LINEE GUIDA SIAARTI

MINERVA ANESTESIOL 2006;72:769-805

SIAARTI Recommendations for analgo-sedation in intensive care unit

C. MATTIA [1], G. SAVOIA [2], F. PAOLETTI [3], O. PIAZZA [4], D. ALBANESE [5], B. AMANTEA [6], F. AMBROSIO [7], B. BELFIORE [8], M. BERTI [9], L. BERTINI [10], F. BRUNO [11], M. CARASSITI [12], D. CELLENO [13], F. COLUZZI [1], G. CONSALES [14], A. COSTANTINI [15], F. CUPPINI [16], R. A. DE GAUDIO [14], A. FARNIA [17], G. FINCO [18], E. GRAVINO [4], A. GUBERTI [19], L. LAURENZI [20], S. MANGIONE [21], M. MARANO [22], G. MARICONDA [4], P. P. MARTORANO [23], R. MEDIATI [24], M. MERCIERI [25], E. MONDELLO [26], R. OGGIONI [27], A. PAOLICCHI [28], L. PELAGALLI [20], D. PERROTTA [22], F. PETRINI [5], Q. PIACEVOLI [29], N. PIROZZI [22], E. SANTANGELO [6], R. SILIOTTI [26], F. STOPPA [22], G. TULLI [27], R. TUFANO [4]

[1]*Unit of Anaesthesia, Resuscitation, Pain Therapy, Hyperbaric Therapy ICOT, Polo Pontino, La Sapienza University, Rome, Italy*
[2]*Service of Anaesthesiology and Paediatric Intensive Care, A. Cardarelli Hospital, Naples, Italy*
[3]*Pain Therapy Center, Division of Anaesthesia, Analgesia and Intensive Care Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy*
[4]*Department of Surgery, Anaesthesiology and Intensive Care, Federico II University, Naples, Italy*
[5]*Department of Anaesthesia and Resuscitation, G. D'Annunzio University, Chieti, Italy*
[6]*Department of Anaesthesiology, and Intensive Care, Magna Grecia University, Catanzaro, Italy*
[7]*Department of Pharmacology and Anaesthesiology, University of Padua, Padua, Italy*
[8]*Anasthesiology and Resuscitation Care Unit, Cardarelli Hospital, Naples, Italy*
[9]*II Service of Anaesthesia and Resuscitation, University Hospital, Parma, Italy*
[10]*Service of Anaesthesiology, Accident Surgery and Pain Therapy Unit CTO Hospital, ASL RMC, Rome, Italy*
[11]*Unit of Anaesthesia and Intensive Care, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari, Bari, Italy*
[12]*Department of Anaesthesia, University School of Medicine Campus Bio-Medico, Rome, Italy*
[13]*Service of Anaesthesiology and Intensive Care, Fatebenefratelli Hospital, Isola Tiberina, Rome, Italy*
[14]*Anaesthesiology and Resuscitation Unit, Department of Medical and Surgical Intensive Care University of Florence, Careggi Hospital, Florence, Italy*
[15]*Pain Center, Department of Anaesthesia, University of Chieti, Chieti, Italy*
[16]*Department of Anaesthesia and Intensive Care, S. Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna, Italy*
[17]*Department of Anaesthesia and Intensive Care, S. Maria dei Battuti Hospital, ULSS 9, Treviso, Italy*
[18]*Anaesthesiology and Resuscitation Unit, Pain Therapy Center University Polyclinic, University of Cagliari, Cagliari, Italy*
[19]*Anaesthesia and Resuscitation Unit, Emergency Department S. Anna University Hospital, Ferrara, Italy*
[20]*Department of Pain Therapy and Palliative Care, Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy*
[21]*Emergency Department, P. Giaccone University Polyclinic, Palermo, Italy*
[22]*Emergency Department, Bambino Gesù Pediatric Hospital, Rome, Italy*
[23]*Anaesthesia and Intensive Care Unit, Politechnical University of Marche, Ancona, Italy*
[24]*Palliative Care and Pain Therapy SOD, Department of Oncology, Careggi Hospital, Florence, Italy*
[25]*Department of Anaesthesiology and Intensive Care II, Faculty of Medicine La Sapienza University, S. Andrea Hospital, Rome, Italy*
[26]*Department of Neurosciences, Psychiatry and Anaesthesiology Sciences, University of Messina, Messina, Italy*
[27]*Unit of Anaesthesia and Resuscitation, S. Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy*
[28]*Anaesthesia and Intensive Care Division, Department of Surgery Spedali Riuniti S. Chiara, University of Pisa, Pisa, Italy*
[29]*San Filippo Neri Hospital, Rome, Italy*

Address reprint requests to: R. Tufano, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Anestesiologiche e Rianimatorie, Università degli Studi Federico II, Via Pansini 5, 80131 Napoli. E-mail: rtufano@unina.it

Introduction

The aim of these guidelines is to reduce the variety of analgesic and sedation procedures in intensive care units (ICU) so to assure the patient the fulfillment of the right to analgesia and reach an adequate state of sedation with complete control over possible side effects and maximizing the beneficial effects of all the techniques adopted during the days of artificial ventilation and the whole stay in the ICU. It is really very relevant to control diurnal rhythm, delirium and psychiatric symptoms associated and procedural pain.

It seems important to underline that the inversion of word order from "sedation-analgesia" to "analgo-sedation" corresponds to a different cultural attitude which recognizes, even in the ICU, the interruption of the neuroendocrine/metabolic cascade as the starting point which takes place when there is pain, and that could be followed, using the appropriate drugs, by the control of the anxious component or that could be laid on a certain level of hypnosis. This will help to prevent the appearance of post-traumatic stress disorder (PTSD), "the development of typical symptoms that follow the exposure to an extremely traumatic stressful event which involves direct personal experience; the event could concern the real risk of death or of a severe lesion or of any other danger which encroaches on physical integrity".[1]

As has been asserted in the Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO) guidelines of 2002,[2] the aims of analgesia and sedation in ICU should be:

— adequate level of analgesia-anxiolysis-amnesia;

— reduction of the hormonal and metabolic responses to stress;

— avoiding sudden changes of consciousness;

— avoiding accidental extubation;

— facilitating adaptation to the ventilator;

— avoiding increases in intracranial pressure (ICP);

— reducing the use of neuromuscular blocking drugs.

In some patients and even more in polytrauma patients, the use of regional analgesia is recommended, possibly in combination with *i.v.* analgo-sedation.

Materials and methods

A methodical review of all the literature available has been carried out, through a manual research and through the main research sites (MedLine, PubMed 1970-2005).

Meta-analyses and clinical controlled trials have been estimated in detail, as well as all the guidelines about the subject available at the moment: Society of Critical care Medicine (SCCM) [3] and Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR).[4]

The recommendations were worked out by the research team through the Delphi method.[5]

The research team adopted the methodology suggested by the Guidelines National Programme (PNLG, www.pnlg.it).[6]

The recommendations were graduated (A, B, C, D, E) or Delphi modified on the basis of the quality of evidence (Table I).

The verbal gradation (essential, advisable, not advisable) of these recommendations reflects the personal opinion of the team too.

Recommendations

Pain evaluation in the adult patient in intensive care units

"All critically ill patients have the right to adequate analgesia and management of their pain." (Grade of recommendation=A) [3]

Pain control in the ICU is not often considered as a priority, especially in haemodynamically more unstable patients, even if these patients are more vulnerable to pain. It has been shown that methodical documentation and pain evaluation produce an improvement in the quality of pain treat-

ment,[7] but since at the moment there are no evaluation methods specifically confirmed for these patients, a high percentage of health operators in ICUs are not able to evaluate pain correctly in patients unable to communicate. The process can be optimized by improving knowledge and helping the outcome of the problem at the same time.[8]

A periodic evaluation of pain at rest time and during the most painful procedures is recommended [9] several times during the 24 h, done by a trained nursing team. Pain is a personal experience and the best indicator is the verbal report of the patient. However, in ICUs, the patient is not often able to speak owing to the presence of endotracheal tubes or tracheotomies, sedation and the use of neuromuscular blocking drugs, therefore the above mentioned methods cannot be applied.

The opportunity to utilize, in cooperative patients, even if intubated, a combination of methods which estimate pain (numeric rating scale, NRS) associated to body images to localize the painful areas and a list of words to express their sensation and emotion has been considered.[10]

Pain evaluation methods in the fully conscious patients

Monodimensional methods are:

— Visual analogue scale (VAS): is considered the gold standard for pain assessment, it consists in a horizontal line of 10 cm between 2 extremities, which corresponds to "no pain" and "the most imaginable pain". Not specifically tested for the patients admitted to ICUs, it is often used but appears of difficult application to elderly patients.[10]

— NRS: a scale of 11 points (0-10); the patient shows with a number the intensity of his pain, choosing in a scale in which 0 corresponds to no pain and 10 to the most dreadful pain. It can be used with patients of different ages, utilizable both verbally and graphically. It seems the most used method (54% of cases) and the favorite with the ICU staff.[11]

TABLE I.—*Classifications of the recommendations and levels of evidence.*

Classifications of the recommendations (Delphi modified)	
Recommendations A level	
— Supported by at least 2 studies of I level of evidence	
Recommendations B level	
— Supported by 1 study of I level of evidence	
Recommendations C level	
— Supported only by studies of II level of evidence	
Recommendations D level	
— Supported by at least 1 study of II level of evidence	
Recommendations E level	
— Supported by studies of IV or V level of evidence	
Levels of evidence	
I	Large randomized trials with clear results, low risk of false positive (alpha) mistakes or false negative (beta) mistakes
II	Small randomized trials with uncertain results, moderate-high risk of false positive (alpha) mistakes and/or false negative (beta) mistakes
III	Not randomized, prospective controls
IV	Not randomized, retrospective controls and expert opinion
V	Case-series, not controlled studies, expert opinion

— Verbal graphic scale: adapted from the admission room to ICU for the continuity of treatment, it is formed by a numeric scale from 1 to 10 (0 = no pain; 1-3 = mild pain; 2-4 = moderate pain; 5-7 = severe pain, 8-10 = really severe pain).[12]

Pain evaluation methods in patients unable to communicate

Highly specific clinical signs of the presence of pain do not exist.

The most frequently used methods are:

— the evaluation of the physiological parameter variations (heart rate, HR, blood pressure, BP, respiration rate, RR);[13]

— presence of agitation, lachrymation, papillary dilatation, perspiration;

— behavioral evaluation (face expression, vocalization and agitation). Unfortunately the variations of the face expression are not always correlated to the pain stimulus;

— the behavioral pain scale [14] with a score variable from 3 to 12, it consents to modulate the pain treatment in agreement with the variations of the score.

Integration of the behavioral evaluations and of the physiological parameters can establish a valid method for pain evaluation in the patient who cannot communicate. The development of a method for pain evaluation in ICUs, which includes both one-dimensional evaluation methods and behavioral and physiological analyses to be utilized depending on the conditions of the patient seems to be desirable.

An important cause of pain in ICUs is in relation to the procedures; this kind of pain has been defined as "an unpleasant experience from the sensorial and emotional point of view which comes from the real or potential lesion associated with diagnostic or therapeutic procedures". As for surgical pain, procedural pain is a kind of acute inflammatory pain which is related to a specific cause and a well known interval of time. Not too much is known about the behavioral answers of the patient who undergoes a procedure in the field of critical medicine. The variability of the procedural pain has been examined in a group of about 6 000 patients admitted to 169 centers, in critically ill patients who underwent 6 procedures:[15] mobilization of the patient, central venous catheter (CVC) insertion, removal of drains from the surgical wound, bronchial suction and removal of the femoral catheter, listed in decreasing pain order. These observations are very important, because, though the personal impression of the pain observed by the patient represents the gold standard in pain evaluation, the tissue lesion and the consequent stress generate a wide train of behavioral observations measurable through the variations in facial expression, vocalization, retraction reflex from the stimulus. There is a significant association between the presence of pain during the procedure and the onset of a new behavior, above all stiffness and grimaces. The stronger the pain the more present and important would be the behavioral aspects indicative of pain.

It is necessary to insert pain among the parameters usually evaluated in the ICU:

— pain should usually be measured (every hour) and the response to the pain treatment should be controlled utilizing appropriate scales for each patient;

— the patient not able to communicate should be evaluated observing behavioral (movements, facial and postural expressions) and physiological (HR, BP, RR) variations linked to pain and evaluating how these parameters change with pain therapy.

To do this it seems necessary to improve physiopathological and pharmacological knowledge and improve specific training of the medical staff and even more of the nursing staff about pain evaluation methods and sedation in ICU.

Recommendations

It is essential that every unit should adopt at least one pain evaluation scale for patients able to communicate and one for patients who cannot communicate; it is essential that the pain evaluation be reported in the patient notes at fixed times, in the same way as other vital parameters, and during invasive procedures (grade D).

Sedation evaluation

Like pain control, sedation level control should be an integral part of the whole treatment of the patient admitted to the ICU and the reporting parameters should be registered with the same attention paid to cardiorespiratory parameters. A standard level of sedation which is perfect for each patient does not exist. International experts agree that the adequate sedation level is different for each patient, on the basis of specific clinical features. Therefore emphasis should be given to the concept of analgo-sedation individually reached, under the direct control and following the clinical principles of the ICU staff. The quality of sedation is considered adequate according to the percentage of

hours during which the patient maintains a desired level of sedation according to the control method used.[16]

$$\text{Quality of sedation} = \frac{\text{Hours of adequate sedation}}{\text{Total hours of sedation}} \times 100$$

A reasonable target is a quality of sedation > 85%.

However, the difficulty of sedation control is due to the fact that an ideal method, such as to represent an international gold standard, scientifically valid for the specific purpose does not exist.

The major methodological problems are 3:

1) the methods were almost always tested on patients admitted to the postanaesthesia care unit (PACU), who rarely present the same multi-organ disorders as those admitted to the ICU;

2) the medical literature available is often based on expert opinion more than on results of clinical evidence;

3) the studies published on this subject are hardly ever randomized or, however, they are hardly ever controlled.

Sedation level measurement assures the optimization of sedation quality, so avoiding the side effects due both to oversedation and undersedation (Table II).

The methods to evaluate the depth of the sedation can be divided into 2 groups: objective and subjective, according to whether the technique requires the application of a derived index from a physiological variable or a scoring system respectively.

A) Subjective methods: scoring systems. These are based on clinical observation and are registered after the direct evaluation of an observer. De Jonghe *et al.*,[17] in a systematic review in 2000 which considered 25 studies done on sedated patients in ICUs, observed the high reliability and the satisfactory correlation with other scales obtained with the Ramsey scale and the comfort scale, even if these scoring systems have a poor sensitivity to register the smallest variations of the sedative state over time. De Jonghe *et al.* in 2003 [18] elaborated a new scale highly reproducible and sure for patients in the ICU who receive mechanical ventilation.

TABLE II.—*Side effects of undersedation and oversedation.*

Insufficient sedation	Excessive sedation
1. Stress increased	1. Pharmacological coma
2. Agitation	2. Prolonged mechanical ventilation
3. Hypertension, tachycardia	3. Stillness, deep venous thrombosis, intermittent pneumatic compression
4. Poor adaptation to the ventilator	4. Cerebral injuries not recognized
5. Accidental extubation	5. Acquired tolerance, withdrawal syndrome
	6. Increased cost

B) Objective methods: instrumental systems of sedation measurement.

Drug plasmatic concentration.

Electromyography of the frontal muscles.

Inferior esophageal sphincter contraction.

Continuous EEG.

Cerebral functionality analyzer.

"Power spectral array" analysis.

Bispectral index (BIS).

Acoustic evoked potential (AEP) monitor.

Entropy measurement.

These systems have been used adequately and validated for use in anaesthesiological practice, but not yet in ICUs. It seems desirable that in this context complete and careful studies should be carried out, especially regarding objective methods, so to provide more precise information.

Anyway uniformity in the use of the scoring system is considered fundamental: in other words, the evaluation score which has been chosen should be used by all the staff, medics and paramedics, who come in contact with the patient for different reasons.

Recommendations

It is essential for every single unit to adopt at least one sedation evaluation scale; it is essential for sedation measurement to be registered in the notes at fixed times, in the same way as vital parameters (grade D).

Drugs

In an epidemiological study published in 2001 [19] regarding the use of sedatives and analgesics in Italian ICUs in the first week after admission in 1994, the authors reported that, out of 128 ICUs (about 30% of the adult ICUs in Italy), a total of 31 different drugs were used; during 64% of the admission days only 1 drug was used; the most prescribed was propofol followed by fentanyl and diazepam, while morphine was given for 14.8% of the days.

The same research group in 2002 [20] published a multicenter study on the use of analgesics during the postoperative period of patients admitted to 128 Italian ICUs in a month. Of 661 patients, 49% didn't receive any opioid drug in the first 48 h of postoperative, more than 35% didn't receive any analgesic. The most used opioid drug was fentanyl followed by morphine and buprenorphine. Of 336 patients who received an opioid, 42% received only one administration a day in bolus; the opportunity to receive an opioid was even lower for patients in coma.

No one drug alone has all the desired effects for analgo-sedation in ICUs; the ideal drug should have:

— rapid onset;
— foreseeable activity length;
— no active metabolites;
— quick recovery after suspension;
— facility of titration;
— organ dependent metabolism;
— low pharmacological interaction;
— high therapeutic index;
— low cost.

PHARMACOKINETIC VARIATIONS IN THE CRITICALLY ILL PATIENT

The patient admitted to an ICU is a critically ill patient who can present hepatic and renal problems and be very often elderly as well. All these factors change the pharmacokinetics of the drugs usually used for analgo-sedation, preventing a correct programming of the recovery time of the patient after the suspension of the drugs and promoting a continuous variability of the depth of the analgo-sedation.

Renal failure, for example, causes:

— reduction in the blood flow and glomerular filtration;
— increased volume of distribution;
— increased free fraction;
— accumulation of drugs and/or metabolites with renal excretion;
— prolonged effects.

Liver impairment is responsible for drug clearance variations because of:

— reduction in the blood flow to the liver;
— reduced liver enzyme activity;
— variations in plasma protein concentration.

In the critically ill patient a deteriorated proteic and enzymatic synthesis, an increased free not bound to proteins drug fraction, an increased volume of distribution, a reduction in blood flow to the liver because of total circulatory failure, spleen infarct, increased abdominal pressure could be found.

The elderly patient.—Old age influences both pharmacokinetics and pharmacodynamics. In the elderly there is a reduction in the muscular mass and an increase in adipose tissue. The volume of distribution of the fat-soluble drugs like diazepam, midazolam, fentanyl and sufentanil increases, while that of not very fat insoluble drugs like paracetamol, morphine, and lorazepam decreases. A larger volume of distribution extends the elimination half-life and increases the length of the clinical effect of the drug. Albumin concentration decreases, while that of acute phase protein like alpha-acid glycoprotein increases. The hepatic and renal function decreases in the elderly; the reduction in blood flow to the liver is the reason for the reduced clearance for drugs with a high extraction rate (ER). Hepatic function deterioration contributes to increase drug elimination even more.[21] In the elderly conscious sedation is

recommended, so that the patient is reactive, collaborative, not suffering. The risk of delirium during the weaning from each sedation protocol is higher than in other patients.

The obese patient.—In the obese patient protein binding, metabolism and renal excretion variations are described. Drugs with high affinity for adipose tissue have a larger volume of distribution and, especially by the continuous infusion method, accumulation events increase. Drugs hepatic clearance variations are very complex: the cytochrome P (CYP) 450 enzymatic system is deteriorated, while glucuronidations are increased.[22]

Administration method: continuous analgo-sedation or with intermittent bolus

Drug administration used for analgo-sedation can be done by bolus or continuous infusion. Both techniques have advantages and disadvantages, even if nowadays i.v. continuous infusion is the favorite administration form because it allows a more constant level of sedation without an elevated risk of excessive sedation.

Continuous infusion:

— assures a constant level of sedation, optimizing the patient's comfort

with the risk of:

— higher drug consumption;

— excessive sedation risk;

— longer recovery time.

The technique with intermittent bolus produces:

— a floating plasma concentration associated with inconstant levels of sedation;

— smaller drug consumption;

with the risk of:

— insufficient level of sedation.

The continuous infusion regimens are described as "variable continuous infusion", with the need for daily or more frequent changes, adapted to the variations in hemodynamic conditions and in the extraction organs (variability of the pharmacokinetics and pharmacodynamics parameters) and in the diurnal rhythm. The adaptation of the target controlled infusion (TCI) methods for sedatives [23] and analgesics [24] for ICU patients are in phase of experimentation. The use of enteral administration for sedatives and major tranquillisers seems to be of speculative interest.[25]

During weaning from the artificial ventilation, it is advisable to use analgo-sedation techniques that depress the respiratory drive as little as possible: gradual suspension of sedatives and maintenance of an adequate analgesic level. For management during analgo-sedation the use of a single venous route exclusively for these drugs is recommended, so to reduce the risk of hidden bolus. The planned regimen should not be suspended suddenly while carrying the patient for diagnostic examinations or transfers.

As for the length of analgo-sedation it is considered: of short time when it is equal to or less than 24 h, of average time when it lasts for 1-3 days, long time when it lasts for more than 3 days.

Each of these situations has different clinical problems, which should be considered.

In case of short time, it is advisable to use drugs with a short context sensitive half-time (CSHT), which allows a fast recovery.

In case of average time, a careful control of the analgesics and sedation levels reached is recommended, so to avoid over and under sedation events.

In case of long term, besides the controls, it is advisable to consider accumulation events due to hepatic and renal clearance impairment and to program a gradual reduction of drugs, so to avoid or at least to reduce the appearance of a withdrawal syndrome.

Recommendations

The use of a single venous route exclusively for analgo-sedation drugs is recommended so as to reduce the risk of hidden bolus. It is essential that the planned regimen not be suspended suddenly during the transportation of the patient for diagnostic examinations or for transfers. It is recommended that the choice of the drugs, considering the presumable action length (CSHT) be adapted to the planned length of the analgo-sedation regimen (grade E).

ANALGESICS

Opioids.—An opium-phobic attitude exists even in ICUs as a result of cultural prejudices, emotional sterilization of other people's pain, underestimation of pain reception consequences and emphasis of the risks as side effects, problems of tolerance and abstinence.

The use of opioids to oppose agitation is effective only if it is due to pain. Other causes such as hypoxia, hypercapnia, electrolytic disequilibrium, sepsis, thyrotoxic crisis, steroid psychosis, residual curarization, paradoxical reaction to benzodiazepines should be recognized and adequately treated. The administration of opioids in the ICU should be proportional to pain reception level and pain perceived by the patient. The pain reception level is variable during the 24 h and considers procedural pain and incident pain.

It is recommended to formulate a therapeutic plan for opioid administration which considers a "basic infusional regimen", adapted to hemodynamics and extraction organ variations and to the patient's general features (age, sex, muscular mass etc.), and a "rescue dose regimen" through bolus or increases in the infusion speed to avoid incident and procedural pain. It is also recommended that during infusion there should be a control of:

— analgesic level;
— respiratory rate;
— respiratory drive parameters;
— rhythm and entity of canalization.

It is recommended that in traumatic patients and in those who underwent a surgical operation treated with infusions and/or bolus and/or patient controlled analgesic techniques via epidural, all these techniques should continue, respecting the recommendations done by the SIAARTI study group.[26]

The opioids frequently used in ICU are divided into:

— mild: tramadol;
— strong: morphine, fentanyl and remifentanil.

TRAMADOL.—It has a double action mechanism; besides being an agonist of μ receptors it inhibits the serotonin and noradrenaline reuptake; its metabolism is hepatic via glucuronidation and production of an active metabolite; as regards the other opioids respiratory depression and constipation are much less relevant; instead nausea and vomiting are more frequent; it causes seizures in predisposed patients or during therapy with serotonin selective reuptake inhibitors. By continuous infusion the daily dose of 4-5 mg/kg should not be exceeded (maximum dose is 400 mg/*die*, reduced in the elderly and in patients with renal failure).

Its use is frequent in the immediate postoperative period. There are no randomized controlled trials about its use in ICUs except a trial of epidural use in comparison with morphine.[27]

MORPHINE.—Still very much used in ICUs, even in pediatric ones, both in bolus form and continuous infusion. Its use is recommended in the American guidelines JCAHO. Among opioids it is the most hydrophilic molecule, with a low protein binding (30%) and a pka of 7.9 so it is influenced by plasma pH variations; the action onset is 10-15 min after i.v. administration. The hepatic metabolism by glucuronidation produces 80% of M3 glucuronate, without analgesic action and neurotoxic, and 20% of M6 glucuronate, a 15-20 more active metabolite than morphine. Both these metabolites are eliminated by the kidneys, therefore there is an accumulation in the patient with renal failure. Very important is the histamine release of the morphine, furthermore there is the risk of late respiratory depression. Not very expensive, effective, ideal in the obese patient, its clinical use requires necessarily the continuous titrimetry of the effective dose.

PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES.—Fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil present some spatial configuration features similar to morphine, but the insertion of opportune structural variations allowed the affinity modulation and intrinsic activities for the various morphine receptors and the pharmacokinetics features modification.

If, from the pharmacodynamics point of view, there is a good level of homogeneity with a more quantitative difference (power), instead the pharmacokinetics features present important differences which can become relevant when they are administered by continuous infusion, specially for a long time or in specific clinical situations.

Synthetic opioids are mild base with different pka, a protein binding generally with alfa-acid glycoprotein AAG, different fat solubility, presence of active metabolites, different CSHT.

The pKa of a drug represents the pharmacological feature which produces its ionization grade in certain solutions and it is equivalent to the pH at which the drug is half ionized. The synthetic opioids have a pka between 6.5 (alfentanil) and 8.4 (fentanyl). When the pka is higher than the physiological blood pH, the basic drug is generally dissociated. The acid pH, increasing the ionization part, decreases the power, while the alkaline pH increasing the non ionization part, increases the power. This principle is valid for all opioids except for remifentanil and alfentanil whose pKa, 7.07 and 6.5 respectively, are lower than the physiological blood pH. Remifentanil and alfentanil don't feel the variations of plasmatic pH between 7.20 and 7.60.

Fat solubility (octanol/water coefficient) with a plasma pH of 7.40 is for all the fentanyl derivatives clearly higher than that of morphine and meperidine and determines the speed with which the blood-brain barrier crossing happens and, therefore, the concentration steady state between plasma and the central nervous system (CNS). The more the opioid is fat soluble, the higher is the distribution volume at steady state. When fat solubility is really elevated (fentanyl, sufentanil), the molecule also binds lipid sites differently from receptors ones, so inactive from a pharmacological point of view, like the membrane phospholipids. During the prolonged use of the drug, the accumulation also interests extranervous sites (stomach and lung). This is the reason for redistribution events with secondary concentration peaks in the CNS (fentanyl, sufentanil).

THE CONTEXT SENSITIVE HALFTIME.—A relatively new pharmacokinetics parameter is the CSHT, in other words the time necessary to the drug plasmatic concentration to become half, at the end of an infusion so as to maintain the plasmatic concentration constant. Since, on some occasions, a decrease of 50%, even if relevant, could not coincide with the disappearance of the drug effects, it is interesting to know the more generic time of the context sensitive decrease, where the context is the time of infusion.[28] The CSHT can be really different from the elimination halflife and is generally a more useful indicator of drug behavior in the clinical sphere. Respecting the pharmacokinetics parameters described the most reliable opioids for an average time use seem to be sufentanil and remifentanil.

OPIOID SIDE EFFECTS.—Among the opioid side effects should be remembered:

— hypotension and bradycardia;
— nausea-vomiting;
— reduced intestinal transit;
— tolerance-withdrawal;
— respiratory depression;
— muscle rigidity;
— immunity depression;
— ileus.

Hypotension: is more present when bolus are given, while by continuous infusion this effect is reduced.

Bradycardia: is constantly present during continuous infusion, but it does not prevent its use in the range of usual therapeutic doses.

Tolerance-withdrawal: a specific paragraph has been dedicated to these problems.

Respiratory depression: all the opioids cause respiratory depression. However, using a continuous infusion with low dosages of remifentanil 0.05 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$,[29] sufentanil 0.2 to 0.3 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$,[30] it is possible to obtain a Ramsay score of 2 and 3 also maintaining a respiratory drive of the patient so to allow the use of pressure support ventilation techniques.

Muscle rigidity: all opioids cause muscle rigidity, dose and administration form depen-

dent. There is a higher incidence of muscle rigidity by bolus, even if hidden.

Immunity depression: the immunomodulation induced by the opioids is mediated by receptors that are located on the immune cells and in the CNS. Even a negative feedback mechanism, through hypothalamus-hypophysis-suprarenal gland axis, which could increase the immunodepressive response, has been supposed. However, according to what has been reported by recent reviews, this immunodepressive effect does not appear clinically relevant.[31]

NONOPIOID ANALGESICS.—FANS or paracetamol can be used in addition to the opioids in selected patients, producing a so called "sparing" effect on the opioids. The therapy with ketorolac should be limited to a maximum of 5 days, with careful control for the development of renal failure or intestinal bleeding. Other FANS can be used by the enteric way in selected patients. At the moment no data are available about the use of selective COX-2 inhibitors in ICU.

DRUGS FOR SEDATION

The most frequently used drugs for sedation are benzodiazepines and propofol.

Benzodiazepines.—The benzodiazepines are the most commonly used drugs to sedate artificially ventilated patients. They increase the inhibition of the CNS mediated by the GABA receptor complex, which regulates a chlorine channel on the cell membrane. Increasing the chlorine flow into the cell, the nerve cells hyperpolarize and the excitability threshold increases.[32]

All the benzodiazepines cause a dose dependent depression of the consciousness. They are potent amnesia inducers and anxiolytics. Lorazepam induces a longer (anterograd) amnesia. With an elevated dose they can induce hypnosis. In the elderly patient a paradoxical state of agitation which gets worse increasing the dose can be observed. All the benzodiazepines have antiepileptic properties.

The benzodiazepines cause a centrally mediated dose dependent respiratory depression. Such respiratory depression, unlike the one induced by opioids, is of lower entity and is distinguished by reduction of the tidal volume and increase in respiratory rate. Even low doses of benzodiazepines can influence the respiratory response to hypoxia.

In patients with normal volemia benzodiazepines have very small hemodynamic effects (low BP reduction without concomitant increase in HR). However, in critically ill patients, hypovolemic and with increased intrinsic sympathetic activity, such effects can be more marked.

All the benzodiazepines are fat soluble compounds and, therefore, they are extensively distributed in the fat tissue (high distribution volume). The activity length after each bolus depends on the redistribution speed to the peripheral tissues.

DIAZEPAM.—This is a benzodiazepine with rapid onset (1-3 min) and low activity length after single administration (30-60 min) because of the elevated fat solubility. It is rarely administered by continuous infusion, because of the long elimination half-life. Once the peripheral compartment is saturated, the metabolic and clinical recovery can require several days. It is not a drug indicated for continuous sedation, its use is limited to neurologic emergencies (*status epilepticus*). Diazepam has many active metabolites which prolong its half-life. The metabolism depends on the hepatic function and is prolonged in the elderly or in case of hepatic failure.

LORAZEPAM.—This is a benzodiazepine with intermediate activity length, it can be administered by infusion or by intermittent bolus. It has an activity onset slower than midazolam (5 min) because of its lower fat solubility, which increases the time necessary to cross the blood-brain barrier. Because of the long half-life after a single administration (10-20 h); lorazepam is the benzodiazepine of first choice for prolonged sedation. Excretion halftime modifications have not been observed in patients with renal failure, while it is opportune to reduce the dose in patients with hepatic impairment.

Most of the pharmacokinetics studies have been done on healthy volunteers, so that

they cannot be applied to critically ill patients. Recent studies have shown an extension of sedation in patients who underwent a long-term infusion of lorazepam in comparison to midazolam.

The use of lorazepam at high doses has been associated with lactacidosis from propylenicglycol toxicity.[33]

MIDAZOLAM.—This is a benzodiazepine with rapid onset (0.5-5 min) and small activity length after single administration (2 h). It is a hydrophilic drug which becomes fat soluble in blood. It is metabolized by the liver and excreted by the kidney. The alpha-hydroxymidazolam metabolite has got a weak sedative activity and a half-life of about 1 h in the patient with normal renal activity.

When administered by continuous infusion to critically ill patients, the pharmacokinetics parameters undergo various modifications. After 1 h of infusion, midazolam accumulates in the peripheral tissues, which release it in the plasma at the interruption of the infusion. The extension of the clinical effects can last hours or days. This problem can be reduced by the daily interruption of the sedation followed by the reduction of the infusion speed. Furthermore, in critically ill patients with hepatic and renal impairment, in obese patients and in the elderly an extension of the sedation times can be observed after the accumulation of midazolam and its metabolite.

PROPOFOL.—This is a phenol derivative with sedative and hypnotic properties, formulated as a lipid emulsion for exclusive intravenous use. It is highly fat-soluble and it crosses the blood-brain barrier quickly, with consequent rapid onset and rapid peripheral redistribution.

Various clinical studies have confirmed propofol efficacy for patient sedation in the ICU.[34]

Thanks to its rapid redistribution and clearance, propofol allows a recovery rapidity higher than midazolam, even for prolonged sedation of more than 72 h. The plasmatic concentrations of propofol enough to obtain a Ramsey score of 2-5 vary from 0.25 to 2 μg/mL.

It is recommended to not exceed the dose of 5 mg/kg/h for more than 5 days in the continuous infusion regimen of propofol.[35] Triglyceride concentration should be controlled after 2 days of continuous infusion of propofol and the total caloric supply in the form of lipids should be considered in the calculation of the nutritional supply.

TOLERANCE AND WITHDRAWAL TREATMENT

Clinical studies have shown that patients who underwent, for more than 1 week, a therapy with opioids or sedatives develop a neuro-adaptation or a physical addiction, therefore the rapid suspension of these drugs can lead to withdrawal symptoms. Patients who have received more than 35 mg/daily of lorazepam and 5 mg/daily of fentanyl have a high risk of withdrawal development. The tolerance develops more quickly if the administration is by continuous infusion rather than by bolus. In the adult abstinence is associated to the length of stay and artificial ventilation extension and to the sedative and analgesic dosages.

For weaning from opioids it is recommended to decrease continuous infusion daily by 20-40% at the beginning and to proceed with variations of the infusion plan of 10% every 12-24 h according to the patient's response.[3]

Tolerance and addiction in the intensive care unit.—The potential risk of developing a withdrawal syndrome after administration of drugs like opioids, benzodiazepines or propofol, should be kept in mind when elevated dosages or continuous infusion for more than 7 days have been used.[3] After a long-term analgo-sedation, withdrawal syndrome incidence in the ICU reaches from 20% to 80% of cases.[36] The withdrawal syndrome changes from patient to patient, according to different features, which include drugs used, age, cognitive state and medical condition of the treated subject. Sometimes, it could be different to evaluate if the patient's confusion and agitation in the ICU are signs of a benzodiazepine and opioid withdrawal syndrome rather than correlated to the discomfort relative to the environment. According to the scale suggested by Himmelsbach,[37] Cammarano *et al.*[38] in 1998 created a set of signs and symptoms of opioid and benzodi-

TABLE III.—*Intensity calculation of the withdrawal syndrome after sedation suspension in ICU.*[39]

Parameters	0	1	2	3
Temp.	<36	36-37	37-38	>38
HR	<90	<100	100-120	>120
MAP	<90	<100	>100	>120
Perspiration	Absent	Mild	Moderate	Severe
Mydriasis	Absent	Mild	Moderate	Severe
Diarrhoea	Absent	Mild	Moderate	Severe
Nausea/Vomiting	Absent	Mild	Moderate	Severe
Restlessness	Absent	Mild	Moderate	Severe
Yawnings	Absent	Mild	Moderate	Severe

Temp.: temperature (C°). HR: heart rate (pulses/min). MAP: mean arterial pressure (mmHg).

azepine withdrawal to identify patients with an acute withdrawal syndrome.

a) Signs and symptoms of opioid withdrawal:

Signs:
— spasmodic desire for the drug;
— anxiety;
— increased pain threshold;
— cramps;
— yawning;
— nausea;
— insomnia;
— delirium;
— irritability;
— alteration of humor.

Symptoms:
— mydriasis;
— vomiting;
— fever;
— tachypnoea;
— perspiration;
— tachycardia;
— hypertension;
— diarrhoea.

Withdrawal is diagnosed if there are more than 2 symptoms and more than 2 signs.

b) Signs and symptoms of BDZ withdrawal:
— insomnia;
— anxiety;
— alteration of humor;
— tremor;
— headache;
— nausea;
— perspiration;
— asthenia;
— agitation;
— increased sensitivity to light and noises;
— paresthesia;
— cramps;
— clonus;
— sleep disorder, delirium;
— seizures.

Korak-Leiter *et al.*[39] have created a scoring system (Table III) for the evaluation of the intensity of the withdrawal symptoms in patients who have received long-term sedation with opioids or hypnotics.

Combined treatment with opioids and benzodiazepines can increase the risk of tolerance to opioids. The combination of sufentanil with a benzodiazepine (midazolam) causes a rapid increase (within 72 h) in opioid demand, as well as an extension of the length of the withdrawal symptoms at the interruption of the treatment.[39] The cause of such an increase could be the relative inactivation of the serotonin and noradrenalin, benzodiazepine mediated inhibition systems, as well as the down-regulation of the opioid receptors in CNS mediated again by the benzodiazepines. Short activity drugs should be considered agents of first choice, when the aim of the analgo-sedation is the opportunity of a rapid recovery for a daily neurologic evaluation. However, such drugs can cause acute tolerance events, in other words the need to increase progressively the dose needed to reach the analgesic and sedative planned level. Furthermore, the withdrawal symptoms seem to be more severe after the interruption of short half-life drugs rather than after those with long activity length. In the same way as midazolam, withdrawal symptoms have been shown in ICU patients after the use of short activity opioids after their interruption. Three cases of severe and rapid withdrawal, with signs of acute tolerance, have been described after analgo-sedation with remifentanil.[40] The authors register an incidence of this syndrome in about 10% of patients treated with this drug. The symptoms develop about 10 min after the inter-

ruption of a remifentanil infusion of ≤2 h. The current American guidelines recommend avoiding the opioid withdrawal syndrome by progressively reducing the infusion speed.[3]

The weaning from opioids should consider daily reduction not higher than 5-10% to avoid withdrawal symptoms, when the treatment provided elevated dosages. It is recommended to interrupt a continuous infusion of remifentanil over a period not shorter than 24-48 h, in addition to a contemporary morphine infusion.[40]

Withdrawal syndrome treatment.—The first rule for avoiding the withdrawal syndrome is to not interrupt administration suddenly drug, but to reduce the dose progressively.3 Once diagnosed, the sedative and opioid withdrawal syndrome is treated with alfa-2-agonists, like clonidine and dexmedetomidine (not yet available in Italy) and/or with methadone.[41]

Narcotics withdrawal is characterized by a hypernoradrenergic state. Opioids and alfa-2-agonists act against each other on the central sympathetic tone. Reducing the sympathetic discharge and noradrenergic activity, and increasing the parasympathetic tone, the alfa-2-agonists reduce metabolism, HR, myocardial contraction and oxygen demand and vascular resistance. Clonidine has been used to attenuate narcotics withdrawal symptoms for more than 20 years. Clonidine infusion can be used up to a dosage of 1 μg/kg/h and modified according to needs and to hemodynamic parameters (HR and mean arterial pressure, MAP).[3] Dexmedetomidine is an alfa-2-adrenergic agonist with an affinity for alfa-2 receptor 8 times higher than clondine, so resulting more selective for alfa-2-A and less for alfa-1. Dexmedetomidine has been used for benzodiazepine and opioid withdrawal syndromes both in adults.[42] and in children.[43] The advantage of dexmedetomidine is that it produces sedation, analgesia and weak sympathetic activity, without significant consumption and allows a conscious sedation suggesting a future for sedation in the ICU as well.[44]

Even though not representing an obstacle for the use of analgesics and sedatives in patients in the ICU, tolerance, physical addiction and withdrawal syndromes should be well known by the intensive care physician and should be considered after analgo-sedation interruption. It is necessary to distinguish between diagnosis and treatment of the withdrawal syndrome and delirium (acute mental confusion state) which has a prevalence of 60-80% in patients admitted to the ICU and can be diagnosed through the CAM-ICU system suggested by Ely *et al*.[45]

Haloperidol (1-2 mg *i.v.* every 4-6 h till 25 mg/h by continuous infusion) is the agent of first choice for the treatment of delirium in patients in the ICU. Olanzapine, an antipsychotic drug of the second generation, can represent a valid alternative to haloperidol in patients with delirium in the ICU; above all when the last one is contraindicated, especially in patients with Parkinson syndrome, long QT syndrome or during treatment with drugs which influence repolarization.[46] During treatment with haloperidol patients must be monitored for possible ECG modifications (extension of the QT interval and arrhythmia). Nicotine, alcohol and psychoactive substances withdrawal can represent one of those ignored causes of delirium in patients in the ICU. Haloperidol was studied in the treatment of alcohol withdrawal syndrome (AWS), which can be seen in adult ICU patients and it was effective in reducing the severity of the symptoms.[47]

Recommendations

The potential risk of developing a withdrawal syndrome after administration of drugs like opioids, benzodiazepines or propofol, should be considered when elevated doses or continuous infusion for more than 7 days have been used. The first rule for avoiding a withdrawal syndrome is to not interrupt the administration of drugs suddenly, but to reduce doses progressively. It is necessary to distinguish between diagnosis and treatment of a withdrawal syndrome and delirium development. Haloperidol (1-2 mg i.v. *every 4-6 h till 25 mg/h by continuous infusion) is the agent of first choice for the treatment of delirium in patients in ICU (grade D).*

Sleep

Sleep anomalies are common events and fully studied in ICU patients and they represent an important stress factor which negatively influences outcome and morbidity.[48] The reason for these qualitative and quantitative alterations are multifactorial, connected to the underlying pathologies, the drugs and to the characteristics of the intensive-therapeutic environment. However, they are not exclusively due to excessive noisiness and brightness, or to the numerous nurse-patient interactions necessary for the ICUs.[49] More recently other possible causes such as circadian rhythm abolition of melatonin secretion have been considered.[50]

It is necessary to facilitate circadian rhythm, first of all with no pharmacological interventions, improving environmental comfort, decreasing the intensity of brightness, minimizing the interactions and the invasive manouveres during the night and programming stressful events, like weaning phases, during the day. It is advisable, where necessary, to favor sleep during the night, modifying the sedative infusion speed or programming extrabolus.

Pediatric aspects

Pain evaluation is peculiar during pediatric age, for the difficulties connected to the verbalization and to the progressive development of the cognitive capacity.

Why is it difficult to evaluate pain in a child?

1) Subjective evaluation makes evaluation difficult whatever the age.

2) Difficulty of language.

3) Absence of personal references which confer comparison elements (pain memory).

4) Careful evaluation needs: a conscious and collaborative patient.

5) The one who evaluates must pay attention to the symptomatology and should be objective during the interpretation.

What should be considered?

1) Grade of development.

2) Parents attitude.

3) Hospital admission effect.

4) Symbolic meaning of pain.

5) Physiological consequences of pain.

6) Efficacy of the drugs used.

How is pediatric pain measured?

Evaluation scales and the pain and sedation measured in the child have been validated for the treatment of acute postoperative pain or for invasive procedures. Their use in the ICU is not yet codified.

For the measurement of pain in pediatrics the scales are divided into:

— physiological;

— behavioral;

— observational;

— of self-evaluation.

In association with the evaluation scales of pain it seems to be essential, considering the side effects which the analgesic substances used can provoke, to evaluate the sedation level with the employment of appropriate scales. The evaluation and the treatment of pain in children imply an answer to at least to 4 questions:

— Has this child got pain?

— What is the intensity of pain?

— What is the basic mechanism?

— What instruments have we got to contrast it?

EVALUATION METHODS

Visual analogue scale.—It is the self-evaluation method most used at the moment. The intensity of pain is represented by an upright line, usually of 10 cm, at whose extremities 2 sentences are written: on the left side "no pain", on the right side "much much pain". It could be used in children over 5 years.

Face representations.—For children from 2 to 4 years old, the Anglo-Saxons have suggested using a series of faces which represent different grades of happiness and sadness. Different versions, some more schematic, others more complex have been suggested. In comparison to the VAS it allows us to pick

TABLE IV.—*Comfort scale.*[51]

Points	1	2	3	4	5
Sleep	Deep	Light	Normal	Awake	
Calm Agitation	Calm	Slight anxiety	Anxiety	Normal anxiety	Panic
Respiration	Absent	Poor answer to the ventilation	Cough, opposition to mechanical ventilation	Continuous cough	Opposition Contrast to mechanical ventilation
Mobility	Absent	Occasional	Frequent	Good	Total
MAP	Lower than basic values	Equal to basic values	Sometimes >15% of basic values	Often >15% of basic values	Always >15% of basic values
HR	Lower than basic values	Equal to basic values	Sometimes >15% of basic values	Often >15% of basic values	Always >15% of basic values
Muscle tone	Generalized hypotonia	Slight hypotonia	Normal tone	Tone hands, feet flexibility	General hypertonia
Facial mimic	Relaxed muscles	No tension	Tension of some muscles	Obvious tension of all muscles	Contraction of all muscles, grimaces

up a more emotional component. Among the objective/behavioral scales, which could be used for all ages and even for non collaborative patients, we want to recall the Comfort scale [51] used in the ICU too (Table IV). Each patient who receives analgesia and sedation must have his score made in the notes with the pain score and the doses of the administered drugs (each score >8 is indicative of poor sedation).

Even for the child it is advisable to make an analgo-sedation plan, which includes additional doses in case of incident or procedural pain (central veins, tracheotomy, drains, suction, mobilization). Among the different drugs to use in association for analgo-sedation in pediatric age, the following doses are suggested in the literature:

— fentanyl 2-3 μg/kg/h;
— morphine10-30 μg/kg/h;
— sufentanil 0.2-0.3 μg/kg/h;
— remifentanil 0.05-0.25 μg/kg/h;
— propofol 1-3 mg/kg/h (to use exclusively in patients over 10 years old);
— midazolam 0.05-0.15 mg/kg/h;
— ketamine 0.2-2 mg/kg/h;
— thiopental 1-3 mg/kg/h (to use not as a sedative but exclusively for status epilepticus therapy or for malignant intracranial hypertension).

Recommendations

For analgo-sedation in the ICU in pediatric age a diagnostic and therapeutic plan should be made, considering the choice of evaluation method, the analgesic drugs and the sedatives to use and the possible employment of no pharmacological techniques (Grade D).

NEUROTRAMA

The aims of sedating the patient with head trauma are:

— facilitate mechanical ventilation (modulation of $PaCO_2$);
— intracranial hypertension therapy (reduction of $CMRO_2$);
— seizure treatment;
— neurovegetative alterations therapy;
— avoid uncontrolled increases of BP;
— possible neuroprotection.

Pain control, whose clinical evaluation is very difficult in any case because of the deteriorated consciousness level of the patient, is often neglected in neurotrauma with evident worsening of the patient, because the same pain causes intracranial hypertension and increase of systolic BP. It has been shown by some authors [52] that an analgesia based

sedation regimen allowed an easier evaluation of the consciousness state, with the same control of the intracranial hypertension than a traditional sedation regimen based only on hypnotics.

As sedation, analgesia can control the conditions of agitation, hypertensive peaks, the contrast with the mechanical ventilator; the main restrictions are the possible hemodynamic alterations and the difficult control of the analgo-sedation protocol. Evidence-based medicine guidelines are not available.

Trauma

Pain is usually considered of secondary importance in trauma patients, while pain treatment should be a main priority in the management of polytrauma. Pain treatment does not only improve the patient's comfort, but it significantly reduces morbidity and improves the long-term outcome.[53] It is obvious that a strong and effective pain treatment, above all in closed and open thoracic trauma, can reduce the ventilation period and consequently reduce the time and cost of a stay in the ICU. Pain secondary to a severe trauma presents 3 distinct phases: emergency phase, recovery phase and rehabilitation phase. The temporal characteristics of pain should be considered in each phase and the treatment should be directed both against the continuous pain and the incident pain due to movements and painful medical procedures.

In these patients a combination of nociceptive and neurophatic pain can be seen and even more, in their pain reception, an important role is played by psychological and environmental features. Acute phase pain is due to the massive, prolonged stimulation which originates from the damaged tissues. The inflammatory response started by the lesion contributes to the development of primary hyperalgesia and to the incoming stimuli, which cause secondary hyperalgesia. The direct trauma of the nervous structures, always involved in this kind of trauma, can start the development of neurophatic pain. Rarely it develops immediately after a lesion, but often it shows days or weeks later and can change into persistent chronic pain. The presence of neurophatic pain should be searched with careful examination of the patient and adequately treated. The recovery phase changes according to the kind of lesion and can last for weeks. During this time a basic analgesia with higher levels for the painful manoeuvres and movements must be guaranteed.

In the trauma patients during the acute phase, the administration with i.v. titrimitry of opioids allows us to obtain an adequate analgesia for the different demands of each patient. In patients who are hemodynamically unstable, the administration of drugs by intramuscular or subcutaneous injection could not be effective because the absorption could be late and inadequate in case of hypovolemia. Once a good level of reduction of pain has been reached analgesia can be continued through i.v. continuous infusion with patient-controlled analgesia (PCA) in the patients able to understand how it works. PCA is universally considered an effective technique for acute pain treatment both in trauma and in burns, and it is effective both for adults and for patients of school age.[54]

The recovery phase can continue for weeks according to lesion severity. Pain during this period is generally continuous with peaks correlated to surgical procedures, nursing and precocious rehabilitation. Pain control during this phase is particularly important to avoid the development of persistent chronic pain. The aim of analgesic therapy is to obtain a good basic analgesia with the opportunity to provide additional doses to control incident pain. For the conscious patient, PCA by continuous basic infusion represents the most qualified technique. Numerous regional techniques, especially the administration of drugs by epidural, can interrupt pain reception and provide a sure and effective pain treatment in critically ill patients, reducing significantly the requirement of systemic analgesics. If abundantly used regional analgesia can provide an excellent control of pain and it can have a significant role for the outcome improvement of the patient with reduced control effects due to opioid administration. In the thoracic-abdominal and lower limb

TABLE V.—*Risk factors of development of spinal haematoma in relation to drug and suspension time.*

Drug	Risk	Suspension time
FANS	Alone they do not increase bleeding risk	
Clopidogrel	Increased risk	7 days
Ticlopidine	Increased risk	10-14 days
Platelet receptors GP IIb/IIIa inhibitors	Really increased risk	8-48 h According to the technique cards, surgical operation is discouraged at least for 4 weeks from the suspension of the therapy
Oral anticoagulants	Really increased risk	3-4 and control of PT-INR<1.5
Sodium heparin	Really increased risk	>1 h Evaluate in case of aPTT of 1.5-2 times higher than basic values
Calcium heparin	Low risk	
Low-molecular-weight heparins	Low risk in single dose (thrombosis prophylaxis) High risk in therapeutic dose	10-12 h from the last administration More than 24 h
Fibrinolytics or thrombolytics	Really increased risk	10 days
Thrombin inhibitors	Not yet valuable risk because of lack of data in literature	
Fondaparinus	Increased risk	18-24 h

trauma, in alert patients, when there are no contraindications for the application of an epidural catheter, a continuous epidural analgesia is indicated. Even in these patients the indications and the contraindications to the application of an epidural catheter refer generally to the presence of a deteriorated hemocoagulation and to a possible thrombosis prophylaxis with anticoagulants and to immunodeficiency conditions. In trauma or complex lesions localized in only one limb it is also possible to use peripheral continuous blocks which can be used, as an alternative to central blocks, even in patients who underwent drug treatments which interfere with the clotting. The efficacy of these techniques is largely shown even in patients who underwent a reconstruction operation for complex lesions of the limbs. For the criteria to follow see SIAARTI guidelines about regional anaesthesia.[55]

Epidural analgesia and paravertebral block proved to be effective in reducing mechanical ventilation length in patients who underwent thoracic drains. The paravertebral thoracic block is absolutely suggested in patients with multiple monolateral costal fractures, because it proved to be effective in improving the respiratory dynamics and in reducing the need for mechanical ventilation in thoracic closed trauma. In the case of patients admitted to the ICU after complex surgical operations it is suggested to continue epidural or perineural analgesia, if already used during the operation, by continuous infusion of local anaesthetic, with or without opioids and additional drugs, according to clinical condition. Epidural analgesia proved to be significant both as analgesic efficacy and for reducing respiratory and thromboembolism complications in patients who underwent an operation. For the choice of postoperative pain treatment see SIAARTI guidelines published on the subject.[56] Table V summarizes the risk factors of development of a spinal haematoma in relation to pharmacological therapies which interfere with the coagulation cascade and the possible suspension periods to respect before the application of an epidural catheter.[57] We want to remind you that even the removal of the catheter is considered an occasion with high risk of devel-

TABLE VI.—*Regional blocks and drugs most suitable for multitrauma.*

Pathology	Therapeutic directions	Drugs	Bibliographical References
Complex trauma of up-per limb	Continuous para vertebral block of brachial plexus	Bupivacaine 0.125% Ropivacaine 0.2% Levobupivacaine 0.125% Volume: 5-7 mL/h Continuous infusion+bolus on demand Additives: Clonidine 1 µg/mL Sufentanil 0.5-1 µg/mL	Vatashsky *et al.*[58] Mezzatesta *et al.*[59]
Complex trauma of lower limb	Continuous block of lumbar plexus Femoral nerve block Sciatic nerve block	Bupivacaine 0.125% Ropivacaine 0.2% Levobupivacaine 0.125% Volume: 5-15 mL/h Continuous infusion+bolus on demand Additives: Clonidine 1 µg/mL Sufentanil 0.5-1 µg/mL	Brands *et al.*[60] Di Benedetto *et al.*[61]
Thoracic trauma	Continuous epidural	Bupivacaine 0.125% Ropivacaine 0.1-0.2% Levobupivacaine 0.125% Volume: 3-5 mL/h Continuous infusion+bolus on demand Additives: Clonidine 1 µg/mL Sufentanil 0.5-1 µg/mL	Karmakar *et al.*[62]
	Para vertebral block	Bupivacaine 0.125% Ropivacaine 0.2% Levobupivacaine 0.125% Volume: 5-10 mL/h Continuous infusion	Karmakar *et al.*[63]

opment of epidural haematoma. We also want to remind you that the contemporary administration of substances which can interfere with platelet aggregation (aspirin, dextran) can increase the risk of epidural bleeding. In trauma patients who have shown a large blood loss the constant control of clotting times and of the platelet count is important. It is contraindicated to effect central blocks or deep peripheral blocks (vertebral blocks) in patients with an aPTT<65% and with platelets <65.000 cm^3. In Table VI the regional blocks and the most suitable drugs for the multitrauma are suggested.[58-63]

Conclusions

Analgo-sedation techniques are not substitutive of human relations and of humanization procedures (liberalization of relative visits, music therapy, decrease of acoustic and vision pollution, environmental respect for circadian rhythm, allowing the patients to participate in the procedures and in the therapeutic decisions, even when intubated), which must be codified in each ward.

Each day in the clinical round of each patient it is opportune to wonder:

Is pain present? How much pain is present? Is it adequately treated? Why sedate? Is the daily (every morning) suspension of the sedation advantageous? For how long should he still be sedated? With what analgo-sedation target?

For procedural pain (for the application of CVC or tracheotomy, nursing, mobilization, painful medications) it is always opportune to program an adequate analgo-sedation plan.

Moreover it is recommended to apply systematically to a series of principles of "good care", to validate in the next future by randomized controlled trials:

1st principle: rotation of the sedation methods every 3-5 days, when the planned seda-

tion period is >8 days. When prolonged sedation with propofol is necessary, it is advsiable to start the procedures for a quick recognition and treatment of the syndrome of prolonged infusion of propofol.

2nd principle: use of rules for the treatment of tolerance and withdrawal at the suspension considering: progressive reduction of the daily dose and/or additive drugs like clonidine, ketamine, methadone and/or an adequate rotation of the drugs used.

3rd principle: ask during every daily clinical round: why is he still sedated and ventilated?

4th principle: if there is space for regional techniques, always prefer them.

5th principle: have rules for a good death, even using terminal sedation techniques; for terminal patients, for example, a plan of terminal sedation should be programmed, so to avoid delirium and/or total irrepressible pain phases, associating major analgesics and sedatives by continuous infusion, both for the intubated patients connected to the mechanical ventilator and for the patients with spontaneous breathing and capnography monitoring (SIAARTI guidelines about palliative treatment in ICU -2006).

It is recommended that in the operative protocols of the ward the methods adopted and the periodicity of analgesia and sedation measures should be carefully delineated.

It is recommended that in the operative protocols of the ward infusion methods should be carefully delineated with recommendations aimed at the reduction of the risks linked to poor health management (missed measurement of analgesic and sedation level, hidden bolus, sudden suspensions, poor management of lines and syringe changing, mistakes of dilution, missed annotation of the variations of infusion and/or of concentrations of the drugs, inadequate use of neuromuscular blocking drugs).

References

1. Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, Marinelli WA, Gross CR. Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. Crit Care Med 2000;28:3626-30.
2. Joint commission on accreditation of Healthcare Organization. Pain standards 2001. hptt//jcaho.org.
3. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET *et al.* Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physician. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002;30:119-41.
4. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prise en charge de la douleur postoperatoire chez l'adulte et l'enfant. http://www.sfar.org/douleurpostopccons.html.
5. Linstone HA, Turoff M. The Delphi method: techniques and applications. http://www.is.njit.edu/pubs/delphibook/
6. Piano Nazionale Linee Guida. www.pnlg.it.
7. Gould TH, Crosby DL, Harmer M, Lloyd SM, Lunn JN, Rees GA *et al.* Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management. BMJ 1992;305:1187-93.
8. McGuire DB. The measurement of clinical pain. Nurs Res 1984;33:152-6.
9. Faries JE, Mills DS, Goldsmith KW, Phillips KD, Orr J. Systematic pain records and their impact on pain control. A pilot study. Cancer Nurs 1991;14:306-13.
10. Terai T, Yukioka H, Asada A. Pain evaluation in the intensive care unit: observer-reported faces scale compared with self-reported visual analog scale. Reg Anesth Pain Med 1998;23:147-51.
11. Aubrun F, Paqueron X, Langeron O, Coriat P, Riou B. What pain scales do nurses use in the postanaesthesia care unit? Eur J Anaesthesiol 2003;20:745-9.
12. Noback CR, Demarest RJ. The human nervous system: basic principles of neurobiology. New York: McGraw-Hill; 1981.
13. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I *et al.* Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med 2001;29:2258-63.
14. Fraser GL, Riker RR. Monitoring sedation, agitation, analgesia, and delirium in critically ill adult patients. Crit Care Clin 2001;17:967-87.
15. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, Stanik-Hutt J, White CA, Wild LR. Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II. Crit Care Med 2004;32:421-7.
16. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. Crit Care 2000;4:217-25.
17. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. Intensive Care Med 2000;26:275-85.
18. De Jonghe B, Cook D, Griffith L, Appere-de-Vecchi C, Guyatt G, Theron V *et al.* Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. Crit Care Med 2003;31:2344-54.
19. Bertolini G, Melotti R, Romano P, Cattaneo A, Mura G, Ruggiata R *et al.* Use of sedative and analgesic drugs in the first week of UTI stay. A pharmaco-epidemiological perspective. Minerva Anestesiol 2001;67:97-105.
20. Bertolini G, Minelli C, Latronico N, Cattaneo A, Mura G, Melotti RM el al. The use of analgesic drugs in postoperative patients: the neglected problem of pain control in intensive care units. An observational, prospective, multicenter study in 128 Italian intensive care units. Eur J Clin Pharmacol 2002;58:73-7.
21. Yuen GJ. Altered pharmacokinetics in the elderly. Clin Geriatr Med 1990;6:257-67.
22. Blouin RA, Kolpek JH, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. Clin Pharm 1987;6:706-14.

23. McMurray TJ, Johnston JR, Milligan KR, Grant IS, Mackenzie SJ, Servin F *et al.* Propofol sedation using Diprifusor target-controlled infusion in adult intensive care unit patients. Anesthesia 2004;59:636-41.
24. Krishnan K, Elliot SