborate da esperti nazionali del settore e il loro scopo è quello di supportare il personale medico ed infermieristico nel garantire una adeguata analgesia e sedazione nel bambino critico da 0 a 18 anni (escluso il neonato). Sono destinate agli intensivisti anche non pediatrici, che si prendono cura di bambini ricoverati nelle terapie intensive.

Selezione dei membri del panel

A maggio 2018, la SARNePI ha nominato due coordinatori (già coordinatori del gruppo di studio SARNePI PeNPAD) per la realizzazione di questo progetto. La selezione dei membri del panel è stata condotta dai coordinatori, considerando le competenze relative all'analgo-sedazione e agli aspetti correlati. Il panel era composto da: 13 intensivisti pediatrici selezionati da 12 terapie intensive pediatriche (TIP), un pediatra, un neuropsichiatra, uno psicologo, un neurologo, un farmacologo, un anestesista dell'età adulta, due infermieri di terapia intensiva, un metodologo. Su un gruppo di 22 panellisti, 16 (13 intensivisti pediatrici, 2 infermieri di terapia critica, un pediatra) hanno partecipato allo sviluppo del consenso delle raccomandazioni.

Tutti i membri del panel hanno dichiarato i potenziali conflitti. Nessuno di loro aveva conflitti d'interesse da dichiarare.

Finanziamento e sponsorizzazione

La partecipazione al processo di elaborazione delle raccomandazioni è stata volontaria e non retribuita.

Sviluppo delle research question

Nel 2018, il panel si è riunito per discutere il progetto e identificare le principali aree di interesse. Inizialmente sono state prese in considerazione sette aree: analgesia e sedazione, analgesia e sedazione difficile, blocco neuromuscolare, sonno, delirium, sindrome da astinenza, sedazione palliativa. Nel corso del secondo incontro è stato aggiunto un ulteriore argomento: analgesia e sedazione nei bambini con ritardo dello sviluppo. Inoltre, è stata inclusa una sezione dedicata all'opinione dei caregiver, valutata in quattro TIP attraverso un questionario.

Per ogni argomento, il gruppo di lavoro ha identificato le research question secondo il formato PICO, che descrive la popolazione (P), l'intervento (I), il controllo (C) e gli outcome (O).

Strategia di ricerca e sintesi delle evidenze

Per ogni PICO è stata formulata una strategia di ricerca della letteratura. È stata adottata una combinazione di parole chiave relative al contesto (ad esempio "pediatria", "terapia intensiva pediatrica", "terapia intensiva") e parole chiave relative alle aree di interesse (ad esempio "dolore: acuto, misurazione, valutazione, gestione", "sedazione", "sedazione profonda", "sedazione cosciente", "sindrome da astinenza iatrogena", "sindrome da astinenza", "sindrome da astinenza da sostanze", "delirium"). Le parole chiave sono state combinate con "AND" terapia intensiva pediatrica "OR" terapia intensiva.

Sono stati considerati i database PUBMED, SCOPUS, EMBASE, COCHRANE, CINHAIL.

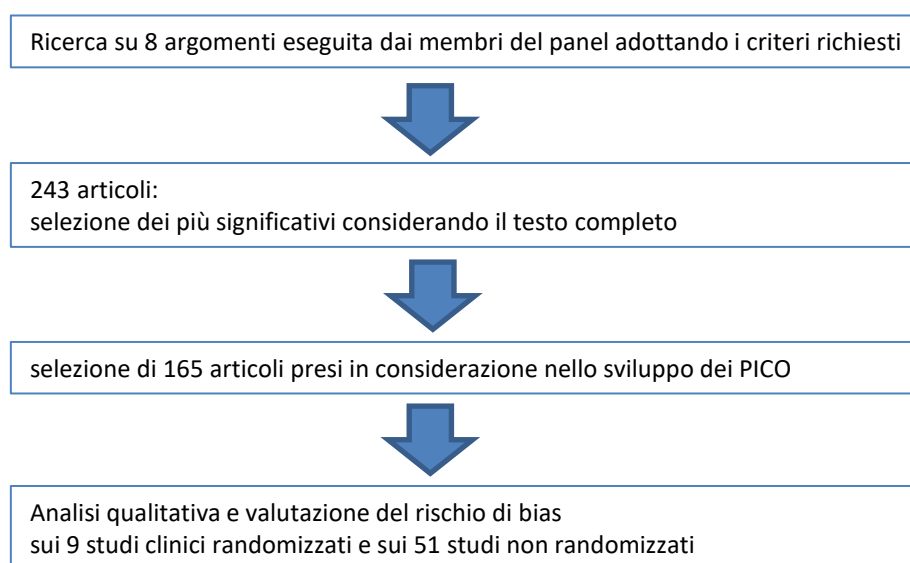
Tutti gli studi sono stati selezionati utilizzando il filtro per età (dalla nascita ai 18 anni) e per lingua (inglese). Sono stati poi esclusi gli studi che includevano solo neonati.

La ricerca è stata applicata al seguente periodo: 1 gennaio 2008 - 31 dicembre 2019. Per alcuni argomenti sono stati inclusi pubblicazioni antecedenti il 2008 a causa della scarsità della letteratura.

I panellisti hanno selezionato la letteratura tenendo conto di revisioni sistematiche o meta-analisi, studi controllati randomizzati (RCT), studi osservazionali, serie di casi, case report, revisioni narrative. Sono stati esclusi editoriali e lettere all'editore. Non sono stati inclusi gli studi pubblicati successivamente alla data della strategia di ricerca.

Dopo la prima selezione sono stati considerati 243 articoli con un'analisi del testo completo e per lo sviluppo del PICO sono stati inclusi 165 studi pertinenti. **(Figura 1)**

Figura 1- Selezione della letteratura



Per valutare il rischio di bias nove RCT e 51 studi prospettici osservazionali non randomizzati sono stati esaminati da coppie di membri del panel, che hanno lavorato in cieco. Per gli studi randomizzati è stato adottato lo strumento di valutazione del rischio di bias della Cochrane^[5] e per gli studi osservazionali prospettici non randomizzati la scala di Newcastle-Ottawa^[6]. L'analisi della qualità della letteratura è stata riportata in tabelle sinottiche suddivise per ogni area di interesse. **(Materiale supplementare 1)** In caso di disaccordo la decisione finale è stata raggiunta attraverso una discussione telematica tra le coppie. **(Materiale supplementare 2)**

Formulazione delle raccomandazioni

Lo sviluppo dei PICO è stato discusso nel corso del terzo incontro. Sono state formulate diciassette raccomandazioni, 16 sulle 8 aree di interesse ed una sul tema della comunicazione e sull'opinione dei caregiver. Per ogni raccomandazione, le tabelle allegate riportano: il livello di evidenza, la forza della raccomandazione, i benefici, i danni e i rischi, il bilancio beneficio-danno, la vaghezza intenzionale, il giudizio di valore, le esclusioni, la differenza delle opinioni tra i membri del gruppo, le lacune nella conoscenza e le opportunità di ricerca.

Per definire i livelli delle raccomandazioni, il gruppo ha seguito le indicazioni dell'American Academy of Pediatrics "Classifying Recommendations for Clinical Practice"^[7] con l'applicazione dell'Evidence-to-Decision framework (EtD) secondo il metodo Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). **(Figura 2)**

Figura 2- Classificazione dell'Accademia Americana di Pediatria delle raccomandazioni per la pratica clinica

AGGREGATE EVIDENCE QUALITY	BENEFIT OR HARM PREDOMINATES	BENEFIT OR HARM BALANCED
LEVEL A Intervention: well designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations. Diagnosis: independent gold standard studies of applicable populations.	STRONG RECOMMENDATION	WEAK RECOMMENDATION (based on balance of benefit and harm)
LEVEL B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies.	MODERATE RECOMMENDATION	
LEVEL C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations.	WEAK RECOMMENDATION (based on low quality evidence)	
LEVEL D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles.		NO RECOMMENDATION MAY BE MADE
LEVEL X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit or harm.	STRONG RECOMMENDATION MODERATE RECOMMENDATION	

Le raccomandazioni sono state formulate dai due coordinatori considerando la letteratura, e seguendo un approccio basato sull'evidenza, tenendo conto dei rischi, dei benefici e dell'applicabilità. A causa della pandemia COVID-19 il quarto incontro dedicato alla discussione delle raccomandazioni è avvenuto telematicamente. Infine, attraverso un metodo di consultazione anonima è stato confermato il 100% del consenso. La forza della raccomandazione è stata classificata come forte, moderata o debole. Per le raccomandazioni forti si utilizza l'incipit "Raccomandiamo", per quelle moderate o deboli "Suggeriamo". Circa la forza della raccomandazione, è stato considerato sufficiente il 75% del consenso. Le differenze di opinione sulla forza delle raccomandazioni sono state riportate nelle tabelle allegate. **(Materiale supplementare 3)**



Valutazione della qualità

Queste raccomandazioni sono state sviluppate utilizzando la AGREE Reporting Checklist. [8]

La bozza di questo documento è stata sottoposta a peer review e approvata dai rappresentanti delle seguenti società scientifiche: SARNePI, SIAARTI, ANIARTI. I suggerimenti emersi sono stati esaminati dai coordinatori ed il testo è stato modificato opportunamente.

La revisione di queste raccomandazioni è prevista ogni 5 anni, con la possibilità di intervenire prima in caso di letteratura di rilievo relativa agli argomenti trattati.

Diffusione e implementazione

La diffusione di queste raccomandazioni avverrà mediante pubblicazione sui siti web delle società scientifiche pertinenti, riviste nazionali e internazionali, presentazioni a conferenze nazionali e internazionali, sessioni di formazione e incontri con il personale a livello delle singole istituzioni.

Per valutare l'impatto delle raccomandazioni sulla pratica clinica, intendiamo condurre un'indagine a livello nazionale un anno dopo la pubblicazione, analizzando in particolare i seguenti indicatori: incidenza della sindrome da astinenza, incidenza del delirium, frequenza monitoraggio del livello di sedazione, della sindrome da astinenza e del delirium, con adozione rispettiva dei seguenti strumenti *Comfort Behaviour Scale (CBS)*, *Withdrawal Assessment Tool -1, (WAT-1)*, *Cornell Assessment Pediatric Delirium (CAPD)*.

1. Sugeriamo di ottimizzare l'analgesia utilizzando l'oppioide e di adottare gli alfa agonisti come agenti sedativi di prima linea, considerando le benzodiazepine come seconda linea.
2. Sugeriamo di adottare protocolli per somministrare la dose minima efficace di analgesici e sedativi, con l'obiettivo di ridurre la tolleranza e l'incidenza di analgo-sedazione difficile. L'interruzione quotidiana della sedazione deve essere considerata con cautela.
3. Raccomandiamo di monitorare regolarmente il livello di analgo-sedazione nei pazienti pediatrici ricoverati in TI con strumenti validati.
4. Sugeriamo di utilizzare la ketamina in caso di analgo-sedazione difficile, considerando il suo buon profilo di sicurezza.
5. Sugeriamo di utilizzare i bloccanti neuromuscolari nei pazienti con grave insufficienza respiratoria e asincronia paziente-ventilatore refrattaria alle azioni intraprese per limitare il tasso di asincronia.
6. Sugeriamo di monitorare il livello di sedazione nei pazienti trattati con agenti bloccanti neuromuscolari con EEG processato in continuo, tenendone in conto le limitazioni e la disponibilità.
7. Raccomandiamo di adottare in tutti i pazienti pediatrici ricoverati in TI le strategie per prevenire le alterazioni del sonno, in particolare quelle non farmacologiche (tecniche di rilassamento, coinvolgimento dei genitori, controllo dei fattori ambientali).
8. Raccomandiamo di agire sui fattori di rischio modificabili di delirium, in particolare riducendo l'uso delle benzodiazepine.
9. Sugeriamo di basare il trattamento del delirium sulla massimizzazione dei bundle preventivi. I farmaci antipsicotici devono essere utilizzati tenendo attentamente in considerazione le controindicazioni.
10. Raccomandiamo di monitorare il delirium nei bambini critici ogni giorno della degenza in TI utilizzando strumenti validati.
11. Raccomandiamo di intervenire sui fattori di rischio modificabili della sindrome d'astinenza, in particolare evitando uno svezzamento superiore alla riduzione giornaliera del 20% rispetto alla dose iniziale.
12. Raccomandiamo di trattare i sintomi di astinenza con boli supplementari del farmaco ritenuto responsabile dei sintomi e modificando il piano di svezzamento.
13. Raccomandiamo di monitorare regolarmente i sintomi di astinenza nei bambini critici trattati con analgesici e/o sedativi per più di 72 ore utilizzando strumenti validati.
14. Raccomandiamo di definire precocemente un piano multidisciplinare concordato con i genitori per eseguire la sedazione palliativa pediatrica.
15. Sugeriamo di adottare una strategia personalizzata per la sedazione palliativa pediatrica nei bambini e di garantirne la massima efficacia utilizzando dosi su misura per il paziente.
16. Sugeriamo di monitorare il livello di sedazione, la presenza di delirium e la sindrome da astinenza nei bambini con ritardo dello sviluppo ricoverati in TI adottando strumenti validati, considerandone i limiti e coinvolgendo i caregiver.
17. Raccomandiamo di spiegare ai genitori il significato dell'analgesia e della sedazione e dei farmaci off-label. Se l'analgesia e la sedazione durano più di 48 ore, raccomandiamo di informare i genitori del rischio di insorgenza della sindrome da astinenza e del delirium.



ANALGESIA E SEDAZIONE

I bambini ricoverati in terapia intensiva sono frequentemente esposti a dolore. È possibile raggiungere un livello adeguato di sedazione solo in assenza di dolore. Il dolore acuto deve essere immediatamente identificato ^[4], altrimenti rischia di diventare persistente. Il dolore persistente è di difficile trattamento e richiede un approccio specifico. ^[9]

I professionisti devono pianificare un obiettivo “ideale” di sedazione per ogni paziente. Durante la ventilazione meccanica è considerato generalmente adeguato un livello di sedazione in cui il bambino presenta uno stato di calma e di sonnolenza che richiede uno stimolo per essere risvegliato, senza distress e senza movimenti eccessivi.

Analgesia e sedazione adeguate si possono ottenere mediante trattamenti farmacologici e non farmacologici, ma sono fondamentali anche i fattori ambientali. ^[10]

L'over sedazione è correlata all'aumento della durata della ventilazione e della degenza in TI, con una maggiore incidenza di WS e delirium. L'under sedazione promuove il discomfort del paziente e gli eventi avversi legati al rischio di rimozione dei dispositivi. ^[11]

1.1. QUAL È IL MIGLIOR TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PER GARANTIRE UN'ADEGUATA ANALGESIA E SEDAZIONE NEI BAMBINI IN TERAPIA INTENSIVA?

RECOMANDAZIONE 1 (Tabella 1):

Suggeriamo di ottimizzare l'analgesia utilizzando l'oppioide e di adottare gli alfa agonisti come agenti sedativi di prima linea, considerando le benzodiazepine come seconda linea.

Forza della raccomandazione: Moderata

Gli oppioidi sono i farmaci analgesici più comunemente utilizzati nelle terapie intensive pediatriche (TIP), in particolare la morfina e gli oppioidi sintetici (fentanyl, remifentanyl, sufentanyl). Il remifentanyl sembra favorire un rapido svezzamento dalla ventilazione rispetto al fentanyl, ma, a causa della sua brevissima emivita, aumenta il rischio di sviluppare tolleranza e iperalgesia, soprattutto in caso di dosi elevate. ^[12] Alcuni autori ritengono che il remifentanyl sia l'oppioide ideale nei neonati ventilati, grazie al basso rischio di accumulo. Un RCT monocentrico in doppio cieco riporta un tempo mediano di estubazione significativamente più breve nel gruppo con remifentanyl, ma i risultati sono condizionati dalla ridotta dimensione del campione. ^[13]

Il polimorfismo genetico promuove la variabilità individuale della risposta ai farmaci e la possibilità di sviluppare dolore cronico. Sono stati identificati genotipi facilitatori e protettivi, alcuni correlati all'efficacia dei farmaci analgesici, altri allo sviluppo di tossicità. In una recente revisione sono stati riportati 10 genotipi coinvolti nella risposta individuale agli oppioidi. ^[14]

In particolare, sembra essere coinvolto il genotipo ABCB1. E' stato dimostrato che i bambini con alleli AA richiedano una dose inferiore di fentanyl rispetto agli alleli AG o GG. ^[15] Studi recenti su morfina e midazolam in bambini in ventilazione meccanica hanno segnalato un possibile ruolo del polimorfismo UGT2BT nel metabolismo del midazolam. ^[16,17] Pertanto, l'identificazione del genotipo può essere rilevante per identificare il corretto dosaggio e l'efficacia del trattamento.

Per quanto riguarda la gestione del dolore perioperatorio, nel 2018 la *European Society for Paediatric Anesthesiology* ha pubblicato raccomandazioni specifiche (*ESPA Pain management Ladder*). ^[18]

Relativamente ai sedativi, in TIP i farmaci più utilizzati sono le benzodiazepine, in particolare il midazolam. I dati italiani sono riportati da Tabacco et al. in una survey ^[19]

Tuttavia, recentemente sono emerse delle preoccupazioni in merito alle benzodiazepine. Tutti i farmaci che agiscono sul recettore dell'acido γ -aminobutirrico (GABA) potrebbero favorire un effetto neurotossico, soprattutto nei pazienti di età inferiore ai 3 anni. ^[20,21] Inoltre, nei bambini ricoverati in TI è stata riportata un'associazione diretta e dipendente dalla dose delle benzodiazepine con lo sviluppo del delirium ^[22,23]

Attualmente, i barbiturici sono stati utilizzati limitatamente allo status epilepticus, alla sedazione procedurale ^[21] e nel trauma cranico pediatrico con ipertensione intracranica refrattaria. ^[24]

Negli ultimi anni, l'uso di alfa-agonisti come coadiuvanti è aumentato, anche in Italia. ^[25] Nel 2015, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato l'utilizzo della dexmedetomidina nei bambini critici refrattari al trattamento analgo sedativo convenzionale. ^[26] In un RCT in doppio cieco, Wolf et al hanno esaminato l'efficacia e la sicurezza riportando una non-inferiorità della clonidina rispetto al midazolam. ^[27] Recentemente, l'interesse si è rivolto alla dexmedetomidina, un farmaco con una maggior affinità sui recettori alfa 2. In una review pubblicata nel 2016 è stato riportato un effetto di drug sparing della dexmedetomidina rispetto agli oppioidi e alle benzodiazepine, con un buon profilo di sicurezza. ^[28] Nello stesso anno la dexmedetomidina è stata valutata in un ampio studio su pazienti pediatrici ventilati, analizzando l'uso di questo farmaco come terapia di prima linea, come terapia di seconda linea e come farmaco da utilizzare prima dell'estubazione. Nel gruppo di pazienti trattati con dexmedetomidina come terapia di prima linea è stato raggiunto un buon livello di sedazione (misurato con una scala validata). L'uso di dexmedetomidina prima dell'estubazione è stato efficace nel ridurre la durata della ventilazione. ^[29] Questo risultato è stato confermato nei bambini cardiocirurgici. ^[30] Un ampio studio retrospettivo monocentrico ha evidenziato una buona efficacia della dexmedetomidina come singolo agente sedativo in pazienti pediatrici in ventilazione non invasiva. ^[31]

1.2. I PROTOCOLLI DI ANALGOSEDATIONE SONO UTILI NEI BAMBINI CRITICI RICOVERATI IN TERAPIA INTENSIVA?

RACCOMANDAZIONE 2 (Tabella 2):

Suggeriamo di adottare protocolli per somministrare la dose minima efficace di analgesici e sedativi, con l'obiettivo di ridurre la tolleranza e l'incidenza di analgo-sedazione difficile. L'interruzione quotidiana della sedazione deve essere considerata con cautela.

Forza della raccomandazione: Moderata

I dati sugli adulti dimostrano l'efficacia dei protocolli di analgesia e sedazione nel ridurre le complicazioni della degenza in terapia intensiva. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, la loro efficacia è meno evidente e solo pochi studi hanno dimostrato un impatto positivo dei protocolli nurse-driven. In uno studio multicentrico randomizzato, l'uso del protocollo di sedazione non ha ridotto la durata della ventilazione meccanica. Tuttavia, i pazienti del gruppo di intervento sono stati trattati con oppioidi sedativi per un minor numero di giorni. ^[32] In altri studi si è confrontata la fase precedente e successiva all'implementazione del protocollo, mostrando una riduzione delle dosi di analgesici e sedativi e dello sviluppo di tolleranza.

In particolare, in seguito all'implementazione del protocollo sono stati riportati: una riduzione della durata del trattamento con oppioidi e benzodiazepine ^[33], una riduzione dell'incidenza della WS ^[3, 34,35,36] una riduzione delle dosi giornaliere di benzodiazepine e una riduzione della durata della ventilazione meccanica nei bambini di età superiore ai 12 mesi ^[37], una riduzione delle dosi cumulative di benzodiazepine e di WS nei pazienti chirurgici. ^[38] Tuttavia, la sola implementazione di un protocollo non migliora la qualità dei trattamenti per un periodo di tempo prolungato, perché è necessario mantenere le strategie di rinforzo. ^[33,39]

Negli adulti ricoverati in TI è considerata efficace l'interruzione quotidiana della sedazione per diminuire la durata della ventilazione meccanica, della degenza in TI e delle dosi cumulative di benzodiazepine. Gli RCT nella popolazione pediatrica sono scarsi e i relativi risultati contrastanti. Il primo RCT ha mostrato una riduzione della durata della ventilazione meccanica, della degenza in TIP e della dose cumulativa di midazolam nei pazienti trattati con infusione sedativa interrotta rispetto all'infusione continua. ^[40]



Al contrario, in un successivo RCT è stato riportato che l'interruzione quotidiana della sedazione non produce questi risultati, bensì favorisce periodi più frequenti di under sedazione. ^[41] In uno studio più recente, è stata valutata l'interruzione giornaliera della sedazione in aggiunta al protocollo nurse-driven, riportando che l'interruzione giornaliera della sedazione non riduceva la durata della ventilazione meccanica, la degenza in TIP e le dosi di sedativi, associandosi invece a un aumento della mortalità. Per questo motivo, non si raccomanda questa strategia di trattamento. ^[42]

Infine, i protocolli basati sulla rotazione dei farmaci analgesici e/o sedativi non sono supportati dalla letteratura.

1.3. QUAL È IL MONITORAGGIO ADEGUATO DELL'ANALGESIA E DELLA SEDAZIONE NEL PAZIENTE PEDIATRICO RICOVERATO IN TERAPIA INTENSIVA?

RACCOMANDAZIONE 3 (Tabella 3):

Raccomandiamo di monitorare regolarmente il livello di analgosedazione nei pazienti pediatrici ricoverati in TI con strumenti validati.

Forza della raccomandazione: Strong

È difficile distinguere il dolore, il distress, la WS e il delirium nei bambini critici, perché i sintomi (a seconda dell'età del paziente) spesso non sono specifici e possono anche sovrapporsi. Per questo motivo, è di prioritaria importanza includere in ogni protocollo di analgesia e sedazione un monitoraggio regolare dei pazienti con scale validate ^[4,21] per valutare il livello di analgesia, sedazione, presenza di WS e di delirium. E' necessario implementare un piano formativo e di sensibilizzazione degli operatori sanitari, in particolare del personale infermieristico, nelle TI.

Le scale validate adottate per valutare il livello di analgosedazione dei bambini critici sono:

- la Comfort Behaviour Scale (CBS), un sistema di punteggio osservazionale basato su variabili comportamentali con lo scopo di valutare il distress e il dolore nei bambini critici. ^[43,44] La CBS fornisce range di sedazione adeguata over sedazione ed under sedazione. Essa può essere utilizzata anche nei bambini cardiocirurgici. L'ESPNIC raccomanda fortemente di adottare questo strumento per monitorare ogni 4-8 ore il livello di sedazione nei bambini critici ricoverati in Terapia intensiva.
- la *State Behavioural Scale* (SBS), un sistema di punteggio che definisce 6 livelli di sedazione in rapporto quello pianificato. ^[45]
- la *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS), un sistema che definisce 10 livelli di sedazione in rapporto quello pianificato. ^[46]
- la scala FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, Consolability*), la scala WONG BAKER e la scala di valutazione numerica (NRS), utilizzate (a seconda dell'età del paziente) in particolare per valutare e monitorare il dolore. ^[47,48,49]

Un uso regolare di queste scale può aumentare il carico di lavoro ma favorisce il miglioramento della qualità dei trattamenti.

Non esistono criteri unici per definire l'analgo-sedazione difficile (DAS). Recentemente, Lebet et al. hanno condotto un'indagine tra esperti per disegnare un modello che permetta di prevedere la DAS, dividendo le variabili associate alla DAS in tre gruppi. ^[50]

Variabili relative alla sedazione: necessità di utilizzare più di tre farmaci sedativi, sedazione inadeguata per più di 2 ore, necessità di aumentare le dosi di sedativi oltre i 90° centili rispetto alla dose iniziale abituale, necessità di somministrare al paziente dosi intermittenti di agenti bloccanti neuromuscolari per adattarlo al ventilatore.

Variabili relative agli eventi avversi: sospetto di delirium, estubazione non pianificata, rimozione non pianificata di dispositivi invasivi, risposta paradossale alla sedazione.

Variabili demografiche/diagnostiche: trisomia 21, sedazioni precedenti, pazienti non comunicanti, BMI (indice di massa corporea) superiore al 90° centile, malattia oncologica, disabilità moderata, bronchiolite.

Alcune di queste variabili sono state riportate da Mencia et al, compresa la presenza di ventilazione meccanica prolungata. ^[51]

2.1. QUALI FARMACI ANALGOSEDATIVI SONO UTILI IN CASO DI DAS?

RACCOMANDAZIONE 4 (tabella 4):

Suggeriamo di utilizzare la ketamina in caso di analgo-sedazione difficile, considerando il suo buon profilo di sicurezza.

Forza della raccomandazione: debole

In caso di DAS è indicato adottare una strategia di farmaci di terza linea, includendo molecole che agiscono sul recettore GABA o N-metil-D-aspartato (NMDA), con possibili rischi di neurotossicità.

L'infusione continua di ketamina può fungere da coadiuvante nei bambini difficili da sedare. Attualmente, vi è una mancanza di studi prospettici relativi all'uso della ketamina in TIP. ^[52] La review di Golding et al, che includeva solo serie di case report, ha evidenziato che con l'utilizzo della ketamina sedazione e analgesia erano soddisfacenti, si otteneva una migliore compliance e ossigenazione polmonare con effetti avversi minimi (nistagmo, vampate, una segnalazione di ipertensione). ^[53]

Soprattutto nei pazienti con broncospasmo la ketamina ha mostrato efficacia e un buon profilo di sicurezza. ^[54] In uno studio retrospettivo pubblicato nel 2017 è stato riportato che la ketamina può ridurre lo sviluppo di tolleranza agli oppioidi. ^[55] In un secondo studio retrospettivo pubblicato nel 2019, la ketamina, somministrata in infusione continua, non ha avuto alcun impatto sulla mortalità e sulla stabilità emodinamica dei bambini critici. ^[56]

Il propofol, secondo le raccomandazioni dell'AIFA, non dovrebbe essere usato in età pediatrica in infusione continua, soprattutto a causa del rischio di sviluppo della sindrome da infusione di propofol (PRIS). Tuttavia, secondo alcuni autori una dose inferiore a 4 mg/Kg/h è considerata sicura purché l'infusione non duri più di 48 ore. ^[57]

Il sevoflurano è stato utilizzato in TIP tramite il sistema AnaConDa, come coadiuvante dell'infusione di morfina, consentendo uno svezzamento da altri sedativi. ^[50] Un recente studio prospettico ha confermato la sua efficacia nello svezzamento dalla sedazione e dalla ventilazione in bambini critici che presentavano agitazione e sintomi di WS in fase di pre-estubazione. ^[58] Non sono ancora chiare né la dose più efficace, né la durata tollerata del trattamento.

Esistono pochi studi sull'efficacia della levomepromazina come agente sedativo nella popolazione pediatrica ricoverata in TI. Allo stato attuale, potrebbe essere utilizzata in stati di agitazione refrattari ad altri trattamenti. ^[59,60]

3.1. QUALI SONO LE INDICAZIONI PER UTILIZZARE GLI AGENTI BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI NEI BAMBINI RICOVERATI IN TERAPIA INTENSIVA?

RACCOMANDAZIONE 5 (tabella 5):

Suggeriamo di utilizzare i bloccanti neuromuscolari nei pazienti con grave insufficienza respiratoria e asincronia paziente-ventilatore refrattaria alle azioni intraprese per limitare il tasso di asincronia.

Forza della raccomandazione: debole

Gli agenti bloccanti neuromuscolari (NMBA) nei bambini critici sono limitati a indicazioni specifiche: garantire l'immobilità del paziente, adattare i pazienti alla ventilazione meccanica, ottenere una riduzione della domanda di ossigeno. Inoltre, gli NMBA sono utilizzati durante la procedura di intubazione endotracheale. Gli NMBA hanno dimostrato una farmacocinetica prevedibile anche in età pediatrica e non causano gravi effetti avversi. Inoltre, esiste un antagonista efficace del bromuro di rocuronio, il sugammadex, che presenta un buon profilo di sicurezza nei neonati e nei bambini.

La *Pediatric Cardiac Intensive Care Society* non segnala indicazioni specifiche sull'uso di NMBA e sottolinea che l'iponatriemia, l'ipokaliemia e l'ipocalcemia possono aumentarne l'effetto, mentre l'ipermagnesemia può diminuirlo. ^[3]

La *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference* raccomanda l'uso di NMBA nei pazienti adeguatamente sedati e con sindrome da distress respiratorio acuto pediatrico, per adattare i pazienti alla ventilazione meccanica, per diminuire le dosi di farmaci sedativi, per ottenere una riduzione della domanda di ossigeno e dello sforzo respiratorio. ^[61]

Uno studio prospettico condotto su bambini in ventilazione superiore a 24 ore e trattati con NMBA in infusione continua ha evidenziato una riduzione dello spessore del muscolo diaframmatico; tuttavia, è necessario confermare l'impatto clinico di questi dati. ^[62] Un'analisi secondaria di un RCT sull'ipotermia terapeutica ha mostrato che l'uso di NMBA non ha alcun impatto sulla mortalità e la morbilità dei bambini critici. ^[63] Un recente studio caso-controllo ha segnalato un aumento dell'incidenza di infezioni nei pazienti con insufficienza renale acuta trattati con NMBA. ^[64]

3.2. QUAL È IL MONITORAGGIO ADEGUATO DELL'ANALGOSEDATIONE NEL PAZIENTE PEDIATRICO RICOVERATO IN TERAPIA INTENSIVA E TRATTATO CON AGENTI BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI?

RACCOMANDAZIONE 6 (tabella 6):

Suggeriamo di monitorare il livello di sedazione nei pazienti trattati con agenti bloccanti neuromuscolari con EEG processato in continuo, tenendone in conto le limitazioni e la disponibilità.

Forza della raccomandazione: debole

Nei pazienti trattati con NMBA, il monitoraggio del livello di sedazione è una priorità e una sfida. I pazienti sono farmacologicamente immobilizzati, quindi non è possibile utilizzare scale osservazionali. Come già indicato, l'interruzione quotidiana degli NMBA nei pazienti pediatrici con l'obiettivo di monitorare i pazienti con scale osservazionali validate ^[61] può favorire l'insorgenza di eventi avversi.

Attualmente, l'elettroencefalogramma processato in continuo (cpEEG) è lo strumento più utilizzato e studiato negli adulti, ma esistono pochi studi relativi ai pazienti pediatrici. Un RCT eseguito in sala operatoria ha valutato l'effetto del mivacurium sull'Indice Bispettrale (BIS) e sull'Indice di Stato Cerebrale (CSI) non riportando alcuna modifica dei punteggi dopo l'infusione di NMBA e suggerendo la possibilità di monitorare correttamente il livello di sedazione adottando il cpEEG. ^[65] Nonostante il cpEEG non sia stato validato per valutare il livello di sedazione nei pazienti pediatrici (in particolare nei neonati) trattati con NMBA e la relativa disponibilità sia ancora limitata, suggeriamo di adottare questo strumento nei bambini critici se non è possibile utilizzare scale osservazionali. L'utilizzo di cpEEG richiede competenze specifiche di analisi del tracciato e comprensione dello score.

Le caratteristiche del sonno cambiano con l'età e lo sviluppo neurologico, sia in termini di durata che di frequenza di una fase rispetto alle altre. ^[66]

Il ricovero in TI espone i bambini a fattori ambientali, procedure e farmaci, provocando un'alterazione delle fasi fisiologiche del sonno. La maggior parte delle alterazioni dell'architettura del sonno sono state riportate nei bambini ventilati. ^[67]

Nei pazienti ustionati ricoverati in TI è stata segnalata frequentemente un'alterazione del sonno. ^[66, 68] Il dolore, la paura, l'ansia, spesso presenti nei pazienti ustionati, favoriscono la comparsa di effetti negativi sul sonno, soprattutto nei bambini più piccoli. La maggior parte dei farmaci analgesici e sedativi (oppioidi, benzodiazepine, ketamina, propofol) riduce le fasi del sonno a onde lente della fase *Non-Rapid Eye Movement (NREM)* e della fase *Rapid Eye Movement (REM)*, mentre la fase 1 aumenta, con frequenti arousal. ^[66,69,70]

Le modificazioni del sonno si sviluppano in TI e persistono dopo la dimissione del paziente. ^[71] Le alterazioni dell'architettura o della durata del sonno hanno un impatto su molti meccanismi fisiologici che facilitano l'insorgere di delirium o di sequele neurocognitive/neuropsichiatriche a lungo termine, immunodepressione, insufficienza metabolica e respiratoria, impedendo così il recupero del paziente e il relativo svezzamento dalla ventilazione meccanica.

Nonostante la dimostrazione di un impatto negativo sull'outcome del paziente, solamente alcuni studi recenti hanno esplorato quest'area di ricerca, anche a causa della presenza di molti fattori di confondimento.

Esistono diversi strumenti per valutare la qualità del sonno: polisonnografia (PSG), actigrafia, cpEEG e metodi basati sull'osservazione del comportamento del paziente.

La PSG è il gold standard. Tuttavia, questo strumento non è diffuso in TI e richiede un'alta competenza per essere utilizzato. Gli studi eseguiti con PSG hanno riportato che in TI: 1) il tempo per raggiungere la prima fase del sonno è più lungo (latenza di addormentamento), 2) la durata del sonno (periodo totale di sonno) non cambia ma copre soprattutto le ore diurne, 3) diminuisce la durata delle fasi più profonde (stadio 3, sonno a onde lente) e della fase REM; 4) aumenta la durata delle fasi meno profonde (stadio 1); 5) aumentano gli arousal. ^[72] Nei bambini critici le onde EEG possono subire alterazioni a causa del "danno cerebrale" dovuto allo stato clinico e alla terapia farmacologica. L'infusione di NMBA impedisce alla PSG di registrare l'attività muscolare del paziente, necessaria per analizzare l'elettrooculogramma. ^[67]

L'actigrafia è uno strumento meno complesso rispetto alla PSG, tuttavia non è stata validata nei pazienti critici. Può essere influenzata da ogni movimento (es. procedure infermieristiche). L'actigrafia non valuta la qualità del sonno.

Il cpEEG mostra una buona correlazione con la PSG, tranne che per la possibilità di individuare gli stati di allerta (Wakefulness), il periodo dopo l'inizio del sonno (Wakefulness After Sleep Onset) e la fase REM. ^[73]

Le valutazioni basate sull'osservazione del comportamento spesso non correlano con la PSG. ^[74,67]

4.1. QUAL È LA MIGLIORE STRATEGIA PER OTTIMIZZARE IL SONNO NEL PAZIENTE PEDIATRICO RICOVERATO IN TERAPIA INTENSIVA?

RACCOMANDAZIONE 7 (tabella 7):

Raccomandiamo di adottare in tutti i pazienti pediatrici ricoverati in TI le strategie per prevenire le alterazioni del sonno, in particolare quelle non farmacologiche (tecniche di rilassamento, coinvolgimento dei genitori, controllo dei fattori ambientali).

Forza della raccomandazione: forte

In età pediatrica Il trattamento farmacologico (melatonina e dexmedetomidina) utilizzato con lo scopo di prevenire e trattare le alterazioni del sonno in TI non è supportato da dimostrazioni basate sull'evidenza. Negli adulti, alcuni studi hanno riportato un effetto positivo delle strategie non farmacologiche, come le modifiche ambientali (in particolare il controllo della luce), sul nucleo soprachiasmatico e sul ritmo circadiano. ^[75, 76, 77] Nei neonati, il trattamento non farmacologico, come l'uso di nidi, amache, carezze, manovre, protocolli basati sulla riduzione del rumore e la regolazione della luce, il coinvolgimento dei genitori nella cura del paziente, ha mostrato un'efficacia sulla qualità del sonno. ^[78] È ragionevole pensare che queste strategie possano produrre gli stessi risultati anche nei pazienti pediatrici. Infine, sono stati riportati alcuni effetti positivi sulla durata e la qualità del sonno utilizzando sequenzialmente aloperidolo e zolpidem in pazienti pediatrici ustionati. ^[79]

Il delirium è una condizione cerebrale acuta che complica l'outcome nei bambini critici. Secondo il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition* (DSM-5) dell'*American Psychiatric Association*, il delirium presenta 5 caratteristiche fondamentali: un disturbo della coscienza e della "consapevolezza", un'insorgenza acuta (da ore a giorni) con un decorso fluttuante, la presenza di altri deficit cognitivi (memoria, linguaggio, visivo-spaziale, percettivo), il fatto che i criteri 1 e 3 non dipendano da deficit neurocognitivi preesistenti o da un grave deficit di consapevolezza (coma), la prova (anamnesi, esame fisico, esami di laboratorio) che il delirium sia conseguenza di una condizione clinica, di un'intossicazione da sostanze, dello svezzamento da farmaci o elementi multifattoriali. [80, 81, 21]

La fisiopatologia del delirium è complessa. Sembrano essere coinvolti in particolare tre meccanismi: la neuroinfiammazione, l'alterazione dei mediatori neurologici dovuta alla somministrazione di farmaci, lo stress ossidativo dovuto alla condizione clinica. Il risultato finale è un'alterazione della trasmissione neurologica con integrazione/elaborazione degli input sensoriali e risposta motoria.

Nei bambini critici sono tre i fattori che contribuiscono allo sviluppo del delirium: condizioni cliniche, trattamenti farmacologici, fattori ambientali. [83,84]

Esistono tre sottotipi di delirium pediatrico: il delirium iperattivo (caratterizzato da agitazione, irrequietezza, ipervigilanza, comportamento combattivo), il delirium ipoattivo (caratterizzato da letargia, deficit dell'attenzione, diminuzione della risposta agli stimoli), il delirium misto (caratterizzato da aspetti iperattivi e ipoattivi). Il delirium ipoattivo è il sottotipo più frequente. È correlato a un outcome peggiore. In uno studio longitudinale sul delirium pediatrico, il delirium ipoattivo e misto erano i sottotipi che si verificavano più frequentemente (rispettivamente 46,4% e 45,2%) mentre quello iperattivo era presente solo nell'8,4% dei pazienti. Spesso i bambini con delirium manifestano alterazioni dell'attività psicomotoria, con ritardo nella risposta agli stimoli o agitazione continua; inoltre, sono presenti labilità emotiva, stato inconsolabile, eccessiva tranquillità.

Frequentemente l'insorgenza del delirium pediatrico si verifica durante i primi tre giorni di ricovero in TIP. [85, 82, 86, 87]

Studi recenti hanno segnalato il fenomeno del delirium in più del 20% dei ricoveri in TI. In una ricerca multicentrica condotta presso 25 TIP, la prevalenza generale del delirium era del 25% e il 53% dei casi nei bambini ventilati. La prevalenza più alta è stata riportata nei bambini critici affetti da malattie infiammatorie/infettive. [88]

La presenza di delirium aumenta i costi del ricovero in TI indipendentemente dalla durata del ricovero, dalla gravità del paziente e dalla sua età. [89] Inoltre, essa favorisce le complicanze nei pazienti pediatrici critici. Uno studio prospettico ha evidenziato una forte e indipendente associazione tra delirium pediatrico e mortalità. [85] Un lavoro precedente ha riportato che il delirium pediatrico aumenta la durata della ventilazione e della permanenza in TI. [90] Ad oggi, non esistono prove sulla presenza di disturbi cognitivi a lungo termine nei bambini con una diagnosi di delirium durante il ricovero in TI. Tuttavia, la letteratura è scarsa e l'impatto sui caregiver non è ancora stato studiato [91]

5.1. È IMPORTANTE LAVORARE SUI FATTORI DI RISCHIO PER IL DELIRIUM PEDIATRICO IN TERAPIA INTENSIVA?

RACCOMANDAZIONE 8 (tabella 8):

Raccomandiamo di agire sui fattori di rischio modificabili di delirium, in particolare riducendo l'uso delle benzodiazepine.

Forza della raccomandazione: forte

I fattori di rischio non modificabili per lo sviluppo del delirium pediatrico sono: età prescolare, ventilazione meccanica, deficit cognitivo, cardiopatia congenita, insufficienza epatica, gravità al momento del ricovero, trattamento con vasopressori o con farmaci antiepilettici, degenza in TI superiore a 5 giorni. [92, 85, 89, 93, 86, 87] Al momento, devono ancora essere confermati altri possibili fattori (ustioni, trasfusioni).

I fattori modificabili per lo sviluppo del delirium pediatrico sono: trattamento con benzodiazepine (aumenta da 2,5 fino a 5 volte il rischio di sviluppare il delirium, con effetto dose-dipendente), ricorso alla contenzione e all'immobilizzazione del paziente, presenza di rumore, presenza di luce, alterazione del ritmo sonno-veglia, assenza dei genitori durante la degenza in TI, trattamento con farmaci anticolinergici. [85, 23, 82, 87, 22]

Per questo motivo, vengono proposti dei bundle preventivi per il delirium, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza nei bambini critici. **(Figura 3)** Tuttavia, la loro implementazione può essere ostacolata da problemi strutturali o dalla mancanza di risorse.

Figura 3

BUNDLE DELIRIUM PEDIATRICO

IL MEDICO

• Quotidianamente:



- o Modifica il dosaggio di analgesici/sedativi secondo l'obiettivo
- o Riduce al minimo la contenzione fisica/farmacologica
- o Rimuove linee/tubi/devices non necessari
- o Consulta Fisiatra/Fisioterapista per attuare fisioterapia
- o Utilizza un protocollo del sonno riducendo al minimo l'interruzione del sonno dalle 12:00 alle 4 del mattino e prescrivendo farmaci per favorire il sonno
- o Se scala del Delirium positiva, fa riferimento al bundle "paziente a rischio di Delirium" e fornisce alla famiglia informazioni sul delirium pediatrico

• Nel paziente a rischio di Delirium:



- o Confronta il punteggio corrente della scala di Delirium con quelli del giorno precedente
- o Interrompe trattamenti o farmaci al bisogno potenzialmente a rischio, se non più necessari (oppioidi / benzodiazepine / anticolinergici / antistaminici...)
- o Se scala dell'Astinenza positiva tratta la sindrome di astinenza
- o Favorisce l'utilizzo di risparmiatori di oppioidi / benzodiazepine
- o Consulta lo psichiatra per valutare l'indicazione ad agenti antipsicotici

L'INFERMIERE

• Quotidianamente tra le 8 e le 10:



- o Illumina la stanza
- o Si presenta al paziente (pz) e (se età adeguata) lo aiuta ad orientarsi (luogo/data/ora)
- o Usa strumenti di comunicazione anche per il pz non verbale e per il pz intubato
- o Crea gesti di routine quotidiana (terapia fisica / video / lettura / laboratori) anche con il coinvolgimento della famiglia
- o Mobilizza il paziente
- o Posiziona oggetti famigliari e coinvolge il pz con musica / arte / pet therapy
- o Identifica le attività in cui i famigliari possono essere coinvolti nella cura del pz
- o Incoraggia il pz a indossare i propri occhiali/lenti a contatto/apparecchi acustici

• Quotidianamente tra le 20 e le 23:



- o Spegne le luci della stanza
- o Discute con il team per avviare il protocollo del sonno, se appropriato
- o Si presenta al pz e lo aiuta ad orientarsi (luogo / data / ora)
- o Usa strumenti di comunicazione anche per il pz non verbale e per il pz intubato
- o Chiede la routine della buonanotte a casa e cerca di riproporla
- o Discute con il team la rimozione di linee / tubi se adeguata
- o Spegne la televisione/radio/dispositivi
- o Imposta in vibrazione il telefono personale / cercapersone
- o Regola la temperatura dell'ambiente
- o Se scala del Delirium positiva, punteggio dell'Astinenza elevato, tratta l'astinenza; se scala dell'Astinenza normale considera l'utilizzo di risparmiatori di oppioidi / benzodiazepine
- o Offre tappi per le orecchie, auricolari, cuffie o paraorecchie neonatali
- o Offre maschere per dormire
- o Offre una coperta calda

5.2. QUAL È LA MIGLIORE STRATEGIA IN CASO DI DELIRIUM PEDIATRICO?

RACCOMANDAZIONE 9 (tabella 9):

Suggeriamo di basare il trattamento del delirium sulla massimizzazione dei bundle preventivi. I farmaci antipsicotici devono essere utilizzati tenendo attentamente in considerazione le controindicazioni.

Forza della raccomandazione: moderata

Il fulcro della strategia è rappresentato dall'identificazione e dal trattamento dei fattori di rischio. Inoltre, è necessario considerare e ridurre al minimo i fattori modificabili.^[43, 95]

Occorre prestare la massima attenzione alla creazione di un ambiente familiare e confortevole, con riduzione della luce e del rumore.^[96, 97] Solitamente, le strategie per prevenire il delirium sono presentate in "bundle".^[96, 97] Se il paziente sviluppa delirium nonostante le strategie preventive, è necessario massimizzare l'implementazione dei bundle.

Il trattamento farmacologico segue le terapie degli adulti per via della scarsità e della bassa qualità della letteratura in età pediatrica. I farmaci antipsicotici, off-label per indicazione e, a volte, età, possono essere utilizzati nei bambini in casi selezionati. Prima di procedere al trattamento, è necessario controllare l'elettrocardiogramma, in particolare l'intervallo QT. Si suggerisce un approccio multidisciplinare che coinvolga un neurologo o un neuropsichiatra. Questi farmaci sono controindicati in caso di somministrazione al paziente di altre molecole che provocano il prolungamento del tratto QT o se il paziente soffre di una grave cardiopatia o di un blocco cardiaco. Infine, occorre valutare regolarmente gli elettroliti.^[98]

Secondo uno studio recente, a causa dell'occupazione del recettore dopaminergico D2, l'aloiperidolo ha provocato eventi avversi anche in caso di dosaggio corretto e di livello ematico inferiore al range terapeutico.^[99] In studi di bassa qualità (retrospettivi, serie di casi), olanzapina, risperidone sono stati utilizzati con buona efficacia^[100, 101, 102]

Studi promettenti ma aneddotici suggeriscono che la dexmedetomidina sia utile nel trattamento del delirium pediatrico.^[103]

5.3. COME SI MONITORA ADEGUATAMENTE IL DELIRIUM NEL PAZIENTE PEDIATRICO RICOVERATO IN TERAPIA INTENSIVA

RACCOMANDAZIONE 10 (tabella 10):

Raccomandiamo di monitorare il delirium nei bambini critici ogni giorno della degenza in TI utilizzando strumenti validati.

Forza della raccomandazione: forte

Attualmente, solo un terzo delle TIP adotta strumenti per monitorare il delirium^[104], nonostante esistano scale validate. Nel 2011, sulla scia della CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit*) per gli adulti, è stata sviluppata la pCAM-ICU (*Pediatric Confusion Assessment Method for the ICU*) per monitorare il delirium nei bambini di età superiore ai 5 anni.^[105] Nel 2014 è stata validata la CAPD (*Cornell Assessment of Pediatric Delirium*), includendo un anno dopo gli *anchor points* per formulare la diagnosi di delirium in età più giovane e nei bambini con ritardo dello sviluppo.^[106, 107] Per rendere applicabile la pCAM-ICU negli stessi gruppi di pazienti, nel 2016 è stata sviluppata la psCAM-ICU (*Preschool Confusion Assessment Method for the ICU*).^[108]

Nel 2018, dalla scala SOS (*Sophia Observation withdrawal Symptoms*) è stata sviluppata la scala SOS-PD (*Sophia Observation Symptoms-Pediatric Delirium*), che consente di monitorare con un unico strumento sia la sindrome da astinenza che il delirium. Questa scala può essere utilizzata per bambini di età superiore ai 3 mesi.^[109]

Sebbene la letteratura abbia riportato la presenza di WS e delirium nella popolazione pediatrica, la sovrapposizione di segni e sintomi rende difficile distinguere le due entità. Infatti, tutti gli strumenti per la diagnosi del delirium includono segni e sintomi di WS.^[110] L'ESPNIC raccomanda l'adozione della CAPD per monitorare il delirium pediatrico e per formare gli operatori sanitari che lavorano in TIP.^[4]

L'infusione prolungata di oppioidi e benzodiazepine mediante meccanismi farmacodinamici di desensibilizzazione dei recettori e di up-regulation intracellulari eccitatori favorisce la tolleranza. Con il termine "tolleranza" si intende la necessità di aumentare le dosi per ottenere l'effetto terapeutico. È associata alla dipendenza, cioè alla necessità di somministrare una sostanza per evitare i sintomi di astinenza. La WS è l'insieme dei sintomi dovuti a una brusca interruzione o a uno svezzamento troppo veloce dai farmaci che inducono tolleranza o dipendenza. È caratterizzata da segni a carico del sistema nervoso centrale, gastrointestinale e del sistema nervoso autonomo. (Tabella A)

Tabella A Segni e sintomi della sindrome da astinenza da oppioidi e benzodiazepine			
	Sistema nervoso centrale	Sintomi gastrointestinali	Sistema nervoso autonomo
Oppioidi	Ipertonia Mioclono Atassia Movimenti anomali Midriasi Pianto acuto	Vomito Perdita dell'appetito Diarrea	Tachipnea Sbadigli Starnuti Ipertensione
Benzodiazepine	Mioclono Pianto inconsolabile Smorfie Irrequietezza Allucinazioni visive Allucinazioni uditive Disorientamento Convulsioni Disturbi del movimento		Necessità di aspirazione frequente
Oppioidi e benzodiazepine	Tremori Stato d'ansia Agitazione/ pianto Irritabilità Disturbi del sonno Movimenti anomali	Vomito Perdita dell'appetito Diarrea	Febbre Sudorazione Tachicardia

L'incidenza della WS da oppioidi e benzodiazepine varia tra il 22,6% e il 64,6%. ^[111, 112] Questa elevata incidenza è stata riportata in uno studio prospettico multicentrico condotto nelle TIP italiane. ^[113]

La WS dopo l'infusione prolungata di dexmedetomidina si sovrappone ai sintomi della WS da oppioidi e benzodiazepine. ^[114, 113]

I pazienti con WS registrano una maggiore durata della ventilazione meccanica, degenza in terapia intensiva e in ospedale. Attualmente, non esistono studi sulle sequele neurocognitive a lungo termine dopo lo sviluppo della WS. ^[113, 116]

6.1 È IMPORTANTE LAVORARE SUI FATTORI DI RISCHIO PER LA WS PEDIATRICA IN TERAPIA INTENSIVA?

RACCOMANDAZIONE 11 (tabella 11):

Raccomandiamo di intervenire sui fattori di rischio modificabili della sindrome d'astinenza, in particolare evitando uno svezzamento superiore alla riduzione giornaliera del 20% rispetto alla dose iniziale.

Forza della raccomandazione: forte

I fattori di rischio più conosciuti per lo sviluppo la WS pediatrica sono la durata dell'infusione dei farmaci e le dosi cumulative somministrate. ^[117, 118] Tuttavia, alcuni studi hanno riscontrato lo sviluppo della WS a seguito di un'infusione durata meno di 5 giorni. ^[111, 112]

È stata riportata presenza di WS dovuta a dexmedetomidina dopo 48 ore di infusione e non esistono dati su quale sia il miglior timing di svezzamento di questo farmaco. ^[115]

Dosi cumulative di oppiacei (compresi i boli supplementari) uguali o superiori a 166,7 mg/kg (morfina- equivalenti) e dosi cumulative di benzodiazepine uguali o superiori a 60 mg/kg (midazolam-equivalenti) sono considerate fattori di rischio. Recenti studi hanno evidenziato che la somministrazione di dosi di midazolam superiori a (0,3-0,4 mg/Kg/ora) è predittiva dello sviluppo della WS. ^[111, 112, 117]

Inoltre, sono stati identificati alcuni fattori di rischio modificabili: la scelta del farmaco (la morfina sembra avere una minore probabilità di rischio rispetto ad altri oppioidi), il ricorso a più farmaci sedativi, uno svezzamento giornaliero superiore al 20% della dose iniziale, un elevato carico di lavoro del personale infermieristico. Attualmente, le variabili demografiche (età più giovane) e cliniche (ritardo neurocognitivo) non sono costantemente riportate come fattori di rischio della WS. ^[111, 112, 113, 119, 120]

6.2 QUALI SONO LE STRATEGIE MIGLIORI IN CASO DI WS PEDIATRICA?

RACCOMANDAZIONE (tabella 12):

Raccomandiamo di trattare i sintomi di astinenza con boli supplementari del farmaco ritenuto responsabile dei sintomi e modificando il piano di svezzamento.

Forza della raccomandazione: forte

È necessario prendere in considerazione il rischio dell'insorgenza di WS durante tutto il trattamento analgesico e sedativo, con l'obiettivo di minimizzare i fattori di rischio e lavorare sui fattori modificabili.

Per quanto riguarda la prevenzione, alcuni studi hanno riportato l'efficacia del protocollo nurse-driven nel ridurre le dosi cumulative, in particolare di benzodiazepine, mediante un maggiore utilizzo di strumenti di monitoraggio validati. ^[34, 35, 37]

Secondo alcuni autori, l'uso di alfa agonisti può ridurre le dosi cumulative di analgesici e sedativi. ^[121, 122]

Come strategia di prima linea della terapia della WS, si dovrebbe implementare la rimodulazione del piano di svezzamento, utilizzando eventualmente boli aggiuntivi del farmaco considerato responsabile dei sintomi.

Le molecole adottate in età neonatale per prevenire o trattare la WS non costituiscono una strategia basata sull'evidenza in età pediatrica. ^[114] Non esistono dati certi per supportare il ruolo degli antagonisti dei recettori, come il naloxone e il destrometorfano. Il metadone, un oppioide sintetico, può essere usato nello svezzamento dagli oppioidi con l'obiettivo di sospendere l'infusione endovenosa in 24 ore. L'effetto avverso più frequente del metadone è la sedazione eccessiva. ^[123, 124]

Il ruolo degli alfa agonisti nel trattamento della WS deve ancora essere confermato. Tuttavia, sia la clonidina che la dexmedetomidina potrebbero potenzialmente influire sulla prevenzione e sul trattamento della WS, grazie a un meccanismo che permette un'azione di risparmio degli oppioidi e alla soppressione del rilascio di catecolamine. ^[125, 126]

6.3 QUAL È IL MONITORAGGIO ADEGUATO DELLA WS NEL PAZIENTE PEDIATRICO RICOVERATO IN TERAPIA INTENSIVA?

RACCOMANDAZIONE 13 (tabella 13):

Raccomandiamo di monitorare regolarmente i sintomi di astinenza nei bambini critici trattati con analgesici e/o sedativi per più di 72 ore utilizzando strumenti validati.

Forza della raccomandazione: forte

In TI è difficile diagnosticare la WS e valutare l'efficacia del relativo trattamento, a causa della sovrapposizione di sintomi di analgesia o sedazione inadeguata, delirium, discomfort indotto da fattori ambientali (rumore, luce...) o altre condizioni patologiche. Inoltre, i sintomi di astinenza da oppioidi e benzodiazepine si possono sovrapporre. ^[110]

L'ESPNIC ha identificato due strumenti di monitoraggio per la WS da oppioidi e benzodiazepine validati nei bambini critici:

- *Withdrawal Assessment Tool-Version 1 (WAT-1)*
- *Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale (SOS)*

La WAT-1 è stata il primo strumento sviluppato e validato in età pediatrica. WAT-1 e SOS hanno mostrato sensibilità e specificità simili, mentre differiscono nella modalità di utilizzo, nel numero di item e nel tipo di stimolo del paziente. ^[4, 127, 128, 129]

La sedazione palliativa pediatrica (SPP) è definita come la somministrazione intenzionale di farmaci sedativi per alleviare uno o più sintomi refrattari, con lo scopo di ridurre la consapevolezza del bambino nel fine vita. ^[130] Un sintomo è refrattario quando ogni possibile trattamento ha esito negativo o se non è disponibile alcun metodo per alleviarlo in un periodo di tempo ragionevolmente tollerabile da un bambino nel fine vita. ^[131] I sintomi refrattari più comuni nel fine vita in età pediatrica sono: dolore, dispnea, affaticamento, delirium, convulsioni, vomito. ^[132]

Intenzionalmente, nella definizione di SPP non vi è distinzione tra sedazione continua e intermittente, sedazione leggera e profonda, considerando la "proporzionalità" come fondamento etico. ^[133]

L'obiettivo della SPP non è quello di accelerare il decesso nella fase terminale della vita, ma di alleviare il dolore e il distress dovuti ai sintomi fisici refrattari in assenza di altre opzioni terapeutiche. ^[134]



7.1 QUALI SONO LE STRATEGIE ORGANIZZATIVE PER ESEGUIRE UNA SPP CORRETTAMENTE?

RACCOMANDAZIONE 14 (tabella 14):

Raccomandiamo di definire precocemente un piano multidisciplinare concordato con i genitori per eseguire la sedazione palliativa pediatrica.

Forza della raccomandazione: forte

Pianificare le cure del fine vita è cruciale, non solo per il bambino ma anche per i genitori. I genitori ricorderanno per sempre l'ultimo periodo di vita del proprio figlio.

È necessario stabilire un piano di cura chiaro e multidisciplinare che deve essere concordato con i genitori dopo un consenso informato, in cui si indicherà di interrompere/non iniziare nuove terapie di supporto, in modo da consentire la morte naturale del paziente. I professionisti da coinvolgere sono tutte le figure che si occupano del bambino: pediatra, intensivista, palliativista, neonatologo, oncologo, pneumologo, neurologo, neuropsichiatra, psicologo, assistente sociale. ^[134,135,136]

Anche oggi molti bambini con patologia inguaribili decedono in TI, nonostante non possa essere considerato il luogo ideale per molte ragioni. ^[137,138]

In Italia, la Legge 38/2010 e 219/2017 stabilisce come diritto l'accesso, in presenza di sintomi refrattari, ad una sedazione palliativa. ^[139, 140]

7.2 QUAL È LA STRATEGIA TERAPEUTICA DA ADOTTARE PER OTTENERE UNA SPP ADEGUATA?

RACCOMANDAZIONE 15 (tabella 15):

Suggeriamo di adottare una strategia personalizzata per la sedazione palliativa pediatrica nei bambini e di garantirne la massima efficacia utilizzando dosi su misura per il paziente.

Forza della raccomandazione: debole

Non esiste una strategia terapeutica unica per eseguire la SPP, esistono tuttavia raccomandazioni di esperti e protocolli monocentrici. ^[141]

Secondo molti autori, quando il paziente mostra una forte agitazione, ansia o dispnea, l'uso del midazolam associato alla morfina, è considerato una strategia di prima linea, utilizzando dosi variabili. ^[142] La morfina è usata come singolo farmaco nel 25% dei casi e associata al midazolam nel 50%. ^[143]

Come terapia di seconda o terza linea, neurolettici, barbiturici, propofol e recentemente dexmedetomidina sono stati somministrati in caso di inefficacia del midazolam o qualora il sintomo refrattario da alleviare fosse il delirium. ^[103] Per trattare il delirium, alcuni esperti raccomandano l'uso dell'aloiperidolo, citato nella lista dell'OMS 2008 dei farmaci necessari nelle cure palliative pediatriche, con l'obiettivo di ridurre il midazolam. ^[134, 144] Esperienze monocentriche hanno indicato come efficace l'uso del propofol, soprattutto negli adolescenti o se la strategia di prima linea risulta inefficace. Le dosi di propofol riportate in letteratura sono comprese tra 0,5 e 16 mg/Kg/h; la durata dell'infusione è stata indicata fino a 30 giorni. ^[130, 145, 146, 147, 148] La ketamina è stata utilizzata nei bambini per controllare il dolore grave, con l'obiettivo di diminuire l'escalation di oppioidi o ridurre il dolore neuropatico. ^[149, 150, 151]

Il punto fondamentale è ottenere il comfort del paziente, aumentando le dosi dei farmaci e valutando la relativa efficacia. Le dosi di analgesici e sedativi nella SPP sono generalmente più alte rispetto a quelle indicate nelle caratteristiche del prodotto. Il monitoraggio dei segni vitali durante la SPP non è raccomandato. ^[131]

I bambini con ritardo del neurosviluppo possono essere ricoverati in TI per molte ragioni. La reazione al dolore in questi bambini è caratterizzata spesso da comportamenti disadattivi, freezing, autolesionismo o dalla perdita delle consuete abilità quotidiane. ^[152]

8.1 QUAL È IL GIUSTO MONITORAGGIO DELL'ANALGESIA E DELLA SEDAZIONE NEL PAZIENTE PEDIATRICO CON RITARDO DELLO SVILUPPO RICOVERATO IN TERAPIA INTENSIVA?

RACCOMANDAZIONE 16 (tabella 16):

Suggeriamo di monitorare il livello di sedazione, la presenza di delirium e la sindrome da astinenza nei bambini con ritardo dello sviluppo ricoverati in TI adottando strumenti validati, considerandone i limiti e coinvolgendo i caregiver.

Forza della raccomandazione: debole

La valutazione del dolore è difficile a causa delle comorbidità del paziente. Il livello di ritardo del neurosviluppo comporta una diversa espressione e modalità di comunicazione. ^[153] I pazienti con paralisi cerebrale mostrano spesso anomalie del movimento e della postura con ipertono, spasticità, alterazioni sensoriali, cognitivi, comunicativi o comportamentali. Pertanto, il rischio di sottostimare la gravità del dolore o di ritardarne la diagnosi è alto. Una recente analisi secondaria di uno studio randomizzato ha riportato l'uso di una dose cumulativa inferiore di farmaci analgesici e sedativi nei bambini con ritardo dello sviluppo ricoverati in TI rispetto agli altri pazienti. Tuttavia, è stata riscontrata in quel gruppo una maggiore incidenza di WS. Gli autori hanno quindi sottolineato il rischio associato ad un monitoraggio inadeguato per valutare il discomfort in questi bambini. ^[154]

Revised Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (r-FLACC) e *Non-Communicating Children's Pain Checklist Postoperative Version (NCCPC-PV)* sono scale validate nei bambini con ritardo dello sviluppo, facilmente utilizzabili in ospedale anche in assenza del caregiver. ^[155, 156] È disponibile la versione validata in lingua italiana ^[157, 158]. Ad oggi, non esiste una scala validata per l'utilizzo in TI. Durante la valutazione, è in genere necessario il coinvolgimento dei caregiver per comprendere meglio il comportamento del bambino e le sue alterazioni. Strumenti più complessi (*NCCPC-revised*, *Paediatric Pain Profile*) sono rappresentati da diari che raccolgono la storia del dolore del bambino, con punteggi personalizzati. Data la loro complessità, questo monitoraggio non è applicabile in TI. Nei bambini di età 0-3 anni con sindrome di Down è stata proposta la CBS per valutare il distress, con buoni risultati. ^[159]

Per monitorare il delirium, gli autori della scala CAPD hanno sviluppato degli "anchor points" per i bambini con ritardo dello sviluppo, avvalendosi della collaborazione dei caregiver durante il ricovero in TI. ^[107]

Il monitoraggio strumentale può non essere preciso in questi bambini. In uno studio eseguito durante un intervento chirurgico in pazienti pediatrici con ritardo dello sviluppo è stato riscontrato come le convulsioni, la malattia cerebrale, la terapia antiepilettica/neurologica possano promuovere un punteggio BIS più basso rispetto agli altri bambini. ^[160]

I pazienti con ritardo del neurosviluppo hanno spesso bisogno di un trattamento farmacologico cronico. È necessario considerare le potenziali interazioni tra queste terapie e i farmaci analgesici e sedativi somministrati in TI e il loro impatto sulla sicurezza del paziente. ^[161] Attualmente, sono pochi gli studi in merito.

8.1 QUAL È IL MODO MIGLIORE PER COMUNICARE CON I GENITORI DEI BAMBINI CRITICI RICOVERATI IN TI PER QUANTO RIGUARDA L'ANALGESIA E LA SEDAZIONE?

RACCOMANDAZIONE 17 (tabella 17):

Raccomandiamo di spiegare ai genitori il significato dell'analgesia e della sedazione e dei farmaci off-label. Se l'analgesia e la sedazione durano più di 48 ore, raccomandiamo di informare i genitori del rischio di insorgenza della sindrome da astinenza e del delirium

Forza della raccomandazione: forte

Il problema degli analgesici e dei sedativi "off-label"

In età pediatrica, molti farmaci vengono somministrati secondo modalità diverse (off-label) rispetto da quelle previste e autorizzazione delle autorità regolatorie. E' necessario condurre studi per ottenere dati farmacologici nei neonati e nei bambini, superando le difficoltà legate a fattori etici, economici, biologici e fisiologici proprie di questi pazienti. Sono stati quindi promossi piani di ricerca pediatrica (PIP) e, nel 2017, secondo il report presentato al Parlamento e al Consiglio Europeo, 10 anni dopo il Regolamento pediatrico UE, si è evidenziato un aumento del numero di PIP approvati e di autorizzazioni per farmaci pediatrici, oggi "in-label". ^[162] Il database europeo EudraCT conferma che la ricerca clinica è aumentata, ma a causa dei limiti della ricerca clinica è prioritario sviluppare un nuovo approccio, come modelli di simulazione, modelli di estrapolazione....

In Italia, due leggi regolano i farmaci off-label per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). La prima è la Legge 648/1996, relativa ai farmaci utilizzati per indicazioni non autorizzate e in assenza di un'opzione alternativa. L'altra è la Legge 79/2014, relativa ai farmaci utilizzati per indicazioni non autorizzate e in presenza di un'opzione alternativa, qualora i dati scientifici riportino appropriatezza e vantaggio economico. Grazie a questo regolamento, molti farmaci analgesici e sedativi sono stati autorizzati da AIFA: ketamina, morfina, fentanil, alfentanil, remifentanil, propofol, midazolam, agenti bloccanti neuromuscolari, anestetici locali, antagonisti come sugammadex, naloxone e flumazenil e, più recentemente, dexmedetomidina. ^[26, 163] Per ogni farmaco, che rimane in modalità "off-label", sono state precisate le specifiche indicazioni d'uso autorizzate.

In attesa di ulteriori dati, si suggerisce di personalizzare il trattamento del paziente, valutandone le condizioni cliniche, con l'obiettivo di ridurre al minimo le dosi e la durata della terapia.

Opinione dei genitori

Per i pazienti pediatrici ricoverati in TI il coinvolgimento dei genitori è una priorità. Il contatto con la famiglia, secondo il modello *family-centered care*, è uno strumento efficace e sempre da adottare. È necessario fornire ai genitori informazioni comprensibili che descrivano "cosa sta succedendo" e "cosa sentirà il/la bambino/a", utilizzando eventualmente un mediatore culturale, ascoltare il punto di vista dei genitori, rispettandone, se possibile, i desideri e incoraggiare la partecipazione della famiglia alle cure del paziente. Studi recenti sottolineano in modo particolare l'importanza del ruolo dei genitori nella prevenzione, valutazione e trattamento del delirium ^[154] e della WS ^[165].

Per valutare l'opinione dei genitori, in queste raccomandazioni abbiamo elaborato un questionario esplorativo anonimo composto da 6 domande relative all'analgesia e alla sedazione. **(Materiale supplementare 4)**

Sono state coinvolte 4 TIP. Il questionario è stato sottoposto in fase di dimissione a 19 genitori il cui bambino/a era stato ricoverato/a per più di 48 ore e sottoposto a trattamento analgosedativo durante il ricovero.

Considerando i risultati (vedi sotto), il livello di gradimento è stato buono in 4/6 domande e in 18/19 questionari.

Sono state segnalate due aree di miglioramento:

- l'ambiente, considerato fattore di disturbo in termini di luci, rumore, interruzioni (domanda 4) (**Figura 4**)
- la comunicazione relativa alla WS e, in particolare, al delirium, considerata inadeguata (domanda 6) (**Figura 5**)

Figura 4 – Fattori di disturbo

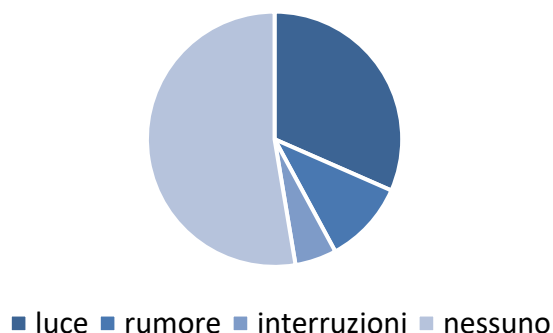


Figura 5 - Comunicazione relativa a sindrome da astinenza e delirium





TABELLA B

Raccomandazioni di ricerca

Raccomandazione 1	R1	<i>Studi sullo svezzamento dall'infusione prolungata di dexmedetomidina</i>
Raccomandazione 2	R2	<i>Studi sull'efficacia dei protocolli di rotazione dei farmaci (analgesici o sedativi)</i>
Raccomandazione 4	R4.1	<i>Studi sull'infusione prolungata di ketamina.</i>
	R4.2	<i>Studi sull'efficacia e la sicurezza di altri farmaci usati in caso di DAS (es. sevoflurano)</i>
Raccomandazione 5	R5	<i>Studi sulla durata del trattamento NMBA</i>
Raccomandazione 6	R6	<i>Studi sul cpEEG nei lattanti</i>
Raccomandazione 7	R7.1	<i>Studi sulla prevenzione e il trattamento dei disturbi del sonno in TIP</i>
	R7.2	<i>Studi sul monitoraggio della qualità del sonno in TIP con strumenti diversi dalla PSG</i>
Raccomandazione 8	R8.1	<i>Studi sull'efficacia degli alfa-agonisti nel ridurre l'incidenza del delirium nei pazienti critici</i>
	R8.2	<i>Studi sull'impatto della riduzione dei fattori modificabili nel delirium pediatrico</i>
Raccomandazione 9	R9	<i>Studi sulla prevenzione e il trattamento farmacologico del delirium pediatrico</i>
Raccomandazione 11	R11	<i>Studi sullo svezzamento dopo infusione di ketamina e alfa-agonisti</i>
Raccomandazione 12	R12	<i>Studi sulla prevenzione della WS adottando strategie di svezzamento o strategie farmacologiche</i>
Raccomandazione 15	R15	<i>Studi che descrivano le caratteristiche della SPP nei bambini ricoverati in TI</i>
Raccomandazione 16	R16.1	<i>Studi sulle interazioni farmacologiche tra la terapia cronica del paziente e il trattamento analgesico e sedativo somministrato in TI</i>
	R16.2	<i>Studi sullo sviluppo di strumenti dedicati ai bambini con ritardo dello sviluppo ricoverati in TIP</i>

MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

1a: Dati Analgesia e Sedazione

	First Author	Journal, Year, PMID	Research Question	Design	Setting	Time period (years)/Country	Patients/Age	Primary end-point	Secondary end-points
1	Welzing L	ICM 2012 22456770	Efficacy and safety of remifentanyl-based regimen for analgesia and sedation in PICU	RCT double-blind	Single-center PICU	November 2006-March 2010/Germany	24 Pts/Neonates (≥ 36 EG)-young infants (<60 days) Pts mechanically ventilated for at least 12-96 h	Extubation time following discontinuation of the opioid infusion	To compare efficacy and safety of remifentanyl-based regimen to fentanyl-based regimen
2	Wolf A	Health Technology Assessment 2014 26099138	Evaluation of intravenous clonidine as an alternative to intravenous midazolam as sedative agents in critically ill children	RCT double-blind equivalence trial SLEEPS study	Multi-centers 10 PICUs	November 2009-May 2012//UK	129 Pts mechanically ventilated/30 days-15 years	Adequate sedation= COMFORT score 17-26 for $\geq 80\%$ of the time with a ± 0.15 margin of equivalence	Percentage of time spent adequately sedated, increase in sedation/analgesia, recovery after sedation, side effects and safety data
3	Ista E	PCCM 2005 15636661	Development of a scoring system to assess pain and distress: the COMFORT "behavioral" (COMFORT-B) scale	Prospective observational study	Single-center PICU	March 2002-November 2002/The Netherlands	78 Pts/0-18 years. Exclusion Criteria: severe mental retardation, severe hypotonia or neuromuscular blockade	To assess whether physiologic variables (heart rate, mean arterial pressure) are really useful in the judgment of sedation with the COMFORT scale	To determine new cutoff points for a COMFORT scale restricted to behavioral items COMFORT-B
4	Curley MAQ	PCCM 2006 16446601	Development of a scoring system to assess sedation/agitation levels: the State Behavioral Scale (SBS)	Prospective study	Single-center PICU	2000-2004/USA	91 Pts intubated and mechanically ventilated/6 weeks-6 year. Exclusion Criteria: postoperative patients, neuromuscular blockade, in pain, unstable, at risk for withdrawal	To demonstrate preliminary construct validity and inter-rater reliability of the SBS	
5	Grant MJC	PCCM 2016 27654816	Dex use in PICU	Secondary analysis of the RESTORE (RCT) database	Multi-centers 31 PICUs	June 2009-December 2013/USA	2449 children with acute respiratory failure/2 weeks-17 years	To describe Dex use in PICU as primary agent (DEXp), as secondary agent (DEXs) or to facilitate endotracheal extubation(DEXe)	
6	Kerson AG	J Intensive Care 2016 27800163	Development of a scoring system to assess sedation/agitation levels: the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	Prospective study	Single-center PICU	USA	50 Pts/2 months-21 years Exclusion Criteria: neuromuscular blockade, quadriplegia, impaired hearing and visual acuity	Validation of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children	
7	Zuppa AF	Crit Care Med 2019 30920410	Pharmacokinetics and pharmacogenomic of morphine in critically ill pediatric patients	Prospective observational study	Multi-centers 13 PICUs	USA	66 Pts mechanically ventilated for acute respiratory failure/0.4-17.6 years. Inclusion Criteria: Pts receiving morphine continuous infusions, weight ≥ 7 Kg	To develop a PK-model to quantify the effects of critical illness or MV or genetic polymorphisms on morphine PK in PICU	
8	Zuppa AF	Crit Care Med 2019 30672747	Pharmacokinetics and pharmacogenomic of midazolam in critically ill pediatric patients	Prospective observational study	Multi-centers 13 PICUs	USA	173 Pts mechanically ventilated for acute respiratory failure/0.32-18 years. Inclusion Criteria: Pts receiving midazolam continuous infusions, weight ≥ 7 Kg	To develop a PK-model to quantify the effects of critical illness or MV or genetic polymorphisms on midazolam PK in PICU	
9	Best KM	J Pediatr 2018 30527750	Analgesia and sedation need in critically ill children with neurocognitive impairment	Secondary analysis of the RESTORE (RCT) database	Multi-centers 31 PICUs	June 2009-December 2013/USA	412 Pts (17% of all RESTORE study PTS)/media age 6.2 years. Pts with pre-existing cognitive impairment had baseline PCPC ≥ 3	To compare analgesia and sedation management between critically ill children with pre-existing cognitive impairment and critically ill neurotypical children	To compare indicators of therapeutic efficacy



MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

	Intervention/Method	Control Group/Comparison group	Main Results	Measurements	Data Analysis	Strengths and limitations
1	Remifentanyl/Midazolam 11 Pts (8 Male)	Fentanyl/Midazolam 12 Pts (8 Male)	Extubation time was significantly shorter in the remifentanyl group. Efficacy (scores in desired range) between two regimen was comparable. Safety (hemodynamic stability) profiles were similar. No adverse events	Hartwig Sedation Score	Descriptive statistics. Comparison of variables by Mann-Whitney u test	Downgraded in quality assessment due to directness limitation: people of interest are older than those in the study
2	Clonidine/Morphine 65 Pts (43 Male)	Midazolam/Morphine 64 Pts (38 Male)	Equivalence was not demonstrated. Non-inferiority of clonidine to midazolam was established	COMFORT score	Comparison of variables by chi-squared test, Fishers exact test, Mann-Whitney u test. Kaplan-Meier survival analysis and log-rank test. Mix models for longitudinal data analysis. Health economics analysis plan	Downgraded in quality assessment due to the low recruitment rate than the planned number
3	None Nurses assessed the Pts every 8-hr shift at set times		Physiologic variables do not correlate well with behavioral items of the COMFORT scale. When COMFORT-B scores ≥ 11 and ≤ 22 adequate sedation cannot be based on COMFORT-B scores alone	COMFORT, Nurse Interpretation of Sedation Score (NISS)	Psychometric evaluation: interrater reliability, internal consistency, and concurrent validity were calculated	
4	None Nurses simultaneously assessed the Pts		This study demonstrate preliminary construct validity and inter-rater reliability pf the SBS for use in Pts supported on mechanical ventilation	SBD, NRS	Psychometric evaluation: interrater reliability, construct validity. Subgroup analyses were made	
5	Dex prescribed according to protocol, was used in periextubation period within a nurse-implemented goal-direct sedation algorithm	Usual care: Dex use was unrestrained. Most analyses focus on the usual care Pts	Dex use increased during the time period of the study. DEXp was used in low critically Pts and offered rapid achievement of targeted sedation. DEXs was used in high critically Pts and did not improve sedation profile. DEXe abbreviated ventilator weaning	FLACC scale, Wong-Baker FACES scale, INRS, SBS, WAT-1	Multivariate statistics. Linear, logistic, multinomial logistic, cumulative logit regression models for continuous, binary, nominal, ordinal variables	Upgraded in quality assessment due to low imprecision
6	None Nurses and researchers assessed the Pts		RASS is validated for assess levels of sedation and agitation in pediatric patients. It can be used to assess responsiveness and to recognize hypoactive and hyperactive delirium	RASS, VAS, UMSS	Psychometric evaluation: interrater reliability, concurrent validity. Subgroup analyses were made	
7	In Pts receiving morphine continuous infusion, blood samples were collected for drug quantification and genomic evaluation		Body weight and post-menstrual age are relevant predictors of PK parameters of morphine and its metabolites. Duration of MV ≥ 10 days reduces metabolite formation and elimination. The polymorphisms in UGT2B7 SNPs do not impact metabolism of morphine	Plasma concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide. Genotypes identification	Serial blood sampling for drug quantification and single blood collection for genomic evaluation. Develop of PK and pharmacogenomic model	
8	In Pts receiving midazolam continuous infusion, blood samples were collected for drug quantification and genomic evaluation		Body weight, age, hepatic and renal functions and UGT2B7 rs62298861 polymorphism are relevant predictors of midazolam PK variables. Midazolam clearance decrease with hepatic and renal dysfunction. Clearance increase in the minor allele with respect to major allele	Plasma concentrations of midazolam, 1' and 4'-hydroxymidazolam metabolites, 1' and 4' glucuronide metabolites. Genotypes identification	Serial blood sampling for drug quantification and single blood collection for genomic evaluation. Develop of PK and pharmacogenomic model	
9	Analgesic and sedative drugs prescribed according to protocol	Analgesic and sedative drugs prescribed according to unrestricted usual care/local practice norms	Adjusting for age and severity of illness, cumulative doses of opioids and BDZ were lower in Pts with cognitive impairment, they had more study days awake and calm, and more documented iatrogenic withdrawal symptoms	FLACC scale, Wong-Baker FACES scale, INRS, SBS, WAT-1	Multivariate statistics	

MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

1b: Dati Analgesia e Sedazioni difficili

	First Author	Journal, Year, PMID	Research Question	Design	Setting	Time period (years)/Country	Patients/Age	Primary end-point	Secondary end-points
1	Gupta K	PCCM 2012 21283046	Efficacy of daily interruption of continuous sedative infusion to reduce ventilation	RCT unblinded	Single-center PICU	January 2007-December 2007/ North India	102 Pts/ age mean 4.1 years Mechanically Ventilated for >48 hours	To compare length of MV and duration of PICU stay	Number and % of days awake on sedative infusion, AEs, total dose of sedatives
2	Verlaet CWM	Paediatr Anaesth 2014 23980693	Feasibility of daily interruption of sedatives in critically ill children	RCT unblinded	Single-center PICU	November 2004-October 2006/The Netherlands	30 Pts / 0-12 years Mechanically Ventilated for >24 hours	To determine the total amount of sedatives and number of bolus in the first 3 days, number of incidents	Length of MV and duration of PICU stay, changes in COMFORT-B
3	Curley MAQ	JAMA 2015 25602358	Protocolized sedation in PICU: nurse-implemented, goal-directed sedation protocol	RCT Cluster randomized design unblinded RESTORE study	Multi-centers 31 PICUs	June 2009-December 2013/USA	2449 Pts / 2 weeks-17 years Pts mechanically ventilated for acute respiratory failure	To determine the impact of protocolized sedation on duration of MV	Time to recovery from respiratory failure, weaning from MV, PICU and hospital LOS, mortality, sedation-related AE, IWS occurrence
4	Vet NJ	ICM 2016 26602782	Combined use of daily sedation interruption and protocolized sedation	RCT blinded	Multi-centers 3 PICUs	October 2009-August 2014/ The Netherlands	129 Pts/0-18 years Critically ill children mechanically ventilated for at least 48 h	Number of ventilator-free days at day 28: number of days without MV (continuously ≥48 h) during 28 day period after randomization	PICU and hospital LOS 30-day mortality, sedatives total doses, additional sedative drugs, number COMFORT-B <11 and >22, incidence of IWS. AEs
5	Franck LS	PCCM 2008 18838937	Assessment IWS in pediatric PICU patients	Prospective observational with repeated-measures design.	Two PICUs	February 2004-April 2006/USA	83 Pts/2 weeks-18 years, median 35 months Pts with acute respiratory failure received continuous opioids infusion >5 days	To develop and test validity and reliability of WAT-1 score	
6	Ista E	CCM 2008 18596622	Benzodiazepine and opioid withdrawal	Prospective observational with repeated-measures design.	Two PICUs	September 2005-February 2006/The Netherlands	79 Pts/0-16 years, median 3.4 months Pts received intravenous MDZ and/or opioids for ≥ 5 days	To evaluate the frequencies of withdrawal symptoms and form the basis for an assessment tool	Correlations with total doses and duration
7	Ista E	PCCM 2013 23962832	Assessment IWS in pediatric PICU patients	Prospective observational with repeated-measures design.	Single-center PICU	March 2009-September 2010/The Netherlands	154 Pts/0-16 years, median 5 months Pts received intravenous BDZ and/or opioids for ≥ 5 days	To establish SOS value, cutoff scores and test sensitivity to change	To explore risk factors for IWS
8	Best KM	PCCM 2016 26509816	Analysis of patterns of sedation weaning among critically ill children recovering from acute respiratory failure	Secondary analysis of data prospectively collected during prerandomization on phase of RESTORE trial	Multi-centers 22 PICUs	January-July 2009/USA	145 Pts/2 weeks-17 years. Pts experienced ≥5 days of opioids during MV for acute respiratory failure	Descriptive analysis: Pts characteristics, presence of tolerance and IWS	
9	da Silva PSL	J Addict Med 2016 26927302	IWS: risk factor, rate, outcomes	Prospective Observational Study	Single-center PICU	January 2012-December 2014/Brazil	137 Pts/1 month-16 years Pts requiring MV ≥72 h and received continuous FNT-MDZ infusion ≥3 days	To evaluate the incidence of withdrawal syndrome in PICU Pts	Assessed risk factors and Pts outcome
10	Vet NJ	PCCM 2016 27662565	Effect of daily sedation interruption + protocolized sedation on short-term clinical outcome (8 weeks after PICU discharge)	Preplanned prospective analysis of RCT	Two PICUs	The Netherlands	64 Pts/0 -18 years Critically ill children mechanically ventilated at least 48 h	To compare short-term health-related quality of life and posttraumatic stress symptoms between the two RCT groups (see study n.4)	



MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

11	Best KM	CCM 2017 27513532	Risk factor for IWS: identify clinical profile of Pts, process and system level factors, predictors of IWS	Secondary analysis of the RESTORE (RCT) database	Multi-centers 31 PICUs	June 2009-December 2013/USA	1157 Pts (47.2% of all RESTORE study PTS)/2 weeks-17 years. Pts with ≥ 5 days of sedation during MV for acute respiratory failure	To generate a predictive model of risk factors for IWS	
12	Amigoni A	PCCM 2017 28157809	Occurrence of IWS	Prospective Observational study	Multi-centers 8 PICUs	November 2012-May 2014/Italy	113 Pts Mechanically Ventilated treated with analgesic and sedatives ≥ 5 days/ <18 years	To establish the frequency of IWS in Italian PICUs	Difference in Pts clinical profile, sedatives treatments, outcome
13	Gaillard-Le Roux B	PCCM 2017 27801707	Nurse-driven sedation protocol in a PICU	Two-phase prospective observational control study. Before (15 months) and after (18 months) protocol implementation	Single-center PICU	October 2010-December 2013/France	235 Pts/ 28 days-18 years Pts requiring MV for more than 24 h	To evaluate impact of nurse-driven sedation protocol on MV	To evaluate impact of protocol on sedatives daily-doses, and sedation complications
14	Dreyfus L	Ann. Intensive Care 2017 28341980	Nurse-driven sedation protocol in a PICU	Two-phase prospective observational control study. I Before (12 months) and after (11 months) protocol implementation	Single-center PICU	January 2013-March 2015/France	200 Pts/ 0-18 years Pts requiring MV for more than 24 h	To evaluate impact of nurse-driven sedation protocol on MV	Impact of protocol on sedatives total doses and duration, PICU LOS, incidence of VAP,IWS
15	Neunhoeffe r F	Eur J Pediatr Surg 2017 27454068	Nurse-driven sedation protocol in a PICU	Two-phase prospective observational control study. Before (15 months) and after (15 months) protocol implementation	Single-center PICU	October 2010-March 2013/Germany	226 Pts/1-16 years Mechanically Ventilated (>24 h) postsurgical children	To evaluate impact of protocol on MV duration, total doses of BDZ and opioids, PICU LOS, occurrence of WS	To investigate the effect in subgroups not naïve to BDZ or opiates (oncological, post-transplantation)
16	Mencia S	PCCM 2018 29557840	Sevoflurane as an alternative for difficult sedation in PICU	Prospective Observational study	Two PICUs	June 2011-June 2017/Spain	23 Pts/ 1month-16 years, median 6 months	Effectiveness of sevoflurane in critically ill children difficult to sedate	
17	Sanavia E	PCCM 2019 31261229	Drug rotation protocol	Prospective Observational study	Single-center PICU	June 2012—June 2016/Spain	100 Pts/1 month-16 years Pts requiring sedative-analgesic continuous infusion >4 days	To assess the implementation of sedative and analgesic drug rotation protocol	To analyze the incidence of WS, drug doses, time of drugs infusion
18	Pavcnik M	Minerva Anesthesiol 2019 30871299	Sevoflurane during weaning from MV	Prospective Observational study	Single-center PICU	January 2014-January 2017/Slovenia	40 Pts/Pts ready for weaning from MV and with WAT-1 ≥ 8 at de-escalation of sedatives	To evaluate feasibility and efficacy of sevoflurane sedation during weaning from MV	Effects on hemodynamics, development of psychomotor dysfunction after discontinuation

MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

	Intervention/Method	Control Group/ Comparison group	Main Results	Measurements	Data Analysis	Strengths and limitations
1	Interrupted sedative infusion 46 Pts	Continuous sedative infusion 56 Pts	Length of MV, duration of PICU stay and total dose of midazolam were significantly reduced in the interrupted group. AE were similar in both the groups	Total duration of MV and length of ICU stay. Awake days on sedation, AE, total dose of sedatives Ramsay score	Comparison of variables by t test or Mann-Whitney u test. Survival analyses (Kaplan-Meier) and Cox proportional hazard regression analyses to adjust for confounding factors	
2	Interrupted sedative infusion 15 Pts	Standard of care 15 Pts	Total amount of sedatives were lower in intervention group. N° of bolus similar. Length of MV and duration of PICU stay were significantly reduced. No differences in incidents were found COMFORT-B showed more variation and were higher in intervention group	COMFORT-B	Comparison of variables by Mann-Whitney u test and Fishers exact test. Kaplan-Meier survival analysis with P-value calculated by Log-Rank test	
3	Protocolized sedation 17 PICU,1225 Pts	Usual care 14 PICU,1224 Pts	Duration of MV was not different Sedation related AE were not different. Intervention Pts were exposed to fewer days of opioid, fewer sedative classes. They were more often awake and calm while intubated and had more days without any report of pain or agitation	FLACC scale, Wong-Baker Faces Pain Scale, INR scale, SBS scale, WAT-1 scale	Comparison analysis by Kaplan-Meier curves and proportional hazards regression. Exploratory analysis by logistic, multinomial logistic, cumulative logit, linear and Poisson regression	
4	Daily sedation interruption + protocolized sedation 66 Pts	Protocolized sedation 63 Pts	The study was terminated prematurely due to slow recruitment rates. Number of ventilator-free days not differ. Median PICU and hospital LOS not differ. Median cumulative sedative drugs dose not differ. Undersedation was more frequent in intervention group. Mortality at 30 days was higher in intervention group	COMFORT-B, NISS, NRS, SOS	Comparison of variables by Mann-Whitney test and Fishers exact test. Multiple linear regression analysis. Kaplan-Meier survival analysis and log-rank test. Penalized Cox analysis	Downgraded in quality assessment due to the low recruitment rate than the planned number
5	None Pediatric critical care nurses assessed eligible at-risk pediatric patients for the presence of 19 withdrawal symptoms and rated the patient's overall withdrawal intensity using a Numeric Rating Scale		WAT-1 an 11 items (12 point) scale. The scale showed good concurrent and construct validity for score >3	19 symptoms from Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Score	Psychometric evaluation. Descriptive statistics and univariate analysis	
6	None Nurses assessed withdrawal symptoms using Sophia Benzodiazepine and Opioid Withdrawal Checklist (24 symptoms)		A significant correlation were found between total doses and duration of use and max sum score	24 symptoms from Sophia Benzodiazepine and Opioid Withdrawal Checklist	Descriptive statistics, Spearman's rank-correlation coefficient. Psychometric evaluation Univariate analysis	
7	None Nurses assessment IWS using SOS and NRS withdrawal that represents opinion of the severity		SOS is a valid tool suitable for BDZ and opioid WS; cutoff score is ≥4; SOS shows sensitivity to change. Risk Factors for IWS are: duration of preweaning (especially MDZ), duration of weaning and number of additional sedatives/opioids	SOS and NRS withdrawal intensity rating	Multivariate analysis, Multilevel regression analysis	
8	None		AA classified two patterns of weaning: intermittent and steady. Intermittent weaned PTS (n°66) received higher peak and cumulative doses of sedatives, longer exposures, had WAT-1 ≥3, received more rescue bolus and sedative classes than steadily weaned Pts (n°79)	WAT-1	Descriptive statistics, comparison of variables. Logistic, multinomial logistic, cumulative logit, linear and Poisson regression	
9			Incidence of IWS 22.6%. Of the 31 IWS, 6 received continuous sedatives infusion <5 days. Pts requiring MDZ above 0.35 mg/kg/h are at risk for IWS. IWS prolonged MV, PICU stay, weaning of sedatives	SOS	Univariate analysis and multivariable analysis using logistic regression	



MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

10			No differences was found with respect to health-related quality of life between groups. None Pts (>4 years) showed posttraumatic stress symptoms. No beneficial effects of daily sedation interruption	Child Health Questionnaire, Dutch Children's Responses to Trauma Inventory (for age > 4 years)	Fisher exact test, Mann-Whitney tests. Kolmogorov-Smirnov test. One-sample Wilcoxon signed rank test, paired Wilcoxon signed rank test.	
11	Opioid were weaned first with 10% reduction every 8 h. Once opioids were discontinued, benzodiazepines were weaned with 20% dose reductions at least every 24 hours, with adjustments again based on WAT-1 scores	Weaning was left to provider discretion	544/1157 (47%) Pts showed IWS (at least twice WAT-1 ≥ 3). Subjects with IWS were: younger (under 6 months), with preexisting cognitive impairment, had received higher sedative doses for more time, more sedatives classes, higher nursing workload, inadequate nurse staffing	SBS, WAT-1, Process-level factors: SBS assessment compliance. System-level factors: nurse-to-patient staffing ratio, NEMS (Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score)	Intraclass correlation coefficient (ICC) across PICU sites. Multivariate analysis, multivariate logistic regression	
12	Symptoms pf WS were monitored with WAT-1 scale		73 (64.6%) Pts developed IWS (at least one WAT-1 ≥ 3). Pts with WS had longer duration of analgesedation therapy, larger cumulative doses, longer duration of weaning, MV, PICU stay, and were rated as being difficult to treat. Lower incidence of WS in Pts who received morphine	WAT-1	Multivariable logistic regression, stepwise logistic regression	
13	Second phase: nurse-driven sedation Protocol. Two target sedative level (COMFORT-B 11-17 or 7-11) 97 Pts	First phase: before protocol 97 Pts	Length of MV not differ. In children > 12 months (subgroup analysis) length of MV was shorter. Daily dose of MDZ decreased. No differences were observed for secondary outcomes	COMFORT-B, SOS	Descriptive statistics, comparison of variables by chi-squared test, Kruskal-Wallis test. Kaplan-Meier survival Log-Rank test	Upgraded in quality assessment due to consistency
14	After protocol implementation 93 Pts	Before protocol 104 Pts	Number of optimal scores significantly increased. Duration of MV tended to be lower but change was not significant. In intervention group COMFORT-B scores per day increased. No differences were observed for secondary outcomes	COMFORT-B, WAT-1	Comparison analysis controlled for age and reason for admission. Segmented regression analyses	
15	After protocol implementation, Target level COMFORT-B 12-18, NISS 2 110 Pts	Before protocol 116 Pts	PICU LOS or duration of MV did not differ. Total and daily doses of BDZ were significantly reduced, but not of opioids. Compliance with the Scoring improved. Protocol compliance improved. Rate of IWS was significantly lower but not after solid organ transplantation or in oncological Pts	COMFORT-B, SOS, NISS	Comparison of variables by Student t-test, Wilcoxon rank sum test, chi-square test. Subgroup analysis in oncologic surgical Pts (39 Pts) and solid organ transplantation (39 Pts)	
16	Sevoflurane administered via AnaConDa plus morphine	Local protocol	BIS value decreased significantly. Median ETsevo 0.8%, median infusion time 5 days. In 78% after 48h of treatment some sedatives could be removed. WS may occur after suspension	COMFORT scale, BIS, SOS	Descriptive statistics, comparison of variables by Mann-Whitney u test and Fishers exact test	
17	sedative and analgesic drug rotation protocol adequately received	Protocol inadequately received	Compliance with the protocol: 35% of Pts received protocol correctly. No differences in the level of sedation or pain control. Significantly lower incidence of WS, shorter PCU LOS, shorter drugs infusion	COMFORT, Multidimensional Assessment Pain Scale, SOS, compliance with the protocol by auditing record sheets	Comparison of variables by chi-square test, Mann-Whitney U test. Kaplan-Meier survival analysis	
18	After switching to sevoflurane sedation. Anesthetic device placed in inspiratory limb	Pre switching to sevoflurane sedation. Anesthetic device placed at Y-piece	Sevoflurane administration is technically feasible in PICU. Desired sedation was provided for 89% of time. Mean arterial pressure decreased in 25%. Kidney and liver function no change. Reversible psychomotor dysfunction developed in 12.5%	COMFORT, WAT-1, Bispectral Index (BIS) monitoring	Comparison of variables by Mann-Whitney test, Student's t-test, Wilcoxon signed-rank test, Fisher exact test. Correlations by Spearman test	

Legend: AA: Authors; AE: Adverse Events; BDZ: Benzodiazepine; BIS: Bispectral Index Score; CCM: Critical Care Medicine; FNT: Fentanyl; ICM: Intensive Care Medicine; IWS: Iatrogenic Withdrawal Syndrome; LOS: length of stay; MDZ: Midazolam; MV: Mechanical Ventilation; NISS: Nurse Interpretation of Sedative Score; PCCM: Pediatric Critical Care Medicine; Pts: patients; RCT Randomized Controlled Trial; SBS: State Behavioral Scale; SOS: Sophia Observation withdrawal Symptoms; VAP: ventilator-associated pneumonia; WAT-1: Withdrawal Assessment Tool-1 scale



1c: Dati Bloccanti muscolari

	First Author	Journal, Year, PMID	Research Question	Design	Setting	Time period (years)/Country	Patients/Age	Primary end-point	Secondary end-points
1	Weber F	Paediatr Anaesth. 2010 20670234	How NMBA may affect hypnotic agents. Influence of muscle relaxants on BIS and Cerebral State Index (CSI)	RCT blinded	Single center	March 2008- November 2008/ The Netherlands	40 Pts/2-12 years Pts scheduled for minor surgery	To detect the influence of muscle relaxant bolus on the BIS and CSI during propofol anesthesia	
2	Janda M	Paediatr Anaesth. 2013 23910069	The impact of muscle relaxants on stress response to endotracheal intubation in children	RCT blinded	Single center	Germany	38 Pts/2-6 years Pts scheduled for adenotonsillectomy	To analyze the heart rate variability (HRV) to assess alterations in the sympathovagal balance	
3	Chin KH	PCCM 2015 25599147	Effect on NMBA in severe traumatic brain injury (TBI) on complication rates and outcomes	Secondary analysis from RCT "Cool Kids Trial"	Multi center 17 PICUs	USA, New Zealand, Australia	90 Pts/< 18 years. Pts with severe TBI	To evaluate association between NMBA and intracranial pressure (ICP), complication rates, and outcomes in children with TBI	
4	Glau CL	PCCM 2018 29406380	Degree of diaphragm atrophy in children on MV with and without NMBA	Prospective observational study	Single center	January 2016- April 2017/USA	56 Pts/< 18 years. Pts with Acute Respiratory Failure MV for >24h	To evaluate the correlation between diaphragm thickening fraction and spontaneous breathing fraction and the exposure to continuous NMBA/corticosteroids	

	Intervention/Method	Control Group/Comparison group	Main Results	Measurements	Data Analysis	Strengths and limitations
1	Mivacurium group	Control group	Administration of mivacurium in Pts anesthetized with propofol has no impact on BIS and CSI values.	BIS, CSI	Mann-Whitney Rank Sum Test, paired t-test	Downgraded in quality assessment due to directness limitation
2	NMB group	NoNMB group	Endotracheal intubation without NMB induced a stronger stress response. No significant difference in HRV changes immediately after NMB/Placebo administration. BIS value comparable during intubation. Significantly higher low-frequency power and the low/high-frequency ratio immediately after endotracheal intubation compared before laryngoscopy in NoNMB group. Nevertheless hard to rate the clinical relevance of stress reduction when using NMBA	Frequency domain analysis of HRV, RR intervals, BIS	Chi-square test, Mann-Whitney U-test	Downgraded in quality assessment due to directness limitation: low generalizability to PICU setting
3			Administration of NMBA was associated with an increase in ICP-related therapies. NMBA was not associated with mortality/outcome effect or increased incidence of complications (pneumonia, infections, hypotension, and seizures). NMBA usage was associated with prolonged ICU LOS	ICP, CPP, mPILOT score, GOS-E Peds	Mann-Whitney U test, Pearson X ² statistic with Yates' continuity correction, Fisher's exact test, Kaplan-Meier survival analysis, log-rank test. Regression model	
4			Median age 17 months, median duration of MV 140 h. The change in thickness at end expiration between first and last measurement was -13.8%. Thickness fraction was significantly associated with spontaneous breathing fraction. Pts exposure to NMBA had significantly decrease in thickness at end expiration. Extubation failure occurred in 3.6% and 44.6% required NIV. Greater overall Diaphragm Atrophy was observed in Pts exposed to corticosteroids during MV.	Diaphragm thickness at end-expiration and end-inspiration by ultrasound within 36 h of intubation and pre-extubation. MV duration, mode of ventilation, spontaneous breathing fraction. Extubation success and NIV after extubation	Wilcoxon sign-rank test. Wilcoxon rank-sum test. Linear regression	

Legend: BIS: Bispectral index; CCP: Cerebral Perfusion Pressure; GOS-E Peds: Glasgow Outcome Score-Extended for Pediatrics; ICP: intracranial pressure; mPILOT: modified Pediatric Intensity Level of Therapy; MV: Mechanical Ventilated; NIV: non-invasive ventilation; NMBA: neuromuscular blocking agents;



MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

1d: Dati Sonno

	First Author	Journal, Year, PMID	Research Question	Design	Setting	Time period (years)/Country	Patients/Age	Primary end-point	Secondary end-points
1	Armour A	J Burn Care Res 2008 18182928	Sleep enhancing interventions	RCT Blinded crossover design	Single - center PICU	USA	40 Pts/ 3-18 years Burn Pts (TBSA >20%)	To evaluate the effects of 2 sleep-inducing treatments (zolpidem and haloperidol) on sleep architecture in pediatric burn Pts	To examine factors associated with higher symptom scores
2	Gottschlich MM	J Burn Care Rehabil. 1994 7852451	Sleep after burn injury	Prospective Observational Study	Single - center PICU	May 1991-September 1993/USA	11 Pts/1.4-16 years Burn Pts (TBSA >=20%)	To characterize sleep pattern of burn Pts	
3	Al-Samsam RH	PCCM 2005 16148818	Sleep pattern in PICU Pts MV. Effect of noise and staff interventions on sleep pattern	Prospective Observational Study	Single - center PICU	September 2000- June 2001/UK	11 Pts/3-21 months. Intubated, MV, sedated with morphine and midazolam	Architecture of sleep in PICU Pts MV	To investigate the effect of noise and staff interventions on sleep pattern
4	Gottschlich MM	J Burn Care Res 2011 21912336	Relationship of medications (ketamine) to sleep architecture	Subanalysis of data collected during the Armour RCT	Single - center PICU	USA	40 Pts/3-18 years Burn Pts (TBSA >=20%)	To describe the effect of ketamine on sleep patterns in burn Pts	
5	Armour A	J Burn Care Res 2011 21912335	Assessment of sleep among pediatric burn Pts	Secondary analysis of observational data prospectively collected by Armour RCT	Single - center PICU	USA	40 Pts/ 3-18 years Burn Pts (TBSA >20%)	To compare observational visual assessment with respect to PSG in determination of sleep quality	
6	Beniss a MR	J Clin Monit Comput 2016 26515742	Assess sleep stages			March 2012- November 2012/France	12 Pts referred for sleep disordered breathing/5-30 years	To correlate BIS values with PSG sleep stages to determine BIS thresholds to discriminate sleep stages	To determine the effect of the different signal quality index thresholds on BIS data interpretation

MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

	Intervention/Method	Control Group/ Comparison group	Main Results	Measurements	Data Analysis	Strengths and limitations
1	Each Pt alternately received zolpidem (2 nights) one week (during the second postburn week) and haloperidol (2 nights) the next week (during the third postburn week)	Control drug-free night (the night before)	Pediatric burn Pts show significant sleep deprivation Zolpidem: increased (minimally) the proportion of ¾ and rapid eye movement sleep but not total sleep time. Haloperidol: increased (significantly) total sleep time and stage 2 sleep compared with control nights. There were no statistically significant differences between the drugs. To justify their use in this Pts research into more effective dosing is required	PSG recordings	X^2 , t-test, Wilcoxon's rank-sum test. Mixed model analysis	
2			Large aberrations in sleep stage distribution were noted: decreases in stage ¾ and REM and increases in stage 1 and 2. The mean total sleep time was seemingly adequate.	PSG recordings and observational subjective data	Multiple regression analysis	
3			Noise levels >48 dB(A), night peak 103 dB(A). Staff interventions lasted mean 240 mins in 24-hr period, no difference in number between day and night. Active sleep or REM sleep was reduced to a mean of 3%, frequent awakening and severe sleep fragmentation.	Noise dosimeter and Quest Noise Manager software package. Duration and number of staff interventions. PSG	Two-tailed Student's test, one-way analysis of variance	
4	23 Pts received ketamine	17 Pts non-ketamine group	Ketamine administration was associated with reduced REM sleep. Both groups were clearly REM deficient when compared with non-burned norms	PSG recordings	Chi-square test and t-test. Mixed model	
5			The correlation between observation and PSG was poor: Pts were judged to be awake 9% of the time by observers and 52.3% of the time by PSG recordings.	PSG recordings and observational (awake, drowsy, asleep) assessments	Intraclass correlation (ICC) and weighted Kappa	
6			BIS failed to distinguish pre-sleep wakefulness, wake after sleep onset, stage 1 and REM. BIS threshold that identified stage 2 was <73; stage 3 was <55	PSG, BIS	Kruskal and Wallis ANOVA test, Dunn's method for multiple comparisons. ROC curves were plotted to discriminate sleep stages from each other	

Legend: BIS: Bispectral Index; MV: Mechanical Ventilated; PSG: Polysomnography; REM: Rapid Eye Movement; ROC: Receiver Operating Characteristic; TBSA: Total Burn Surface Area;



MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

1e: Dati Delirium

	First Author	Journal, Year, PMID	Research Question	Design	Setting	Time period (years)/Country	Patients/Age	Primary end-point	Secondary end-points
1	Schieveld JNM	CCM 2008 18496355	Pediatric delirium and pediatric mortality scoring systems values	Prospective Observational Study	Single-center PICU	January 2002-December 2005/The Netherlands	877 Pts /mean age 4.4 years	To study the predictive power of PIM and PRISM II in relation to occurrence of delirium	To examine the predictive power of PIM and PRISM II in relation to MV
2	Smeets IAP	Eur Child Adolesc Psychiatry 2010 19784857	Impact of pediatric delirium on PICU LOS and financial costs	Prospective Observational Study	Single-center PICU	January 2002-February 2007/The Netherlands	147 Pts (49 with delirium)/1-18 years	Association between delirium and PICU-LOS	Association between delirium and costs
3	Smith HAB	CCM 2011 20959783	Delirium assessment: pCAM-ICU	Prospective observational study	Single-center PICU	July 2008-March 2009/USA	68 Pts (146 paired assessments)/≥ 5 years	To validate the pCAM-ICU	
4	Traube C	CCM 2014 24145848	Delirium assessment: CAPD	Prospective observational study	Single-center PICU	March-May 2012/USA	111 Pts (248 paired assessments) /0-21 years	To validate the CAPD	To explore CAPD in subgroup (developmentally delay, respiratory support, prematurity, severity of illness)
5	Silver G	PCCM 2015 2564724	Pediatric delirium and associated risk factor	Secondary analysis of data from prospective validation study of the CAPD	Single-center PICU	Ten weeks/ USA	99 Pts/0-21 years	Delirium prevalence	Risk factor
6	Traube C	CCM 2016 27518377	Cost associated with delirium in PICU	Prospective Observational Study	Single-center PICU	September 2014-December 2014/USA	464 Pts/	Cost associated with delirium in PICU	
7	Smith HAB	CCM 2016 26565631	Delirium assessment: PreSchool CAM-ICU	Prospective observational study	Single-center PICU	March 2013-October 2014/USA	300 Pts (530 paired assessments)/6 months-5 years	To validate the PreSchool CAM-ICU	To determine delirium prevalence
8	Traube C	CCM 2017 28288026	Epidemiology and outcomes (mortality) of delirium in PICU	Prospective Observational Longitudinal Cohort Study	Single-center PICU	September 2014-August 2015/USA	1547 Pts (267 with delirium)/ 59% <5 years	Incidence, time to onset, duration, risk factors, outcomes	Determination of delirium subtype. Effect on duration of MV and hospital LOS
9	Traube C	CCM 2017 28079605	Point Prevalence of delirium in PICU	Prospective Observational Study	Multi-centers 25 PICUs	Two designated study days/USA, the Netherlands, New Zealand, Australia, Saudi Arabia	994 Pts (835 Pts evaluated)	To determine the prevalence of delirium in PICUs, Risk factors	To establish practicality of bedside delirium screening (CAPD)
10	Meyburg J	PCCM 2017 27776085	Postoperative delirium pediatric patterns	Prospective Observational Study	Single-center PICU	May 2014-October 2014 /Germany	93 Pts/0-17 years	Time course (shortly or longer) of delirium in children after elective surgery	Risk factor and outcome
11	Patel AK	PCCM 2017 27977539	Pediatric post-cardiac bypass surgery delirium	Prospective Observational Study	Single-center PICU	December 2014-August 2015/USA	194 Pts/one day-21 years PICU Pts following Cardiac bypass surgery	Incidence of pediatric delirium after cardiac bypass surgery. Risk factor	Outcomes: PICU LOS, time on MV
12	Smith HAB	CCM 2017 28594681	Pediatric delirium in critically ill infants and young children, modifiable risk factors (BDZ) and short-term outcomes (PICU LOS)	Secondary analysis of data from prospective validation study of preschool CAM-ICU	Single-center PICU	March 2013-October 2014/USA	300 Pts/6 months-5 years (preschool-age)	Association between delirium and modifiable risk factors(BDZ). Short-term outcomes: PICU-LOS	
13	Simone S	PCCM 2017 28410275	ICU bundle on delirium screening, prevention, treatment	Prospective observational study Quality improvement project	Single-center PICU	December 2013-September 2015/USA	1875 Pts (140 with delirium, 41 with emerging delirium)	To examine ICU bundle impact on delirium prevalence and adherence to CAPD-(R)	To describe characteristics of delirium

MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

14	Alvarez RV	J Pediatr 2018 29395177	Delirium in Cardiac PICU: incidence, risk factors, characteristics, short-term outcome	Prospective Observational Cohort Study	Single-center PICU	June 2015-August 2015/USA	99 Pts/ <21 years	Incidence of delirium	Course of delirium, risk factors, outcomes
15	Slooff VD	PCCM 2017 2923997	Delirium treatment: haloperidol and adverse events	Prospective observational study of a clinical dose-titrating protocol	Single-center PICU	July 2014-June 2015/The Netherlands	13 Pts / median age 8.3 years (0.4-13.8 years)	To report safety and efficacy of haloperidol after implementation of a dosing protocol	
16	Ista E	Aust Crit Care 2018 28843537	Delirium assessment: SOS-PD An integrated tool to capture both IWS and Pediatric Delirium	Prospective observational study	Single-center PICU	April 2012- October 2013/ The Netherlands	146 Pts (2088 assessments)/≥3 months-16 years admitted to the PICU for >48 h	To determine the measurement properties of the PD-component of the SOS-PD	
17	Ista E	Crit Care 2018 30458826	Delirium assessment: SOS-PD	Prospective observational study	Multi-centers 4 PICUs	December 2015-August 2016/ The Netherlands	485 Pts (5207 assessments)/≥3 months-18 years admitted to the PICU for >48 h	To determine construct validity, criterion validity, interrater reliability of the PD part of the SOS-PD	To assess the false negative rate by psychiatrist in a randomly selected group
18	Meyburg J	PCCM 2018 30059477	Postoperative pediatric delirium risk factors	Prospective observational study	Single-center PICU	May 2014-October 2014/Germany	93 Pts /0-17 years	To determine and quantify risk factors for delirium after major elective surgery	
19	Ramirez CR	Med Intensiva 2019 29530328	Delirium characteristics, prevalence, and risk factors in children ≥ 5 years	Prospective, cross-sectional observational study	Single-center PICU	One year study period/Colombia	156 Pts/5-14 years	To evaluate prevalence and factors associated to delirium in Pts between 5 and 14 years over 1 year period	

	Intervention/Method	Control Group/Comparison group	Main Results	Measurements	Data Analysis	Strengths and limitations
1			Pediatric illness severity measures PIM and PRISM II above the 60 th centile was associated with risk of delirium. Low positive predictive value and high negative predictive value. Incidence of delirium was 4.5%. Risk Factor: MV.	PIM, PRISM II, DSM criteria for delirium diagnosis	Construction of ROC curves and identification of cut-off points. Calculation of the risk ratios	Upgraded in quality assessment due to low imprecision, low indirectness and low inconsistency
2			Pediatric delirium correcting for other prognostic factors prolonged (2.39 days) PICU LOS, and increased (1.5%) direct medical costs	Assessment by child neuropsychiatrist	t test, X ² tests. Linear regression model	Upgraded in quality assessment due to low imprecision, low indirectness and low inconsistency
3			The pCAM-ICU demonstrated sensitivity 83%, specificity 99% and high interrater reliability k= 0.96. It is a valid instrument for diagnosis of pediatric delirium in children ≥ 5 years of age	pCAM-ICU, psychiatrist evaluation, RASS	Criterion validity, inter-observer reliability	
4			The CAPD demonstrated sensitivity 94.1%, specificity 79.2%. Cronbach's alpha 0.90, and high interrater reliability k= 0.94. In developmentally delayed children specificity 51.2%, sensitivity 96.2%. Delirium prevalence was 20.6%	CAPD, psychiatrist evaluation, RASS	Criterion validity, inter-observer reliability	
5			Delirium prevalence was 21%. Risk factors associated with delirium: age 2-5 years, MV, developmental delay. Hospital LOS was higher	DSM-IV criteria for delirium, RASS,	Comparison of variables by t-test, Wilcoxon rank sum, .chi-square test, Fischer exact test. Multivariable logistic regression, generalized estimating equation (GEE) analysis	Upgraded in quality assessment due to low imprecision, low indirectness and low inconsistency
6			Delirium occurrence 15.9%. Delirium increased (+ 85%) PICU stay cost. Cost increased incrementally with days spent delirious, this remained highly significant even after adjusting for covariates	CAPD	Kruskal-Wallis test to compare total cost and average costs between groups. Multivariable linear regression	



MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

8		Incidence of delirium was 17%. Duration 2 days (median). Delirium onset first 3 days. Prevalence of hypoactive and mixed subtypes. Risk factors: young age, developmental delay, MV, severity of illness. Modifiable risk factors: deep sedation, BDZ, anticholinergics. Delirium was independent predictor of mortality	CAPD, RASS	Comparison of variables by chi-square, Fischer exact test. Multivariable logistic regression, multivariable linear regression	Upgraded in quality assessment due to low imprecision, low indirectness and low inconsistency
9		Point prevalence was 25%, median prevalence 23.3%. Risk factors independently associated with delirium included age less than 2 years, MV, benzodiazepines, narcotics, use of physical restraints, and exposure to vasopressors and antiepileptics. Prevalence increased with length of time in the PICU. Delirium screening by the bedside nurse was feasible in children of all ages	CAPD, RASS	Univariate and multivariate analyses. Comparison of variables by Fischer exact test, Wilcoxon signed rank tests. Multivariate logistic regression	Upgraded in quality assessment due to low imprecision, low indirectness and low inconsistency
10		Delirium prevalence was 65.6 %. Half Pts with delirium were significantly younger Two different patterns: half Pts had short-lasting delirium and half longer lasting. Delirium was an independent predictor of increased Hospital LOS	CAPD, RASS	Comparison of variables by t-test, chi-square test. Analysis of variance, analysis of covariance	
11		Cardiac bypass surgery significantly increases pediatric delirium. Incidence of delirium in this sample was 49%. Most often delirium onset early first 1-3 days and lasting 1-2 days. Independent risk factors: age < 2 years, developmental delay, higher RACHS-1 score, cyanotic disease, albumin < 3mg/dL. Delirium was an independent predictor of prolonged PICU LOS	CAPD, RASS	Comparison of variables by t-test, Wilcoxon rank sum, chi-square test, Fischer exact test. Multivariate logistic regression. Multivariable linear regression	
12		Prevalence of delirium 44%. Delirium was associated with lower likelihood of ICU discharge. Greater BDZ was associated with increased risk and longer duration of delirium and lower likelihood of ICU discharge	psCAM-ICU, RASS	Multivariable Cox proportional hazards regression models, negative binomial regression, multinomial logistic regression	Upgraded in quality assessment due to low imprecision, low indirectness and low inconsistency
13		Mean delirium rate decreased with the implementation of 3 PICU bundle of delirium, sedation, and early mobilization protocols	CAPD-R revised	Chi-square, Fisher exact tests, Kendall tau-b, Mann-Whitney U test. Statistical Process Control U-chart. Simple linear regression	
14		Incidence was 57%. Delirium onset first 2 day. Risk Factor: young age, STS-EACTS longer MV, longer cardiopulmonary bypass time, BDZ. Ondansetron decreased (81%) the odds of delirium. Pts with delirium had worse outcomes, longer MV and LOS. In this cohort hypoactive delirium was most common	CAPD (each 12 h shift), RASS, WAT-1,	Comparison of variables by t-test, χ^2 tests, Wilcoxon rank sum tests. Kaplan-Meier method. Multivariable mixed logistic regression model. Surgical subgroup (88 Pts) analysis was made	
15	Treatment with haloperidol according to a dose-titration protocol	Adverse events (extrapyramidal symptoms and excessive sedation) developed despite low plasma concentrations ($\leq 2.0 \mu\text{g/L}$). Range of IV dose 0.005-0.085 mg/kg/d	SOS-PD scale, psychiatrist evaluation, haloperidol plasma concentration, screening for Aes: ECG, mSAS score	Because of the small cohort no statistical analysis was performed to compare Pts with and without AEs. Jonckheere-Terpstra test	
16		Sensitivity 96.8%, specificity 92%, Intraclass Correlation Coefficient ICC 0.90. The scale shows promising validity for early screening of PD	SOS-PD, psychiatrist evaluation, CAPD, Comfort B, NISS	Chi-square tests, Mann-Whitney tests, linear mixed model. Inter-observer reliability, criterion validity, construct validity	
17		The PD-scale has good reliability and validity for early screening of PD with sensitivity 92.3%, specificity 96.5%, Intraclass Correlation Coefficient ICC 0.99. The Pearson coefficient for correlation between PD-scale and CAPD was 0.89. Delirium prevalence was 10%	SOS-PD, psychiatrist evaluation, CAPD, Comfort B, RASS	Chi-square tests, Mann-Whitney tests. Inter-observer reliability, criterion validity, construct validity	Upgraded in quality assessment due to low imprecision
18		The 66% of Pts were delirious. Risk factors: younger age, invasive catheters, respiratory devices, infections, type (inhalational) of anesthesia but not duration, cumulative doses of long-acting sedatives and analgesics, anticholinergics. Outcomes: longer duration of MV	CAPD	Pearson correlation, analysis of variance, chi-square test with Bonferroni correction. Analysis of covariance (ANCOVA). Multifactorial ordinal logistic regression analysis.	
19		Delirium prevalence was 18.6%, predominantly (55.2%) hypoactive. Risk Factors of delirium were: intellectual disability, MV, liver failure, tachycardia, anticholinergic drug use, psychotropic agents, neurological disease	pCAM-ICU, Delirium Rating Scale Revised-98 (DRS-R98) for evaluation of motor function	Chi-squared test (χ^2), Mann-Whitney U-test (2 variables) or analysis of variance (ANOVA) with the Kruskal-Wallis test (more than 2 variables). Multivariate logistic analysis Logistic regression analysis. Hosmer and Lemeshow goodness of fit test	

Legend: Aes: Adverse Events; BDZ: benzodiazepine; Dex: dexmedetomidine; CAPD: Cornell Assessment of Pediatric Delirium; CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the ICU; ECG: electrocardiogram; IWS: Iatrogenic Withdrawal Syndrome; LOS: Length of stay; mSAS: modified Simpson Angus Scale; MV: Mechanical Ventilation; NISS: Nurse Interpretation Sedation Score; PCCM: Pediatric Critical Care Medicine; PCPC: Pediatric Cerebral Performance Category; Pts: patients; PIM: Pediatric Index of Mortality; PRISM II: Pediatric Risk of Mortality; pCAM-ICU: pediatric CAM-ICU; psCAM-ICU: preschool CAM-ICU; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale; RCT: Randomized Controlled Trial; SOS-PD: Sophia Observation withdrawal Symptoms-Pediatric Delirium; STS-EACTS: Society of Thoracic Surgeons and the European Association for Cardiothoracic Surgery Congenital Heart Surgery Mortality Score; WAT-1: Withdrawal Assessment Tool-version1

1f: Dati Sindrome d'Astinenza

	First Author	Journal, Year, PMID	Research Question	Design	Setting	Time period (years)/Country	Patients/Age	Primary end-point	Secondary end-points
1	Ista E	CCM 2008 185966 22	Benzodiazepine and opioid withdrawal	Prospective observational with repeated-measures design.	Two PICUs	September 2005-February 2006/The Netherlands	79 Pts/0-16 years, median 3.4 months Pts received intravenous MDZ and/or opioids for ≥ 5 days	To evaluate the frequencies of withdrawal symptoms and form the basis for an assessment tool	Correlations with total doses and duration
2	Frank LS	PCCM 2008 188389 37	Assessment IWS in pediatric PICU patients	Prospective observational with repeated-measures design.	Two PICUs	February 2004-April 2006/USA	83 Pts/2 weeks-18 years, median 35 months Pts with acute respiratory failure received continuous opioids infusion >5 days	To develop and test validity and reliability of WAT-1 score	
3	Frank LS	Pain 2012 220938 17	Assessment IWS in pediatric PICU patients	Prospective observational with repeated-measures. During prerandomization phase of RESTORE study	Multi-centers 21 PICUs	January-July 2009/USA	126 Pts/2 weeks-18 years median 1.6 years. Pts supported on MV for acute respiratory failure, exposed ≥ 5 days opioids	To evaluate psychometric properties and generalizability of WAT-1	
4	Ista E	PCCM 2013 239628 32	Assessment IWS in pediatric PICU patients	Prospective observational with repeated-measures design.	Single-center PICU	March 2009-September 2010/The Netherlands	154 Pts/0-16 years, median 5 months Pts received intravenous BDZ and/or opioids for ≥ 5 days	To establish SOS value, cutoff scores and test sensitivity to change	To explore risk factors for IWS
5	Amigoni A	2014 251314 27	IWS: predictive factors	Prospective Observational study	Single-center PICU	October 2010-October 2011/Italy	60 Pts/ 0-18 years. Pts treated with analgesic and sedatives ≥ 3 days	To evaluate incidence of WS	Association between WS and factors related to analgesia and sedation treatment and Pts outcome. Association WAT-1-SOS-nurse judgment
6	Neunhoeffer F	Paediatric Anaesthesia 2015 258100 86	Nurse-driven sedation protocol in a PICU	Two-phase prospective observational control study. Before (15 months) and after (15 months) protocol implementation	Single-center PICU	October 2010-April 2013/Germany	337 Pts/1-16 years critically ill non-surgical children Mechanically Ventilated, (>24 h)	To evaluate impact of protocol on occurrence of WS	To evaluate impact of protocol on MV duration, total doses of BDZ and opioids, PICU LOS,
7	Best KM	PCCM 2016 265098 16	Analysis of patterns of sedation weaning among critically ill children recovering from acute respiratory failure	Secondary analysis of data prospectively collected during prerandomization phase of RESTORE trial	Multi-centers 22 PICUs	January-July 2009/USA	145 Pts/2 weeks-17 years. Pts experienced ≥ 5 days of opioids during MV for acute respiratory failure	To characterize patterns of weaning and to compare different patterns of weaning	



MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

8	da Silva PSL	J Addict Med 2016 269273 02	IWS: risk factor, rate, outcomes	Prospective Observational Study	Single-center PICU	January 2012-December 2014/Brazil	137 Pts/1 month-16 years Pts requiring MV ≥ 72 h and received continuous FNT-MDZ infusion ≥ 3 days	To evaluate the incidence of withdrawal syndrome in PICU Pts	Assessed risk factors and Pts outcome
9	Amigoni A	PCCM 2017 281578 09	Occurrence of IWS	Prospective Observational study	Multi-centers 8 PICUs	November 2012-May 2014/Italy	113 Pts/<18 years Mechanically Ventilated treated with analgesic and sedatives ≥ 5 days	To establish the frequency of IWS in Italian PICUs	Difference in Pts clinical profile, sedatives treatments, outcome
10	Best KM	CCM 2017 275135 32	Risk factor for IWS: identify clinical profile of Pts, process and system level factors, predictors of IWS	Secondary analysis of the RESTORE (RCT) database	Multi-centers 31 PICUs	June 2009-December 2013/USA	1157 Pts (47.2% of all RESTORE study PTS)/2 weeks-17 years. Pts with ≥ 5 days of sedation during MV for acute respiratory failure	To generate a predictive model of risk factors for IWS	
11	Neunhoeffer F	Eur J Pediatr Surg 2017 274540 68	Nurse-driven sedation protocol in a PICU	Two-phase prospective observational control study. Before (15 months) and after (15 months) protocol implementation	Single-center PICU	October 2010-March 2013/Germany	226 Pts/1-16 years Mechanically Ventilated (>24 h) postsurgical children	To evaluate impact of protocol on MV duration, total doses of BDZ and opioids, PICU LOS, occurrence of WS	To investigate the effect in subgroups not naïve to BDZ or opiates (oncological, post-transplantation)

MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

	Intervention/Method	Control Group/ Comparison group	Main Results	Measurements	Data Analysis	Strengths and limitations
1	None Nurses assessed withdrawal symptoms using Sophia Benzodiazepine and Opioid Withdrawal Checklist (24 symptoms)		A significant correlation were found between total doses and duration of use and max sum score	24 symptoms from Sophia Benzodiazepine and Opioid Withdrawal Checklist	Descriptive statistics, Spearman's rank-correlation coefficient. Psychometric evaluation Univariate analysis	
2	None Pediatric critical care nurses assessed eligible at-risk pediatric patients for the presence of 19 withdrawal symptoms and rated the patient's overall withdrawal intensity using a Numeric Rating Scale		WAT-1 an 11 items (12 point) scale. The scale showed good concurrent and construct validity for score >3	19 symptoms from Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Score	Psychometric evaluation. Descriptive statistics and univariate analysis	
3		WAT-1 <3	Good psychometric performance and generalizability to assess WS. Pts with WAT-1 ≥3 showed greater cumulative opioid, longer length treatment and weaning compare to Pts with WAT-1 <3	WAT-1	Comparison of variables by van Elteren test, generalized linear mixed models, proportional hazards regression. Psychometric evaluation: structural and construct validity	Upgraded in quality assessment due to directness
4	None Nurses assessment IWS using SOS and NRS withdrawal that represents opinion of the severity		SOS is a valid tool suitable for BDZ and opioid WS; cutoff score is ≥4; SOS shows sensitivity to change. Risk Factors for IWS are: duration of preweaning (especially MDZ), duration of weaning and number of additional sedatives/opioids	SOS and NRS withdrawal intensity rating	Multivariate analysis, Multilevel regression analysis	
5	Blinded physician applied WAT-1. Study physician registered SOS and nurse's judgment		Incidence of WS was 37%. Highest BDZ dose predicted presence of WS, no other evaluated variables. Days of weaning were significantly higher in WAT-1 positive Pts. Outcome variables were not different. MDZ dose cut-off value 0.42 mg/Kg/h	WAT-1, SOS	Comparison of variables by: chi- square test, Fisher's test, Wicoxon test. Logistic regression analysis. ROC analysis to find cut- off for BDZ dose for occurrence of WS	
6	After protocol implementation. Target level COMFORT-B 12- 18, NISS 2 172 Pts	Before protocol 165 Pts	Duration of MV and PICU LOS did not differ. Total dose of BDZ and occurrence of WS were significantly reduced	COMFORT-B, SOS, NISS	Comparison of variables by Student t-test, Wilcoxon rank sum test, chi-square test.	



MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

7	None		AA classified two patterns of weaning: intermittent and steady. Intermittent weaned Pts (n°66) received higher peak and cumulative doses of sedatives, longer exposures, had WAT-1 ≥ 3 , received more rescue bolus of sedative classes than steadily weaned Pts (n°79)	WAT-1	Descriptive statistics, comparison of variables. Logistic, cumulative logit, linear and proportional hazards regression	
8			Incidence of IWS 22.6%. Of the 31 IWS, 6 received continuous sedatives infusion <5 days. Pts requiring MDZ above 0.35 mg/Kg/h are at risk for IWS. IWS prolonged MV, PICU stay, weaning of sedatives	SOS	Univariate analysis and multivariable analysis using logistic regression	
9	Symptoms pf WS were monitored with WAT-1 scale		73 (64.6%) Pts developed IWS (at least one WAT-1 ≥ 3). Pts with WS had longer duration of analgo-sedation therapy, larger cumulative doses, longer duration of weaning, MV, PICU stay, and were rated as being difficult to treat. Lower incidence of WS in Pts who received morphine	WAT-1	Multivariable logistic regression, stepwise logistic regression	
10	Opioid were weaned first with 10% reduction every 8 h. Once opioids were discontinued, benzodiazepines were weaned with 20% dose reductions at least every 24 hours, with adjustments again based on WAT-1 scores	Weaning was left to provider discretion	544/1157 (47%) Pts showed IWS (at least twice WAT-1 ≥ 3). Subjects with IWS were: younger (under 6 months), with preexisting cognitive impairment, had received higher sedative doses for more time, more sedatives classes, higher nursing workload, inadequate nurse staffing	SBS, WAT-1, Process-level factors: SBS assessment compliance. System-level factors: nurse-to-patient staffing ratio, NEMS (Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score)	Intraclass correlation coefficient (ICC) across sites. Multivariate analysis, multivariate logistic regression	Upgraded in quality assessment due to consistency and directness
11	After protocol implementation. Target level COMFORT-B 12-18, NISS 2-110 Pts	Before protocol 116 Pts	PICU LOS or duration of MV did not differ. Total and daily doses of BDZ were significantly reduced, but not of opioids. Compliance with the Scoring improved. Protocol compliance improved. Rate of IWS was significantly lower but not after solid organ transplantation or in oncological Pts	COMFORT-B, SOS, NISS	Comparison of variables by Student t-test, Wilcoxon rank sum test, chi-square test. Subgroup analysis in oncologic surgical Pts (39 Pts) and solid organ transplantation (39 Pts)	

Legend: AA: Authors; AE: Adverse Events; BDZ: Benzodiazepine; BIS: Bispectral Index Score; CCM: Critical Care Medicine; FNT: Fentanyl; IWS: Iatrogenic Withdrawal Syndrome; LOS: length of stay; MDZ: Midazolam; MV: Mechanical Ventilation; NISS: Nurse Interpretation Sedation Scale; PCCM: Pediatric Critical Care Medicine; Pts: patients; RCT: Randomized Controlled Trial; SBS: State Behavioral Scale; SOS: Sophia Observation withdrawal Symptoms; VAP: ventilator-associated pneumonia; WAT-1: Withdrawal Assessment Tool-1 scale; WS: Withdrawal Symptoms.



1g: Dati Sedazione Palliativa pediatrica

	First Author	Journal, Year, PMID	Research Question	Design	Setting	Time period (years)/Country	Patients/Age	Primary end-point	Secondary end-points
1	Wolfe J	J Clin Oncol 2015 25918277	Patient-Reported Outcomes (PROs) description of symptom distress in children with advanced cancer	Prospective cohort study (PediQUEST RCT)	Multi-center	9 months of follow-up/USA	104 Pts/2-18 years Pts with advanced cancer	To describe symptom prevalence and distress.	To examine factors associated with higher symptom scores

	Intervention/ Method	Control Group/ Comparison group	Main Results	Measurements	Data Analysis	Strengths and limitations
1			Children with advanced cancer experience high symptom distress: pain, fatigue, drowsiness, irritability, sleep disturbances. Factor associated with higher symptom scores: being female, brain tumor, disease progression and receiving intensive treatments. In subgroup analysis Pts who received mild cancer therapy at the end of life had lower scores compared with no therapy	PediQUEST Memorial Symptom Assessment Scale (PQ-MSAS)	Univariable analyses, linear mixed-effects models. Multivariable analyses. Subgroup analysis of Pts with end-of-life	

Legend: PediQUEST: Pediatric Quality of Life and Evaluation of Symptoms Technology in Children with Cancer;



MATERIALE SUPPLEMENTARE 1: TAVOLE SINOTTICHE

1h: Dati pazienti con ritardo dello sviluppo neurologico

	First Author	Journal, Year, PMID	Research Question	Design	Setting	Period (years)/Country	Patients/Age	Primary end-point	Secondary end-points
1	Best KM	J Pediatr 2019 30527750	Analgesia and sedation need in critically ill children with neurocognitive impairment	Secondary analysis of the RESTORE (RCT) database	Multi-centers 31 PICUs	June 2009-December 2013/USA	412 Pts (17% of all RESTORE study PTS)/media age 6.2 years. Pts with pre-existing cognitive impairment had baseline PCPC ≥ 3	To compare analgesia and sedation management between critically ill children with pre-existing cognitive impairment and critically ill neurotypical children	To compare indicators of therapeutic efficacy
2	Valkenburg AJ	Anesth Analg 2009 19843782	Sedation monitored by BIS in children who are intellectually disabled	Prospective observational study	Single center OR	September 2006-September 2007	17 pts intellectually disabled (2-13 years) scheduled for gastroduodenoscopy/PEG under general anesthesia vs 35 controls	To compare BIS values at different stages of anesthesia between intellectually disabled children and controls.	To investigate the discriminative properties of BIS between consciousness and unconsciousness for intellectually disabled children and controls.

	Intervention/Method	Control Group/Comparison group	Main Results	Measurements	Data Analysis	Strengths and limitations
1	Analgesic and sedative drugs were prescribed according to protocol	Analgesic and sedative drugs were prescribed according to unrestricted usual care/local practice norms	Adjusting for age and severity of illness, cumulative doses of opioids and BDZ were lower in Pts with cognitive impairment, they had more study days awake and calm, and more documented iatrogenic withdrawal symptoms	FLACC scale, Wong-Baker FACES scale, INRS, SBS, WAT-1	Multivariate statistics	
2	BIS monitoring was performed during general anesthesia. Analgesic and sedative drugs were prescribed according to protocol	Analgesic and sedative drugs were prescribed according to protocol	Median BIS values for the intellectually disabled group were significantly lower than those for controls in the awake state, during stable intraoperative anesthesia, and during the return of consciousness.	Bispectral index values for both groups during different stages of anesthesia.	ROC curve	Small sample size

Legend: BDZ: benzodiazepines; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability pain scale; ICM: Intensive Care Medicine; INRS: Individualized Numeric Rating Scale; PCCM: PCPC: Pediatric Cerebral Performance Category; Pts: patients; RCT: Randomized Controlled Trial; OR: Operatory Room; PEG: percutaneous endoscopy gastrostomy





MATERIALE SUPPLEMENTARE 2: ANALISI RISCHIO BIAS

Analisi rischio di bias

			Cochrane Risk of Bias						
author	year of publication		1	2	3	4	5	6	7
			randomization	allocation	reporting	other bias	blinding	blinding outcome	attrition
I ANALGOSEDATION									
welzing	2012	22456770							
wolf	2014	26099138							
II DIFFICULT ANALGOSEDATION									
gupta	2012	21283046							
verlaat	2014	23980693							
curley	2015	25602358							
vet	2016	26602782							
III NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS									
weber	2010	20670234							
janda	2013	23910069							
IV SLEEP									
armour	2008	18182928							
V DELIRIUM									
VI WITHDRAWAL SYNDROME									
VII PALLIATIVE SEDATION									
VIII NEURODEVELOPMENTAL DELAY									

high risk
unclear
low risk



author	anno	PMID	selection				comparability	outcome			TOTALE
ANALGO-SEDATION			1	2	3	4	1	1	2	3	
ista	2005	15636661	*	*	*	*		*	*		6
curley	2006	16446601	*	*	*	*		*	*		6
grant	2016	27654816	*	*	*	*	*	*	*		7
kerson	2016	27800163	*	*	*	*		*	*		6
zuppa	2019	30920410	*	*	*	*		*	*	*	7
zuppa	2019	30672747	*	*	*	*		*	*	*	7
best	2019	30527750	*	*		*	**	*		*	7
DIFFICULT ANALGOSEDATION											
franck	2008	18838937	*	*	*	*	*	*	*	*	8
ista	2008	18596622	*	*	*	*	*	*	*	*	8
ista	2013	23962832	*	*	*	*	*	*	*	*	8
best	2016	26509816	*	*	*	*	**	*	*	*	9
da silva	2016	26927302	*	*	*	*	**	*	*	*	8
vet	2016	27662565	*	*	*	*	*	*	*	*	8
best	2017	27513532	*	*	*	*	**	*	*	*	9
amigoni	2017	28157809	*	*	*	*	**	*	*	*	8
gaillard-Le roux	2017	27801707	*	*	*	*	*	*	*	*	8
dreyfus	2017	28341980	*	*	*	*	*	*	*	*	7
neunhoeffer	2017	27454068	*	*	*	*	*		*	*	6
mencia	2018	29557840	*	*	*	*		*	*	*	6
sanavia	2019	31261229	*	*	*	*		*	*	*	6
pavcnik	2019	30871299	*		*	*		*	*	*	6
NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENT											
chin	2015	25599147		*	*		**	*	*		6
glau	2018	29406380	*	*	*		*	*	*	*	7
SLEEP											
gottschlich	1994	7852451	*	*	*	*	*	*	*	*	8
al -samsam	2005	16148818	*		*	*		*		*	5
gottschlich	2011	21912336		*	*		*	*			4
armour	2011	21912335	*	*	*	*	*	*	*		6
benissa	2016	26515742			*	*		*	*	*	5
DELIRIUM											
schieveld	2008	18496355	*	*	*		*		*		5
smeets	2010	19784857	*	*	*		*		*		5
smith	2011	20959783	*	*		*	**	*	*	*	8
traube	2014	24145848	*	*	*		**	*		*	7
silver	2015	25647240	*	*	*		*		*	*	6
traube	2016	27518377	*	*	*	*	*	*	*	*	8
smith	2016	26565631	*	*	*		**	*	*	*	8
traube	2017	28288026	*	*	*	*	*	*		*	8
traube	2017	28079605	*	*	*	*	**	*	*	*	9
meyburg	2017	27776085	*	*	*	*	*	*		*	7
patel	2017	27977539	*	*	*	*	*	*	*	*	8
smith	2017	28594681	*	*	*	*	*	*	*	*	8
simone	2017	28410275	*	*	*	*	*	*	*	*	8
alvarez	2018	29395177	*	*	*	*	*	*	*	*	8
slooff	2018	29239979	*		*	*		*	*	*	6
ista	2018	28843537	*	*	*	*	*	*	*	*	8
ista	2018	30458826	*	*	*	*	**	*	*	*	9
meyburg	2018	30059477	*	*	*	*	*	*	*	*	7
ramirez	2019	29530328	*	*	*		*	*	*	*	7
WITHDRAWAL SYNDROME											
ista	2008	18596622	*	*	*	*	*	*	*	*	8
franck	2008	18838937	*	*	*	*	*	*	*	*	8
franck	2012	22093817	*	*	*	*	**	*	*	*	9
ista	2013	23962832	*	*	*	*	*	*	*	*	7
amigoni	2014	25131427	*	*	*	*	*	*	*	*	7
neunhoeffer	2015	25810086	*	*	*		*		*	*	6
best	2016	26509816	*	*	*	*	**	*	*	*	9
da silva	2016	26927302	*	*	*	*	**	*	*	*	8
amigoni	2017	28157809	*	*	*	*	**	*	*	*	8
best	2017	27513532	*	*	*	*	**	*	*	*	9
neunhoeffer	2017	27454068	*	*	*		*		*	*	6
PALLIATIVE SEDATION											
wolfe	2015	25918277	*		*	*		*	*	*	6



MATERIALE SUPPLEMENTARE 3: TABELLA RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 1	
Suggeriamo di ottimizzare l'analgesia utilizzando l'oppioide e di adottare gli alfa agonisti come agenti sedativi di prima linea, considerando le benzodiazepine come seconda linea.	
Livello di prova	C
Forza della raccomandazione	Moderata
Benefici	Evitare il dolore. Minor rischio di neurotossicità e delirium dovuto all'uso di farmaci non-GABAergici.
Danni e rischi	Gli oppioidi possono causare tolleranza e sindrome da astinenza. Gli alfa agonisti possono favorire effetti emodinamici negativi.
Bilancio beneficio-danno	Nella maggior parte dei pazienti i benefici superano i rischi. Nei pazienti con insufficienza cardiaca è necessario valutare attentamente l'uso degli alfa agonisti.
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Non si definisce una molecola specifica di oppioide da preferire
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Pazienti che non richiedono una sedazione analgesica continua
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Studi sullo svezzamento dall'infusione prolungata di dexmedetomidina</i>

Raccomandazione 2	
Suggeriamo di adottare protocolli per somministrare la dose minima efficace di analgesici e sedativi, con l'obiettivo di ridurre la tolleranza e l'incidenza di analgo-sedazione difficile. L'interruzione quotidiana della sedazione deve essere considerata con cautela.	
Livello di prova	C
Forza della raccomandazione	Moderata
Benefici	Riduzione dei WS e della durata della ventilazione meccanica
Danni e rischi	Nessuno
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Indicazione di adottare <i>nurse-driven</i> protocolli
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Nessuna
Differenza di opinione	Il 6% del panel non concorda sulla forza della raccomandazione
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Studi sull'efficacia dei protocolli di rotazione dei farmaci (analgesici o sedativi)</i>

MATERIALE SUPPLEMENTARE 3: TABELLA RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 3

Raccomandiamo di monitorare regolarmente il livello di analgo-sedazione nei pazienti pediatrici ricoverati in TI con strumenti validati.

Livello di prova	B
Forza della raccomandazione	Forte
Benefici	Valutazione dell'efficacia della terapia analgesica e sedativa
Danni e rischi	I rischi sono dovuti a un monitoraggio impreciso. Aumento del carico di lavoro.
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Non si definisce una scala specifica da preferire
Giudizio di valore	Questi strumenti possono non essere adeguati in caso di pazienti con ritardo dello sviluppo neurologico.
Esclusioni (se applicabile)	Sono esclusi i pazienti con agenti bloccanti neuromuscolari.
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	Nessuna

Raccomandazione 4

Suggeriamo di utilizzare la ketamina in caso di analgo-sedazione difficile, considerando il suo buon profilo di sicurezza

Livello di prova	D
Forza della raccomandazione	Debole
Benefici	Efficacia nel garantire un adeguato livello di sedazione con un buon profilo di sicurezza
Danni e rischi	Effetto dissociativo e salivazione. Possibile neurotossicità.
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi soprattutto nei pazienti con broncospasmo.
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Nessuna
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Prudenza nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e nei pazienti con aritmie
Differenza di opinione	Il 6% del panel non concorda sulla forza della raccomandazione
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Studi sull'infusione prolungata di ketamina. Studi sull'efficacia e la sicurezza di altri farmaci usati in caso di DAS (es. sevoflurano)</i>



MATERIALE SUPPLEMENTARE 3: TABELLA RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 5	
Suggeriamo di utilizzare i bloccanti neuromuscolari nei pazienti con grave insufficienza respiratoria e asincronia paziente-ventilatore refrattaria alle azioni intraprese per limitare il tasso di asincronia.	
Livello di prova	D
Forza della raccomandazione	Debole
Benefici	Riduzione del trauma da ventilazione
Danni e rischi	Riduzione dello spessore diaframmatico
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi nei pazienti con grave insufficienza respiratoria
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Non si definisce una molecola specifica di NMBA da preferire
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Prudenza nei pazienti con malattie neuromuscolari
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Studi sulla durata del trattamento con NMBA</i>

Raccomandazione 6	
Suggeriamo di monitorare il livello di sedazione nei pazienti trattati con agenti bloccanti neuromuscolari con EEG processato in continuo, tenendone in conto le limitazioni e la disponibilità.	
Livello di prova	D
Forza della raccomandazione	Debole
Benefici	Monitorare il livello di sedazione se le scale di osservazione non sono applicabili
Danni e rischi	I rischi sono dovuti a un monitoraggio impreciso. Aumento del carico di lavoro.
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Non si precisa uno specifico strumento cpEEG
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Può essere impreciso in pazienti con stato epilettico e nei neonati
Differenza di opinione	Il 19% del panel non concorda sulla forza della raccomandazione.
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Studi sul cpEEG nei neonati</i>

MATERIALE SUPPLEMENTARE 3: TABELLA RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 7

Raccomandiamo di adottare in tutti i pazienti pediatrici ricoverati in TI le strategie per prevenire le alterazioni del sonno, in particolare quelle non farmacologiche (tecniche di rilassamento, coinvolgimento dei genitori, controllo dei fattori ambientali).

Livello di prova	X
Forza della raccomandazione	Forte
Benefici	Migliorare la qualità del sonno ha un impatto positivo sull'outcome del paziente e diminuisce il rischio di delirium
Danni e rischi	Nessuno
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Nessuno
Giudizio di valore	La ricerca è stata condotta includendo studi più vecchi a causa della scarsità della letteratura
Esclusioni (se applicabile)	Nessuna
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Studi sulla prevenzione e il trattamento dei disturbi del sonno in TIP.</i> <i>Studi sul monitoraggio della qualità del sonno in TIP con strumenti diversi dalla PSG</i>

Raccomandazione 8

Raccomandiamo di agire sui fattori di rischio modificabili di delirium, in particolare riducendo l'uso delle benzodiazepine.

Livello di prova	B
Forza della raccomandazione	Forte
Benefici	La riduzione dell'incidenza del delirium migliora l'outcome del paziente
Danni e rischi	Nessuno
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Nessuna
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Nessuna
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Studi sull'efficacia degli alfa-agonisti nel ridurre l'incidenza del delirium nei pazienti critici.</i> <i>Studi sull'impatto della riduzione dei fattori modificabili nel delirium pediatrico.</i>



MATERIALE SUPPLEMENTARE 3: TABELLA RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 9	
Suggeriamo di basare il trattamento del delirium sulla massimizzazione dei bundle preventivi. I farmaci antipsicotici devono essere utilizzati tenendo attentamente in considerazione le controindicazioni.	
Livello di prova	C
Forza della raccomandazione	Moderata
Benefici	Prevenzione dello sviluppo del delirium; trattamento del delirium
Danni e rischi	I rischi sono dovuti ai farmaci antipsicotici
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi in fase preventiva. È necessario considerare l'equilibrio beneficio-danno dei farmaci antipsicotici
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Non si definisce una molecola specifica di antipsicotico da preferire
Giudizio di valore	Scarsità della letteratura relativa ai farmaci antipsicotici in età pediatrica
Esclusioni (se applicabile)	Il trattamento antipsicotico non è indicato nei pazienti con tratto QT lungo e aritmie.
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Studi sulla prevenzione e il trattamento farmacologico del delirium pediatrico</i>

Raccomandazione 10	
Raccomandiamo di monitorare il delirium nei bambini critici ogni giorno della degenza in TI utilizzando strumenti validati.	
Livello di prova	B
Forza della raccomandazione	Forte
Benefici	Una diagnosi tempestiva permette una terapia tempestiva
Danni e rischi	I rischi sono dovuti a un monitoraggio impreciso. Aumento del carico di lavoro.
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Non si definisce uno strumento specifico da preferire
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Nessuna
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Nessuna</i>

MATERIALE SUPPLEMENTARE 3: TABELLA RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 11

Raccomandiamo di intervenire sui fattori di rischio modificabili della sindrome d'astinenza, in particolare evitando uno svezzamento superiore alla riduzione giornaliera del 20% rispetto alla dose iniziale.

Livello di prova	B
Forza della raccomandazione	Forte
Benefici	La riduzione dell'incidenza della WS migliora l'outcome del paziente
Danni e rischi	Nessuno
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Nessuna
Giudizio di valore	Non viene descritta in dettaglio la modalità di svezzamento dopo un'infusione prolungata
Esclusioni (se applicabile)	Nessuna
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Studi sullo svezzamento dopo infusione di ketamina e alfa-agonisti</i>

Raccomandazione 12

Raccomandiamo di trattare i sintomi di astinenza con boli supplementari del farmaco ritenuto responsabile dei sintomi e modificando il piano di svezzamento.

Livello di prova	X
Valutazione della qualità	//
Forza della raccomandazione	Forte
Benefici	Trattare la WS aumenta il comfort del paziente e riduce i rischi correlati
Danni e rischi	Nessuno
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Non si precisa la dose del bolo aggiuntivo
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Nessuna
Differenza di opinione	Nessuna



MATERIALE SUPPLEMENTARE 3: TABELLA RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 13	
Raccomandiamo di monitorare regolarmente i sintomi di astinenza nei bambini critici trattati con analgesici e/o sedativi per più di 72 ore utilizzando strumenti validati.	
Livello di prova	B
Forza della raccomandazione	Forte
Benefici	Una diagnosi tempestiva permette una terapia tempestiva
Danni e rischi	I rischi sono dovuti a un monitoraggio impreciso. Aumento del carico di lavoro.
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Non si precisa uno strumento specifico da preferire
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Nessuna
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Nessuna</i>

Raccomandazione 14	
Raccomandiamo di definire precocemente un piano multidisciplinare concordato con i genitori per eseguire la sedazione palliativa pediatrica.	
Livello di prova	X
Forza della raccomandazione	Forte
Benefici	Migliorare il sostegno emotivo e pratico per i pazienti, la famiglia e il personale
Danni e rischi	Nessuno
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Nessuna
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Nessuna
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Nessuna</i>

MATERIALE SUPPLEMENTARE 3: TABELLA RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 15

Suggeriamo di adottare una strategia personalizzata per la sedazione palliativa pediatrica nei bambini e di garantirne la massima efficacia utilizzando dosi su misura per il paziente.

Livello di prova	D
Forza della raccomandazione	Debole
Benefici	Per garantire comfort ai bambini inguaribili durante il loro ultimo periodo di vita
Danni e rischi	Nessuno
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Non si precisa una molecola da preferire in caso di SPP
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Nessuna
Differenza di opinione	Il 6% del panel non concorda sulla forza della raccomandazione
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	Nessuna

Raccomandazione 16

Suggeriamo di monitorare il livello di sedazione, la presenza di delirium e la sindrome da astinenza nei bambini con ritardo dello sviluppo ricoverati in TI adottando strumenti validati, considerandone i limiti e coinvolgendo i caregiver.

Livello di prova	D
Forza della raccomandazione	Debole
Benefici	Ottenere un trattamento tempestivo del dolore, del discomfort, del delirium e dei sintomi di astinenza
Danni e rischi	I rischi sono dovuti a un monitoraggio impreciso. Aumento del carico di lavoro.
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Nessuna
Giudizio di valore	Non esiste uno strumento validato per valutare il discomfort, il delirium e i sintomi di astinenza nei bambini con ritardo nello sviluppo
Esclusioni (se applicabile)	Nessuna
Differenza di opinione	Nessuna
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Studi sulle interazioni farmacologiche tra la terapia cronica del paziente e il trattamento analgesico e sedativo somministrato in TI.</i> <i>Studi sullo sviluppo di strumenti dedicati ai bambini con ritardo dello sviluppo ricoverati in TIP</i>



MATERIALE SUPPLEMENTARE 3: TABELLA RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 17	
Raccomandiamo di spiegare ai genitori il significato dell'analgesia e della sedazione e dei farmaci off-label. Se l'analgesia e la sedazione durano più di 48 ore, raccomandiamo di informare i genitori del rischio di insorgenza della sindrome da astinenza e del delirium.	
Livello di prova	X
Forza della raccomandazione	Forte
Benefici	Coinvolgimento dei genitori nel piano di cura
Danni e rischi	I rischi sono legati alla barriera linguistica
Bilancio beneficio-danno	I benefici superano i rischi, in particolare una buona comunicazione diminuisce il rischio di conflitti
Vaghezza intenzionale (se applicabile)	Nessuno
Giudizio di valore	Nessuno
Esclusioni (se applicabile)	Nessuno
Differenza di opinione	Nessuno
Lacune nella conoscenza e opportunità di ricerca	<i>Nessuna</i>



MATERIALE SUPPLEMENTARE 4: QUESTIONARIO

QUESTIONARIO SULL'ANALGOSEDAZIONE PER I FAMILIARI DI BAMBINI RICOVERATI IN TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

Gentile Signora/Signore, chiediamo la sua gentile collaborazione a compilare le domande di seguito riportate al fine di conoscere la sua opinione in merito alla qualità della degenza e alla analgo-sedazione di suo figlio/a. Il Suo contributo è particolarmente prezioso per favorire il benessere dei bambini ricoverati in Terapia Intensiva Pediatrica. Le sue risposte rappresentano per noi degli utili suggerimenti e saranno trattate in assoluta riservatezza.

La ringraziamo molto per l'aiuto che ci sta dando..

1. Ritiene di essere stato sufficientemente informato rispetto alla sedazione e alla analgesia (controllo del dolore) di suo/a figlio/a durante la degenza in TIP? Vi sono aspetti che avrebbe voluto venissero approfonditi in maggior misura?

2. Come considera sia stato controllato il dolore di suo/a figlio/a durante i giorni di ricovero?

3. Quale ritiene sia stata la qualità della sedazione di suo/a figlio/a durante il ricovero in terapia intensiva?

4. Quali elementi ha percepito maggiormente disturbanti nell'ambiente circostante suo/a figlio/a e potenzialmente modificabili?

5. Quali suggerimenti ritiene utili per migliorare il comfort di un bambino ricoverato in terapia intensiva?

6. A suo avviso è stato adeguatamente informato circa la possibilità che suo figlio/a potesse sviluppare una sindrome d'astinenza o un delirium?

a) Analgesici

Molecola	Dose del bolo	Dose in infusione continua	ONSET (min)	OFFSET (min)	Metabolismo	Principali effetti collaterali	OFF-LABEL
Fentanyl	1-5 mcg/Kg	1-6 mcg/kg/h	1-2	30-60	N-dealchilazione idrossilazione epatica	Depressione respiratoria, ipertensione, rigidità toracica	Età <2 anni
Remifentanil	Età 1 mese-11 anni: 0,1-1 mcg/Kg in 30 sec Età ≥12 anni: 0,1-1 mcg/Kg in 30 sec	Età 1 mese-11 anni: 3-78 mcg/Kg/h Età >11 anni: 3-120 mcg/Kg/h	Rapido	Rapido, non dipende dalla dose e dalla durata	Metaboliti inattivi Esterasi plasmatica, non modificare la dose in pazienti con insufficienza renale	Apnea, rigidità muscolare	Vedi Legge 648/96 Età < 1anni
Morfina	Età 1-5 mesi: 100 mcg/Kg in ≥ 5 min Età 6 mesi-11 aa: 100 mcg/Kg in ≥ 5 min Età ≥12 anni: 5 mg in ≥ 5 min	Età 1-5 mesi: 10-30 mcg/Kg /h Età 6 mesi-11 anni: 20-30 mcg/Kg/h Età ≥12 anni: 20-30 mcg/Kg/h	15-20	360-480	Glucuronidazione epatica Metaboliti attivi	Depressione respiratoria, ipotensione, ritenzione urinaria, spasmo del dotto biliare	
Sufentanil*	0,5-5 mcg/Kg	0,05-4 mcg/Kg/h	Rapido	50	N-dealchilazione, O-dealchilazione (citocromo P450-3A4) e demetilazione epatica, Metabolismo intestinale	Depressione respiratoria, apnea, apnea, rigidità muscolare, bradicardia, ipotensione	Età >1 mese
Metadone	Orale: 100 mcg/kg La dose può essere aumentata fino a raggiungere l'effetto con dosi da 50 mcg/Kg ogni 6 ore			Lunga durata, possibili effetti cumulativi	Metaboliti inattivi	Feocromocitoma, prolungamento del tratto Q-T	Non autorizzato età pediatrica come analgesico
ANTAGONISTI							
Naloxone per overdose di oppioidi	Età 1 mese-11 anni: 100 mcg/Kg ripetibile 1 min dopo (max. 2 mg) Età ≥12 anni: 400 mcg poi 800mcg 1 min dopo, poi 2 mg (max 4 mg)	60% della dose di bolo efficace/ora Dose efficace = dose che permette 15 minuti di ventilazione spontanea		Rapido	Glucuronidazione epatica	Aritmia, ipotensione, ipertensione, edema polmonare, arresto cardiaco	
Naloxone per depressione respiratoria e neurologica	Età 1 mese-11 anni: 1 mcg/Kg ripetibile ogni 2-3 min Età ≥12 anni: 100-200 mcg o 1,5-3 mcg/Kg poi 100 mcg ogni 2 min			Rapido	Glucuronidazione epatica	Aritmia, ipotensione, ipertensione, edema polmonare, arresto cardiaco	

From BNFC 2020; *other sources

b) Sedativi

Molecola	Dose del bolo	Dose in infusione continua	ONSET (min)	OFFSET (min)	Metabolismo	Principali effetti collaterali	OFF-LABEL
Dexmedetomidina*	0,5-1 mcg/Kg Bolo lento >10 min	0,2-1,4 mcg/Kg/h	15-20	120-180	N-glucuronidazione N-metilazione epatica, ossidazione Metaboliti minimamente attivi	Bradycardia, blocco atrioventricolare, ipotensione, ipertensione, iperglicemia, ipoglicemia	Età > 18 anni Vedi legge 648/96
Clonidina*	3 mcg/Kg Bolo lento	0,3-2 mcg/Kg/h			Fegato Metaboliti inattivi	Bradycardia, ipotensione, rebound ipertensivo	Età > 18 aa



MATERIALE SUPPLEMENTARE 5: FARMACI

Molecole	Bolus dose	Continuous infusion dose	ONSET (min)	OFFSET (min)	Metabolism	Main side effects	OFF LABEL
Midazolam	Età 6 mesi-11 anni: 50-200 mcg/Kg in 3 min Età ≥12 anni: 30-300 mcg/Kg aumentando con dosi da 1-2,5 mg ogni 2 min	Età 1-5 mesi: 60 mcg/Kg/h Età 6 mesi-11 anni: 30-120 mcg/Kg/h Età ≥12 anni: 30-200 mcg/Kg/h	Rapido	30-60	Fegato: idrossilazione (citocromo P450-3A4) Metabolita attivo 1-OH midazolam	Ipoventilazione, apnea, bradicardia, angioedema, effetti paradossio	vedi legge 648/96
Delorazepam*	Orale: Età 1 mese-11 anni: 30-100 mcg/Kg (max 4 mg) Età ≥12 aa: 1-4 mg		45	Lento	Fegato: N-glucuronidazione Metaboliti inattivi	Depressione respiratoria, effetti paradossio	Età < 5 anni Consulta Legge 648/96
Ketamina	Neonato: 0,5-2 mg/Kg in 1 min Età: 1 mese-11 anni 1-2 mg/kg in 1 min Età >12 anni 1-4,5 mg/Kg in 1 min	Neonati: 8-10 mcg/Kg/min Bambini: 10-45 mcg/Kg/min	Rapido 30 sec	5-10	Fegato: N-demetilazione Metaboliti inattivi	Sialorrea, delirium, allucinazioni, ipertonìa	Vedi legge 648/96
Propofol	Età 1 mese-16 anni: 2,5-4 mg/Kg Età 17 anni: 1,5-2,5 mg/Kg (20-40 mg ogni 10 sec)	Età: 16-17 anni 0,3-4 mg/Kg/h			Coniugazione del fegato e dei polmoni	Anafilassi: angioedema, broncospasmo, ipotensione, acidosi metabolica, iperkaliemia, rabdomiolisi, bradicardia, apnea	Infusione continua non autorizzata in età pediatrica
Sevoflurano*	Sistema AnaConDa® ACD	<u>Rilascio</u> 1,5-16,7 mL/h Sevoflurano ET 0,6-1,6 %	Rapido	Rapido	Elevata rimozione polmonare Metabolismo epatico: defluorazione e coniugazione glucuronide Produzione di fluoruro inorganico	Tossicità epatica e renale, ipotensione, aritmie, iperattività bronchiale, convulsioni	Vedi legge 648/96
Tiopental sodico	Neonati: 2 mg/Kg Bambini: 4 mg/Kg	1-5 mg/Kg/ora *	30-45 sec		Fegato e parzialmente rene e cervello	Aritmie, riduzione della contrattilità cardiaca, ipotensione	Vedi legge 648/96
Levomepromazina		Età 1 mese-11 anni: 100-400 mcg/Kg/die Età > 12 anni: 5-25 mg/die			Solfossidazione epatica Metabolita attivo demetilato	Arresto cardiaco, aritmie, tossicità epatica, iponatremia, iperglicemia, delirium	
ANTAGONISTA							
Flumazenil	Neonato: 10 mcg/Kg ogni minuto in 15 sec Bambino: 10 mcg/Kg ogni minuto (max 200 mcg) in 15 sec (max 2 mg; max 50 mcg/Kg ogni volta)	Neonati: 2-10 mcg/Kg/h Bambini: 2-10 mcg/Kg/h (max 400 mcg/h)	Rapido	7-15	Fegato Metabolita inattivo	Ansia, tachicardia, ipotensione, tachicardia da iperventilazione	Età < 1anni Infusione endovenosa non autorizzata

c) NBMA

Molecola	Dose del bolo	Dose in infusione continua	ONSET (min)	OFFSET (min)	Metabolismo	Principali effetti collaterali	OFF-LABEL
DEPOLARIZZANTE							
Succinilcolina *	2 mg/kg	//	1	5-10	Colinesterasi plasmatica	Bradycardia, ipertermia maligna, iperkaliemia	
NON DEPOLARIZZANTE							
Atracurio	300-600 mcg/Kg	270-1770 mcg/Kg/h Dose abituale: 650-780 mcg/Kg/h	3-4	20-35	Reazione di Hoffmann	Convulsioni, ipotensione	Età < 1 mese
Cisatracurio	Età 1 mese-11 anni: 150 mcg/Kg Età 2-11 anni: 150 mcg/Kg Età 12-17 anni: 150 mcg/Kg	Età 2-11 anni: 180 mcg/Kg/h poi ridurre a 60-120 mcg/Kg/h Età 12-17 anni: 180 mcg/Kg/h poi ridurre a 60-120 mcg/Kg/h	2-3	30-60	Reazione di Hoffmann	Broncospasmo, bradicardia	Età < 1 mese
Vecuronio*	100 mcg/kg	0.5-10 mcg/Kg/min	3-4	20-45	Idrolisi epatica Metaboliti attivi con eliminazione renale	Ipotensione	
Rocuronio	600 mcg/Kg	300-600 mcg/Kg/h	1-2	20-35	Idrolisi epatica	Bruciore durante l'infusione, ipotensione	
ANTAGONISTI							
Neostigmina	Età 1 mese-11 anni: 50 mcg/Kg (max 2,5 mg) Età 12-17 anni: 50 mcg/Kg (max 2,5 mg) in 1 min		1-2	50-90	Idrolisi epatica del carbammato Eliminazione renale	Bradycardia (è necessario utilizzare un farmaco anticolinergico)	Età < 1 mese
Sugammadex	Età 2-17 anni: 2 mg/Kg * 2-16 mg/Kg		2-4	60-120	Eliminazione renale	Rush cutaneo, prolungamento del tratto Q-T	Età < 2 anni (da usare solo come antagonista del rocuronio)

From BNFC 2020; * other sources



MATERIALE SUPPLEMENTARE 5: FARMACI

d) Antipsicotici

Molecola	Dose del bolo orale	Principali effetti collaterali	Nota	OFF-LABEL
Aloperidolo	Età 6-11 anni: 0,25-1,5 mg Q 12h, 0,16-1 mg Q 8h	Segni extrapiramidali, iperglicemia, sindrome neurolettica maligna, iperlipemia, discrasia ematica, rush cutaneo	Possibile per via sottocutanea	< 3 anni
Clorpromazina	Età 12-17 anni: 0,25-2,5 mg Q 12h, 0,16-1,6 mg Q 8h Età 1-5 anni: 500mcg/Kg Q 4-6h (max 40 mg/die)	Segni extrapiramidali, iperglicemia, sindrome neurolettica maligna, iperlipemia, discrasia ematica, rush cutaneo	Possibile per via endovenosa e intramuscolare	< 6 mesi
Risperidone	Età 6-11 anni: 10 mg Q 8h (max 75 mg/die) Età 12-17 anni: 25 mg Q8h, o 75 mg/die, possibile aumento fino a 300 mg/die (max 1 g/die) Età 5-17 anni (peso corporeo 15-20 Kg): 250 mcg per i primi 4 gg, poi 500 mcg, infine aumentare di 250 mcg ogni giorno (max 1 mg/die) Età 5-17 anni (peso corporeo 20-45 Kg): 500 mcg per i primi 4 gg, poi 1 mg, infine aumentare di 500 mcg ogni giorno (max 2.5 mg/die) Età 5-17 anni (peso corporeo >45Kg): 500 mcg per i primi 4 gg, poi 1 mg, infine aumentare di 500 mcg ogni giorno (max 3 mg/die)	Aumento del peso corporeo, epatotossicità, convulsioni, segni extrapiramidali, iperglicemia, sindrome neurolettica maligna, iperlipemia, discrasia ematica, rush cutaneo	Possibile per via intramuscolare	< 5 anni
Olanzapina	Età 12-17 anni: 15 mg/die, Dose abituale 5-20 mg/die. (max 20 mg/die)	Aumento del peso corporeo, epatotossicità, convulsioni, segni extrapiramidali, iperglicemia, iperlipemia, discrasia ematica, rush cutaneo	Possibile per via intramuscolare	< 13 anni vedi legge 648/96
Quetiapina	Età 12-17 anni: 1° giorno: 25 mg Q 2h 2° giorno: 50 mg Q 2h 3° giorno: 100 mg Q 2h 4° giorno: 150 mg Q 2h 5° giorno: 200 mg Q 2h Se necessario, incrementabile di 100 mg/die	Aumento del peso corporeo, epatotossicità, segni extrapiramidali, iperglicemia, iperlipemia, rush cutaneo	//	<10 anni Vedi legge 648/96
Aripiprazolo	Età 13-17 anni: 2 mg/die x i primi 2 giorni, poi 5 mg per il 3° e 4° giorno, infine 10 mg per il 5° e 6° giorno. Se necessario, incrementabile di 5 mg/die (max 30 mg/die)	Aumento del peso corporeo, epatotossicità, segni extrapiramidali, iperglicemia, iperlipemia, discrasia ematica, rush cutaneo	Possibile per via intramuscolare	< 6 anni

From BNFc 2020

Interazioni farmacologiche

La concomitante somministrazione di due o più farmaci può indurre le risposte terapeutiche attese oppure una loro interazione. Le interazioni farmacologiche possono essere di natura fisico-chimica, farmacocinetica o farmacodinamica. Qualsiasi sia la loro natura esse possono esitare in reazione avverse a farmaco inducendo in taluni casi tossicità ed in altri inefficacia terapeutica.

Malgrado l'attenzione rispetto alle possibili interazioni farmacologiche sia in costante crescita, la reale conoscenza del fenomeno e la possibilità di prevederne le conseguenze in termini di esiti per il paziente, rimangono in gran parte incompiute. Aspetti quali la mancanza di un elenco di farmaci interagenti validato dalla comunità scientifica, insieme ai ridotti studi pre commercializzazione di un farmaco sulle possibili interazioni farmacologiche, per l'impossibilità di ricreare in vitro condizioni che potrebbero verificarsi in vivo, complica ulteriormente il quadro.

Scopo di questa sezione è stata quella di analizzare il profilo farmacocinetico di ciascun farmaco discusso nell'ambito delle presenti raccomandazioni, sottolineando, laddove disponibili, i dati relativi alla popolazione pediatrica, e di evidenziare le interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti.

L'elenco riportato non è pertanto da considerarsi esaustivo ma ha lo scopo di dare un orientamento al momento della prescrizione della terapia, e di promuovere ulteriori approfondimenti con l'ausilio di database, della letteratura scientifica, farmacologo o farmacista ospedaliero di riferimento.

Nota: Tutte le molecole analgesiche e sedative (non gli agenti bloccanti neuromuscolari) elencate di seguito possono interagire tra loro, causando effetti additivi sul sistema nervoso centrale

Oppioidi, benzodiazepine, ketamina, propofol, barbiturici, neurolettici, antistaminici, antiepilettici, gabapentin, dantrolene

Meccanismo: effetto additivo sul sistema nervoso centrale e sul sistema respiratorio **Effetti:** aumento del rischio di depressione respiratoria/sedazione eccessiva

1. OPPIODI

(morfina, fentanil, remifentanil, sufentanil, metadone)

- **Interazioni farmacodinamiche**

Antagonisti

Meccanismo: legame competitivo ai recettori **Effetti:** sindrome da astinenza da oppioidi

- **Molecole che causano l'inibizione del CYP3A4**

Antimicotici azolici, macrolidi, antiretrovirali, inibitori della proteasi, fenobarbital, verapamil

Meccanismo: inibizione del metabolismo (mediato dal cit. P450 3A4) **Effetti:** aumento della biodisponibilità degli oppioidi con rischio di tossicità (depressione respiratoria/sedazione eccessiva)

- **Molecole che causano l'induzione del CYP3A4**

carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina, tipranavir

Meccanismo: induzione del metabolismo degli oppioidi (mediato da P450 3A4) **Effetti:** minore biodisponibilità con rischio di sindrome da astinenza

- **Molecole che causano la sindrome serotoninergica**

Antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici inibitori della serotonina e norepinefrina

Meccanismo: effetti sconosciuti/additivi con eccessiva stimolazione serotoninergica **Effetti:** aumento del rischio di sindrome serotoninergica



MATERIALE SUPPLEMENTARE 6: INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- **Molecole che causano un effetto additivo sul sistema nervoso centrale**

Antidepressivi inibitori non selettivi della monoamino ossidasi, isoniazide; linezolid

Meccanismo: depressione additiva del sistema nervoso centrale; le rare reazioni eccitatorie sono probabilmente dovute all'eccessiva attività serotoninergica nel sistema nervoso centrale (sindrome serotoninergica) **Effetti:** depressione del sistema nervoso centrale; rare reazioni eccitatorie (agitazione, mal di testa, diaforesi, iperpiressia, rigidità, crisi ipertensiva, ipotensione, convulsioni, coma)

PARTICOLARITÀ

MORFINA

- **Molecole la cui eliminazione si riduce a causa della morfina**

esmololo

Meccanismo: riduzione dell'eliminazione (aumento del livello plasmatico) **Effetti:** aumento degli effetti avversi

- **Molecole con interazione farmacocinetica con la morfina**

delta-9-tetraidrocannabinolo

Meccanismo: assorbimento ritardato della morfina, probabilmente dovuto alla lenta mobilità gastrointestinale indotta dai cannabinoidi (compreso il delta-9-tetraidrocannabinolo, componente principale della Cannabis sativa) **Effetti:** riduzione degli effetti della morfina

FENTANIL

- **Molecole con effetto antiepilettico**

tapentadolo, tramadolo

Meccanismo: effetto additivo **Effetti:** aumento del rischio di convulsioni

METADONE

- **Molecole il cui metabolismo è inibito dal metadone**

Destrometorfano

Meccanismo: inibizione del CYP2D6 a causa del metadone **Effetti:** possibile aumento degli effetti avversi del destrometorfano

- **Molecole che causano un effetto additivo sul prolungamento del tratto QT**

Inotropi, betabloccanti, antiaritmici, macrolidi, antipsicotici atipici, antimicotici azolici, fluorochinoloni, furosemide, piperacillina, cloroquina, domperidone, ondansetron, tramadolo, metadone, metronidazolo, salbutamolo, sevoflurano **Meccanismo:** effetto additivo sul prolungamento del tratto QT **Effetti:** aumento del rischio di cardiotoxicità (torsione di punta, arresto cardiaco)

- **Molecole inibitrici della GLICOPROTEINA P**

Verapamil

Meccanismo: inibizione della glicoproteina P, trasportatore transmembrana coinvolto nell'assorbimento, distribuzione e/o eliminazione del metadone **Effetti:** aumento dell'effetto del metadone

2. BENZODIAZEPINE

(midazolam, delorazepam)

- **Molecole che causano l'inibizione del CYP3A4:**

Antimicotici azolici, macrolidi, antiretrovirali, inibitori della proteasi, fenobarbital, verapamil

Meccanismo: inibizione del metabolismo mediato dal citocromo P4503A4. **Effetti:** aumento del livello di benzodiazepina e rischio di effetti avversi

- **Molecole antagoniste dell'effetto antiepilettico**

flumazenil

Meccanismo: antagonista dell'effetto antiepilettico delle benzodiazepine **Effetti:** può favorire le convulsioni in pazienti trattati con benzodiazepine o in pazienti fisicamente dipendenti da benzodiazepine

PARTICOLARITÀ

MIDAZOLAM

- **Molecole che competono con gli enzimi coinvolti nel metabolismo delle benzodiazepine**

Fenitoina

Meccanismo: competizione enzimatica **Effetti:** aumento del livello plasmatico di una delle due molecole

DELORAZEPAM

- **Molecole con effetto sul metabolismo delle benzodiazepine**

FENOBARBITAL, CARBAMAZEPINA

Meccanismo: possibile induzione del metabolismo del delorazepam (CYP3A4) **Effetti:** possibile diminuzione del livello plasmatico del delorazepam con possibile diminuzione della relativa efficacia

64

3. ALFA-2AGONISTI

(clonidina, dexmedetomidine)

CLONIDINA

- **Molecole attive sui recettori alfa-adrenergici**

Betabloccanti

Meccanismo: aumento della risposta dei recettori alfa-adrenergici **Effetti:** effetto rebound (crisi ipertensiva) dopo l'interruzione della clonidina

- **Molecole antagoniste dei recettori alfa 2-adrenergici**

Antidepressivo triciclico

Meccanismo: antagonista dei recettori alfa 2-adrenergici **Effetti:** diminuzione dell'effetto antipertensivo

- **Molecole con effetti cardiaci**

Calcio antagonists

Meccanismo: sconosciuto **Effetti:** aumento del rischio di bradicardia sinusale; effetto rebound (crisi ipertensiva) dopo la sospensione della clonidina



MATERIALE SUPPLEMENTARE 6: INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- **Molecole con effetti sul sistema immunitario**

ciclosporina

Meccanismo: sconosciuto **Effetti:** aumento del rischio di tossicità della ciclosporina

- **Farmaco anestetico**

Mepivacaina

Meccanismo: sconosciuto **Effetti:** blocco motorio e sensoriale prolungato

DEXMEDETOMIDINA

tacrolimus

Meccanismo: inibizione del tacrolimus (mediata dal citocromo P450 3A4) **Effetti:** aumento del livello plasmatico e rischio di tossicità del tacrolimus (nefrotossicità, iperglicemia, iperkaliemia)

4. **ADIUVANTI**

(ketamina, propofol, tiopental, sevoflurano)

KETAMINA

- **Molecole che causano depressione cardiovascolare**

Enflurano

Meccanismo: sconosciuto **Effetti:** depressione cardiovascolare

- **Molecole con effetto sulla pressione sistemica**

Inibitori delle monoamino ossidasi, linezolid

Meccanismo: sconosciuto **Effetti:** crisi ipotensiva o ipertensiva

- **Molecole che causano ipotensione**

pancuronio

Meccanismo: sconosciuto **Effetti:** ipotensione

- **Molecole con interazioni farmacocinetiche**

diazepam

Meccanismo: riduzione della clearance della ketamina con aumento dei livelli plasmatici **Effetti:** effetto prolungato

- **Molecole con altre interazioni**

teofillina, aminofillina

Meccanismo: sconosciuto **Effetti:** aumento del rischio di convulsioni

PROPOFOL

- **Molecole con effetti ipnotici**

lidocaina

Meccanismo: sconosciuto **Effetti:** aumento dell'effetto ipnotico

TIOPENTALE

- **Molecole con metabolismo aumentato**
aminofillina, teofillina, quetiapine
Meccanismo: induzione del metabolismo epatico **Effetti:** riduzione dei livelli plasmatici
- **Molecole che causano un aumento della risposta istaminergica**
succinilcolina
Meccanismo: aumento della risposta istaminergica **Effetti:** coagulazione intravascolare disseminata
- **Molecole con metabolismo indotto dal tiopental**
Steroidi, sevoflurano, paracetamolo
Meccanismo: induzione del metabolismo epatico **Effetti:** diminuzione dell'effetto del farmaco somministrato

SEVOFLURANO

- **Molecole che causano un effetto additivo sul prolungamento del tratto QT**
Inotropi, betabloccanti, antiaritmici, macrolidi, antipsicotici atipici, antimicotici azolici, fluorochinoloni, furosemide, piperacillina, cloroquina, domperidone, ondansetron, tramadolo, metadone, metronidazolo, salbutamolo
Meccanismo: effetto additivo sul prolungamento del tratto QT **Effetti:** aumento del rischio di cardiotoxicità (torsione di punta, arresto cardiaco)

5. AGENTI BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI * E ANTIDOTI**

* (atracurio, cisatracurio, rocuronio, succinilcolina)

** (sugammadex)

- **Molecole con azione additiva**
Amminoglicosidi
Meccanismo: blocco neuromuscolare additivo o sinergico **Effetti:** aumento o prolungamento del blocco neuromuscolare con depressione respiratoria o paralisi

PARTICOLARITÀ**ROCURONIO**

- **Molecole che diminuiscono l'efficacia del rocuronio**
Steroidi
Meccanismo: sconosciuto **Effetti:** riduzione dell'efficacia del rocuronio, prolungata debolezza e miopatia
- **Molecole che causano l'induzione del CYP3A4**
carbamazepina
Meccanismo: induzione del metabolismo del rocuronio (mediato dal cit. P450 3A4) perché la carbamazepina è un potente induttore del 3A4 **Effetti:** durata ridotta del blocco neuromuscolare



MATERIALE SUPPLEMENTARE 6: INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

SUCCINILCOLINA

- **Molecole che causano una maggiore efficacia della succinilcolina**

Aminoglicosidi, tiopental, benzodiazepine, lidocaina

Meccanismo: sconosciuto **Effetti:** aumento della depressione del sistema nervoso centrale e aumento della durata del blocco neuromuscolare

ANTIDOTI: SUGAMMADEX

- **Molecole con azione anticoagulante**

eparina, warfarin

Meccanismo: interazione farmacodinamica **Effetti:** aumento del rischio di emorragia (aPTT e PT prolungati)

6. NEUROLETTICI TIPICI, o neurolettici di prima generazione

(aloperidolo, clorpromazina, levomepromazina), e **NEUROLETTICI ATIPICI, o neurolettici di seconda generazione** (olanzapina, risperidone)

- **Molecole che causano un effetto additivo sul prolungamento del tratto QT**

Inotropi, betabloccanti, antiaritmici, macrolidi, antimicotici azolici, fluorochinoloni, furosemide, piperacillina, cloroquina, domperidone, ondansetron, tramadolo, metadone, metronidazolo, salbutamolo, sevoflurano

Meccanismo: effetto additivo sul prolungamento del tratto QT **Effetti:** aumento del rischio di cardiotoxicità (torsione di punta, arresto cardiaco)

PARTICOLARITÀ

RISPERIDONE

- **Molecole che competono per il legame con le proteine plasmatiche**

acido valproico

Meccanismo: possibile spiazzamento dell'acido valproico **Effetti:** possibile aumento dei livelli plasmatici di acido valproico e della relativa tossicità

- **Molecole con interazioni metaboliche**

fenitoina

Meccanismo: possibile inibizione della fenitoina **Effetti:** possibile aumento dei livelli plasmatici di acido valproico e della relativa tossicità

1. Playfor S, Jenkins I, Boyles C et al (2006) Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 32: 1125-1136.
2. Mondardini MC, Vasile B, Amigoni A et al (2014) Update of recommendations for analgesedation in pediatric intensive care unit. *Minerva Anestesiol* 80:1018-1029.
3. Lucas SS, Nasr VG, Ng AJ et al (2016) Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care: Sedation, Analgesia and Muscle Relaxant. *Pediatr Crit Care Med* 17:S3-S15.
4. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M et al (2016) Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med* 42:972-986.
5. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]*. Edited by: [<http://www.cochrane-handbook.org>]
6. Wells G, Shea B, O'Connell D et al (2013) *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses*. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
7. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality I, Management (2004) Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics* 114:874-877.
8. Browsers MC, Kho ME, Browman GP et al for the AGREE next steps Consortium (2010) AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 182: E839-E842
9. Gatchel RJ, Reuben DB, Dagenais S et al (2018) Research agenda for the prevention of pain and its impact: report of the work group on the prevention of acute and chronic pain of the Federal Pain Research Strategy. *J Pain* 19:837-51.
10. Baarslag MA, Allegaert K, Knibbe CA et al (2017) Pharmacological sedation management in the paediatric intensive care unit. *J Pharm Pharmacol* 69:498-513.
11. Vet NJ, Ista E, de Wildt SN et al (2013) Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review. *Intensive Care Med* 39:1524-1534.
12. Yu EH, Tran DH, Lam SW et al (2016) Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia* 71:1347-1362.
13. Welzing L, Oberthuer A, Junghaenel S et al (2012) Remifentanyl/midazolam versus fentanyl/midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 38:1017-1024
14. Matic M, de Wildt SN, Tibboel D et al (2017) Analgesia and opioids: a pharmacogenetics shortlist for implementation in clinical practice. *Clin Chem* 63:1204-1213
15. Horvat CM, Au AK, Conley YP et al (2017) ABCB1 genotype is associated with fentanyl requirements in critically ill children. *Pediatr Res* 82:29-35.
16. Zuppa AF, Benitez GR, Zane NR et al (2019) Morphine dose optimization in critically ill pediatric patients with acute respiratory failure: a population pharmacokinetic-pharmacogenomic study. *Crit Care Med* 47:e485-e494.
17. Zuppa AF, Conrado DJ, Zane NR et al (2019) Midazolam dose optimization in critically ill pediatric patients with acute respiratory failure: a population pharmacokinetic-pharmacogenomic study. *Crit Care Med* 47:e301-e309.
18. Vittinghoff M, Lönnqvist PA, Mossetti V et al (2018) Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatr Anaesth* 28:493-506.
19. Tabacco B, Tacconi C, Amigoni A (2017) Survey on monitoring analgesia and sedation in the Italian Pediatric Intensive Care Units. *Minerva Anestesiol* 83:1010-1016.
20. Andropoulos DB, Greene MF (2017) Anesthesia and developing brains – implications of the FDA warning. *N Engl J Med* 376:905-907.
21. Zuppa AF, Curley MAQ (2017) Sedation analgesia and neuromuscular blockade in pediatric critical care: overview and current landscape. *Pediatr Clin North Am* 64:1103-1116
22. Mody K, Kaur S, Mauer EA et al (2018) Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: estimating the causal effect. *Crit Care Med* 46:1486-1491.
23. Smith HA, Gangopadhyay M, Goben CM et al (2017) Delirium and benzodiazepines associated with prolonged ICU stay in critically ill infants and young children. *Crit Care Med* 45:1427-1435.
24. Kochanek PM, Tasker RC, Carney N et al (2019) Guidelines for the management of pediatric severe traumatic brain injury, third edition: Update of the brain trauma foundation guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 20:S1-S82.
25. Sperotto F, Mondardini MC, Vitale F et al (2019) Prolonged sedation in critically ill children: is dexmedetomidine a safe option for younger age? An off-label experience. *Minerva Anestesiol* 85:164-172.
26. Mondardini MC, Astuto M, Amigoni A (2017) Inclusion of dexmedetomidine for pediatric indications in the list of medicinal products issued by the national law 648/96 *Minerva Anestesiol* 83:891-892.
27. Wolf A, McKay A, Spowart C et al (2014) Prospective multicenter randomized, double-blind, equivalence study comparing clonidine and midazolam as intravenous sedative agents in critically ill children: the SLEEPS (Safety profile, Efficacy and Equivalence in Paediatric intensive care Sedation) study. *Health Technol Assess* 18:1-212.
28. Hayden JC, Breatnach C, Doherty DR et al (2016) Efficacy of α_2 -agonists for sedation in pediatric critical care: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 17:e66-e75.
29. Grant MJ, Schneider JB, Asaro LA et al (2016) Dexmedetomidine use in critically ill children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 17:1131-1141.
30. Amula V, Vener DF, Pribble CG et al (2019) Changes in anesthetic and postoperative sedation-analgesia practice associated with early extubation following infant cardiac surgery: experience from the pediatric heart network collaborative learning study. *Pediatr Crit Care Med* 20:931-939.
31. Venkatraman R, Hungerford JL, Hall MW et al (2017) Dexmedetomidine for sedation during noninvasive ventilation in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 18:831-837.
32. Curley MAQ, Wypij D, Watson RS et al (2015) Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 313:379-389
33. Deeter KH, King MA, Ridling D et al (2011) Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 39:683-688.
34. Neunhoeffer F, Kumpf M, Renk H et al (2015) Nurse-driven pediatric analgesia and sedation protocol reduces withdrawal symptoms in critically ill medical pediatric patients. *Paediatr Anaesth* 25:786-794.
35. Sanavia E, Mencia S, Lafever SN et al (2019) Sedative and analgesic drug rotation protocol in critically ill children with prolonged sedation: evaluation of implementation and efficacy to reduce withdrawal syndrome. *Pediatric Crit Care Med* 20:1111-1117.
36. Dreyfus L, Javouhey E, Denis A et al (2017) Implementation and evaluation of a paediatric nurse-driven sedation protocol in a paediatric intensive care unit. *Ann Intensive Care* 7:36.
37. Gaillard-Le Roux B, Liet JM, Bourgoin P et al (2017) Implementation of a nurse-driven sedation protocol in a PICU decreases daily doses of midazolam. *Pediatr Crit Care Med* 18:e9-e17.
38. Neunhoeffer F, Seitz G, Schmidt A et al (2017) Analgesia and sedation protocol for mechanically ventilated postsurgical children reduces benzodiazepines and withdrawal symptoms-but not in all patients. *Eur J Pediatr Surg* 27:255-262.
39. Yaghmai BF, Di Gennaro JL, Irby GA et al (2016) A pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients requires sustenance beyond implementation. *Pediatr Crit Care Med* 17:721-726.
40. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M et al (2012) Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 13:131-135.
41. Verlaet CW, Heesen GP, Vet NJ et al (2014) Randomized controlled trial of daily interruption of sedative in critically ill children. *Paediatr Anaesth* 24:151-156.
42. Vet NJ, de Wildt SN, Verlaet CW et al (2016) A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children *Intensive Care Med* 42:233-244
43. Ista E, van Dijk M, Tibboel D et al (2005) Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med* 6:58-63.
44. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, de Wildt SN et al The Comfort Behaviour Scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *Eur J Pain* 19:473-479.
45. Curley MAQ, Harris SK, Fraser KA et al (2006) State Behavioral Scale: a sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 7:107-114.



47. Voepel-Lewis T, Merkel S, Tait AR, et al (2002) The reliability and validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability observational tool as a measure of pain in children with cognitive impairment. *Anesth Analg* 95:1224-1229.
48. Garra G, Singer AJ, Breena RT et al (2010) Validation of the Wong-Baker Faces Pain Rating Scale in Pediatric Emergency Department patients. *Acad Emerg Med* 17:50-54.
49. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ (2001) Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain *Acad Emerg Med* 8:1153-1157.
50. Lebet RM, Asaro LA, Zuppa AF et al (2018) Face and content validity of variables associated with the difficult-to-sedate child in the paediatric intensive care unit: A survey of paediatric critical care clinicians. *Aust Crit Care* 31:167-73.
51. Mencia S, Palacios A, García M et al (2018) An exploratory study of sevoflurane as an alternative for difficult sedation in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 19:e335-e341.
52. Walker T, Kudchadkar SR (2019) Pain and sedation management: 2018 update for the Rogers' textbook of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med* 20:54-61.
53. Golding CL, Miller JL, Gessouroun MR et al (2016) Ketamine continuous infusions in critically ill infants and children. *Ann Pharmacother* 50:234-50.
54. Heiberger AL, Ngorsuraches S, Olgun G et al (2018) Safety and utility of continuous ketamine infusion for sedation in mechanically ventilated pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 23:447-54.
55. Neunhoeffer F, Hanser A, Esslinger M et al (2017) Ketamine infusion as a counter measure for opioid tolerance in mechanically ventilated children: a pilot study. *Paediatr Drugs* 19:259-65.
56. Park S, Choi AY, Park E et al (2019) Effects of continuous ketamine infusion on hemodynamics and mortality in critically ill children. *PLoS One* 14:e0224035.
57. Koriyama H, Duff JP, Guerra GG et al (2014) Is propofol a friend or a foe of the pediatric intensivist? Description of Propofol use in a PICU. *Pediatr Critical Care Med* 15:e66-71.
58. Pavcnik M, Groselj Grecn M (2019) Sevoflurane sedation for weaning from mechanical ventilation in pediatric intensive care unit. *Minerva Anestesiol* 85:951-961.
59. van der Zwaan S, Blankespoor RJ, Wolters AM et al (2012) Additional use of methotrimeprazine for treating refractory agitation in pediatric patients. *Intensive Care Med* 38:175-176.
60. Snoek A, James P, Arenas-López S et al (2014) Levomepromazine for difficult sedation in pediatric intensive care. *J Pediatr Intensive Care* 3:53-57.
61. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group (2015) Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 16:428-439.
62. Glau CL, Conlon TW, Himebauch AS et al (2018) Progressive diaphragm atrophy in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 19:406-411.
63. Chin KH, Bell MJ, Wisniewski SR et al (2015) Effect of administration of neuromuscular blocking agents in children with severe traumatic brain injury on acute complication rates and outcomes: a secondary analysis from a randomized, controlled trial of therapeutic hypothermia. *Pediatr Crit Care Med* 16:352-358.
64. Guess R, Vaewpanich J, Coss-Bu JA et al (2018) Risk factors of ventilator-associated events in a PICU. *Pediatr Crit Care Med* 19:e7-e13.
65. Weber F, Kriek N, Blussévan Oud-Alblas HJ (2010) The effect of mivacurium-induced neuromuscular block on Bispectral Index and Cerebral State Index in children under propofol anesthesia – a prospective randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth* 20:697-703.
66. Kudchadkar SR, Aljohani OA, Punjabi NM (2014) Sleep of critically ill children in the pediatric intensive care unit: A systematic review. *Sleep Med Rev* 18:103-110.
67. AL-Samsam RH, Cullen P. (2005) Sleep and adverse environmental factors in sedated mechanically ventilated pediatric intensive care patients. *Pediatr Crit Care Med* 6:562-567.
68. Gottschlich MM, Jenkins ME, Mayes T et al (1994) The 1994 Clinical Research Award. A prospective clinical study of the polysomnographic stages of sleep after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 15:486-92.
69. Kamdar BB, Needham DM, Collop NA (2012) Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med* 27:97-111.
70. Gottschlich MM, Mayes T, Khoury J et al (2011) The effect of ketamine administration on nocturnal sleep architecture. *J Burn Care Res* 32:535-40.
71. Wiclox ME, Lim AS, Pinto R et al (2018) Sleep on the ward in intensive care unit survivors: a case series of polysomnography. *Intern Med J* 48:795-802.
72. Devlin JW, Skrobik Y, Gélina C et al (2018) Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 46: e825-e873.
73. Benissa MR, Khirani S, Hartley S et al (2016) Utility of the bispectral index for assessing natural physiological sleep stages in children and young adults. *J Clin Monit Comput* 30:957-963.
74. Armour AD, Khoury JC, Kagan RJ et al (2011) Clinical assessment of sleep among pediatric burn patients does not correlate with polysomnography. *J Burn Care Res* 32:529-534.
75. Danielson SJ, Rappaport CA, Loher MK et al (2018) Looking for light in the din: an examination of the circadian-disrupting properties of a medical ICU. *Intensive Crit Care Nurs* 46:57-63.
76. Bion V, Lowe AS, Puthuchery Z et al (2018) Reducing sound and light exposure to improve sleep on the adult intensive care unit: an inclusive narrative review. *J Intensive Care Soc* 19:138-146.
77. Fan EP, Abbott SM, Reid KJ et al (2017) Abnormal environmental light exposure in the intensive care environment. *J Crit Care* 40:11-14.
78. Lago P, Garetti E, Bellieni CV et al (2017) Systematic review of nonpharmacological analgesic interventions for common needle-related procedure in newborn infants and development of evidence-based clinical guidelines. *Acta Paediatr* 106:864-870.
79. Armour AD, Gottschlich MM, Khoury JC et al (2008) A randomized, controlled prospective trial of zolpidem and haloperidol for use as sleeping agents in pediatric burn patients. *J Burn Care Res* 29:238-247.
80. Daoud A, Duff JP, Joffe AR (2014) Diagnostic accuracy of delirium diagnosis in pediatric intensive care: a systemic review. *Crit Care* 18:489.
81. Schieveld JN, van der Valk JA, Smeets I et al (2009) Diagnostic consideration regarding pediatric delirium: a review and a proposal for pediatric intensive care units. *Intensive Care Med* 35:1843-1849.
82. Alvarez RV, Palmer C, Czaja AS et al (2018) Delirium is a common and early finding in patients in the pediatric cardiac Intensive Care Unit. *J Pediatr* 195:206-212.
83. Schieveld JN, Lousberg R, Berghmans E et al (2008) Pediatric illness severity measures predict delirium in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 36:1933-1936.
84. Schieveld JN, Strik JJ (2017) Pediatric Delirium: a worldwide PICU problem *Crit Care Med* 45:746-747.
85. Traube C, Silver G, Gerber LM et al (2017) Delirium and mortality in critically ill children: epidemiology and outcomes of pediatric delirium. *Crit Care Med* 45:891-898.
86. Patel AK, Biogas KV, Clarke EC et al (2017) Delirium in children after cardiac bypass surgery. *Pediatric Crit Care Med* 18:165-171.
87. Ramirez CR, Gómez MLA, Vélez CAA et al (2019) Clinical characteristics, prevalence, and factors related to delirium in children of 5 to 14 years of age admitted to intensive care. *Med Intensiva* 43:147-155.
88. Traube C, Silver G, Reeder RW et al (2017) Delirium in Critical Ill Children: an international point prevalence study. *Crit Care Med* 45:584-590.
89. Traube C, Mauer EA, Gerber LM et al (2016) Cost associated with pediatric delirium in the ICU. *Crit Care Med* 44:e1175-e1179.
90. Smeets IA, Tan EY, Vossen HG et al (2010) Prolonged stay at the paediatric intensive care unit associated with paediatric delirium. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19:389-393.
91. Meyburg J, Ries M, Zirelanka M et al (2018) Cognitive and behavioural consequences of pediatric delirium: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 19:e531-e537.
92. Silver G, Traube C, Gerber LM et al (2015) Pediatric delirium and associated risk factors: a single-center prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med* 16:303-309.
93. Meyburg J, Dill ML, Traibe C et al (2017) Patterns of postoperative delirium in children. *Pediatr Crit Care Med* 18:128-133.
94. Turkel SB (2017) Pediatric delirium: recognition, management, and outcome. *Curr Psychiatry Rep* 19:101.
95. Malas N, Brahmabhatt K, McDermott C et al (2017) Pediatric delirium: evaluation, management, and special considerations. *Curr Psychiatry Rep* 19:65.
96. Simone S, Edwards S, Lardieri A et al (2017) Implementation of an ICU Bundle: an interprofessional quality improvement project to enhance delirium management and monitor delirium prevalence in a single PICU. *Pediatr Crit Care Med* 18:531-540.
97. Kawai Y, Weatherhead JR, Traube C et al (2017) Quality improvement initiative to reduce Pediatric Intensive Care Unit noise pollution with the use of a pediatric delirium bundle. *J Intensive Care Med* 34:383-90.

98. Lee ES, Vidal C, Findling RL (2018) A focused review on the treatment of pediatric patients with atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 28:582-605.
99. Slooff VD, van den Dungen DK, van Beusekom BS et al (2018) Monitoring haloperidol plasma concentration and associated adverse events in critically ill children with delirium: first results of a clinical protocol aimed to monitor efficacy and safety. *Pediatr Crit Care Med* 19:e112-e119.
100. Sassano-Higgins S, Freudenberg N, Jacobson J et al (2013) Olanzapine reduces delirium symptoms in the critically ill pediatric patient. *Journal of Pediatric Intensive Care* 2:49-54.
101. Turkel SB, Jacobson JR, Tavaré CJ (2013) The diagnosis and management of delirium in infancy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 23:352-356.
102. Joyce C, Wither R, Herrup E et al (2015) Evaluation of the safety of quetiapine in treating delirium in critically ill children: a retrospective review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:666-670.
103. Hilliard N, Brown S, Mitchinson S (2015) A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. *Palliat Med* 29:278-281.
104. Kudchadkar SR, Yaster M, Punjabi NM (2014) Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanical ventilated children: a wake-up call for the pediatric critical care community. *Crit Care Med* 42:1592-1600.
105. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC et al (2011) Diagnosing delirium in critically ill children: validity and reliability of the pediatric confusion assessment method for the intensive care unit. *Crit Care Med* 39:150-157.
106. Traube C, Silver G, Kearney J et al (2014) Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. *Crit Care Med* 42:656-663.
107. Silver G, Kearney J, Traube C et al (2015) Delirium screening anchored in child development: the Cornell Assessment for Pediatric Delirium. *Palliat Support Care* 13:1005-1011.
108. Smith HA, Gangopadhyay M, Goben CM et al (2016) The Preschool Confusion Assessment Method for the ICU: valid and reliable monitoring for critically ill infants and children. *Crit Care Med* 44:592-600.
109. Ista E, Te Beest H, van Rosmalen J et al (2018) Sophia Observation withdrawal Symptoms-Paediatric Delirium scale: a tool for early screening of delirium in the PICU. *Aust Crit Care* 31:266-273.
110. Madden K, Burns MM, Tasker RC (2017) Differentiating delirium from sedative/hypnotic-related iatrogenic withdrawal syndrome: lack of specificity in pediatric critical care assessment tools. *Pediatr Crit Care Med* 18:580-588.
111. Amigoni A, Vettore E, Brugnotaro V et al (2014) High doses of benzodiazepine predict analgesic and sedative drug withdrawal syndrome in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 103:e538-e543.
112. da Silva PS, Rais ME, Fonseca TSM et al (2016) Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndrome in PICU patients: which risk factors matter? *J Addict Med* 10:110-116.
113. Amigoni A, Mondardini MC, Vittadello I et al (2017) Withdrawal Assessment Tool-1 monitoring in PICU: a multicenter study on iatrogenic withdrawal syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 18:e86-e91.
114. Anand KJ, Wilson DF, Berger J et al (2010) Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* 125:e1208-1225.
115. Haenecour AS, Seto W, Urbain CM et al (2017) Prolonged dexmedetomidine infusion and drug withdrawal in critically ill children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 22:453-460.
116. Best KM, Wypij D, Asaro LA et al (2017) Patient, process, and system predictors of iatrogenic withdrawal syndrome in critically ill children. *Crit Care Med* 45: e7-e15.
117. Best KM, Boullata JJ, Curley MAQ (2015) Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: A systematic review and conceptual model. *Pediatr Crit Care Med* 16:175-183.
118. Duceppe MA, Perreault MM, Frenette AJ et al (2019) Frequency, risk factors and symptomatology of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepine in critically ill neonates, children and adults: a systematic review of clinical studies. *J Clin Pharm Ther* 44:148-56.
119. Ista E, van Dijk M, Gamel C et al (2008) Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a first evaluation. *Crit Care Med* 36:2427-2432.
120. Best KM, Asaro LA, Franck LS et al (2016) Patterns of sedation weaning in critically ill children recovering from acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 17:19-29.
121. Gupta P, Whiteside W, Sabati A et al (2012) Safety and efficacy of prolonged dexmedetomidine use in critically ill children with heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 13:660-666.
122. Czaja AS, Zimmermann JJ (2009) The use of dexmedetomidine in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 10:381-386.
123. Johnson PN, Boyles KA, Miller JL (2012) Selection of the initial methadone regimen for the management of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill children. *Pharmacotherapy* 32:148-57.
124. Dervan LA, Yaghai B, Watson RS et al (2017) The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 27:228-239.
125. Honey BL, Benefield RJ, Miller JL et al (2009) Alpha2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 43:1506-1511.
126. Capino AC, Miller JL, Johnson PN (2016) Clonidine for sedation and analgesia and withdrawal in critically ill infants and children. *Pharmacotherapy* 36:1290-1299.
127. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ et al (2008) The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 9:573-580.
128. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D et al (2012) Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain* 153:142-148.
129. Ista E, de Hoog M, Tibboel D et al (2013) Psychometric evaluation of the Sophia Observation withdrawal Symptoms -scale in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 14:761-769.
130. Angheliescu DL, Hamilton H, Faughnan LG et al (2012) Pediatric palliative sedation therapy with propofol: recommendations based on experience in children with terminal cancer. *J Palliat Med* 15:1082-1090.
131. Cherny NI, Radbruch L, Board of the European Association for Palliative Care (2009) European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med* 23:581-593.
132. Wolfe J, Orellana L, Ullrich C et al (2015) Symptoms and distress in children with advanced cancer: Prospective patient-reported outcomes from the PediQUEST study. *J Clin Oncol* 33:1928-1935.
133. Twycross R (2019) Reflections on palliative sedation. *Palliat Care* 12:1178224218823511.
134. Johnson LM, Snaman JM, Cupit MC et al (2014) End-of-life care for hospitalized children. *Pediatr Clin North Am* 61:835-854.
135. Boss R, Nelson J, Weissman D et al (2014) Integrating Palliative Care into the PICU: a report from the improving palliative care in the ICU advisory board. *Pediatr Crit Care Med* 15:762-767.
136. Angheliescu DL, Knapp E, Johnson LM et al (2017) The role of the pediatric anesthesiologist in relieving suffering at the end of life: when is palliative sedation appropriate in pediatrics? *Pediatr Anesth* 27:443-444.
137. Ramnarayan P, Craig F, Petros A et al (2007) Characteristics of deaths occurring in hospitalised children: changing trends. *J Med Ethics* 33:255-260.
138. Giannini A, Messeri A, Aprile A et al (2017) End-of-life decisions in pediatric intensive care. Recommendations of the Italian Society of Neonatal and Pediatric Anesthesia and Intensive Care (SARNePI). *Paediatr Anaesth* 18:1089-1095.
139. Italian Law March 15th 2010, n. 38. Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. GU n. 65, March 19th 2010.
140. Italian Law December 22nd 2017 n.219. Norme in materia di Consenso Informato e di Disposizioni Anticipate di Trattamento. GU n. 12, January 16th 2018.
141. Suttle ML, Jenkins TL, Tamburro RF (2017) End-of-life and bereavement care in Pediatric Intensive Care Units. *Pediatr Clin North Am* 64:1167-83.
142. Vallero SG, Lijoi S, Bertin D et al (2014) End-of-life care in pediatric neuro-oncology. *Pediatr Blood Cancer* 61:2004-2011.
143. Kiman R, Wuiloud AC, Requena ML (2011) End of life care sedation for children. *Curr Opin Support Palliat Care* 5:285-290.



144. Aindow A, Brook L. Essential medicines list for children (EMLc); Palliative Care. World Health Organization, June 2008 https://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/palliative.pdf?ua=1
145. Hooke MC, Grund E, Quammen H et al (2007) Propofol use in pediatric patients with severe cancer pain at the end of life. *J Pediatr Oncol Nurs* 24:29-34.
146. Burns J, Jackson K, Sheehy K et al (2017) The use of dexmedetomidine in pediatric palliative care: a preliminary study. *J Palliat Med* 20:779-783.
147. O'Hara C, Tamburro RF, Ceneviva GD (2015) Dexmedetomidine for sedation during withdrawal of support. *Palliat Care* 9:15-18.
148. Miele E, Mastronuzzi A, Cefalo MG et al (2019) Propofol-based palliative sedation in terminally ill children with solid tumors: a case series. *Medicine (Baltimore)* 98:e15615.
149. Conway M, White N, St Jean C et al (2009) Use of continuous intravenous ketamine for end-stage cancer pain in children. *J Pediatr Oncol Nurs* 26:100-106.
150. Campbell-Fleming JM, Williams A (2008) The use of ketamine as adjuvant therapy to control severe pain. *Clin J Oncol Nurs* 12:102-107.
151. Taylor M, Jakacki R, May C et al (2015) Ketamine PCA for treatment of end-of-life neuropathic pain in pediatrics. *Am J Hosp Palliat Care* 32:841-848.
152. Breau LM, Burkitt C. (2009) Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Res Manag* 14:116-120.
153. Valkenburg AJ, de Leeuw TG, van Dijk M et al (2015) Pain in Intellectually Disabled Children: Towards Evidence-Based Pharmacotherapy? *Pediatr Drugs* 17:339-348.
154. Best KM, Asaro LA, Curley MAQ (2019) Sedation management for critically ill children with pre-existing cognitive impairment. *J Pediatr* 206:204-11.e1.
155. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C et al (2006) The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment *Pediatr Anaesth* 16:258-265
156. Breau LM, Finley GA, Mc Grath PJ et al (2002) Validation of the Non-communicating Children's Pain Checklist-Postoperative version *Anesthesiology* 96:528-535
157. Di Bari A, Destrebecq A, Osnaghi F et al (2013) Traduzione e validazione in italiano della scala Revised FLACC per la valutazione del dolore nel bambino con grave ritardo mentale *Pain Nursing Magazine* 1:24-28.
158. Murgia M, Izzo R, Bettinelli A et al (2019) Validity and reliability of Italian version of the Non-Communicating Children's Pain Checklist: revised version. *Eur J Phys Rehabil Med* 55:89-94
159. Valkenburg AJ, Boerlage AA, Ista E et al (2011) The COMFORT-Behavior scale is useful to assess pain and distress in 0- to 3-year-old children with Down syndrome. *Pain* 152:2059-2064.
160. Valkenburg AJ, de Leeuw TG, Tibboel D et al (2009) Lower bispectral index values in children who are intellectually disabled. *Anesth Analg* 109:1428-1433.
161. Valkenburg AJ, van Dijk M, de Klein A et al (2010) Pain management in intellectually disabled children: assesment, treatment, and translational research *Dev Disabil Res Rev* 16: 248-257.
162. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C et al (2017) Enabling development of paediatric medicines in Europe: 10 years of the EU Paediatric Regulation. *Paediatr Drugs* 19:505-513.
163. Salvo I, Landoni G, Mucchetti M et al (2014) Use and reimbursement of off-label drugs in pediatric anesthesia: the Italian experience. *Paediatr Anaesth* 24:625-631.
164. Silver G, Traube C (2019) A systematic approach to family engagement: feasibility pilot of a pediatric delirium management and prevention toolkit. *Palliative Support Care* 17:42-45.
165. Craske J, Carter B, Jarman I et al (2019) Parent's experiences of their child's withdrawal syndrome: a driver for reciprocal nurse-parent partnership in withdrawal assessment. *Intensive Crit Care Nurs* 50:71-78.



SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER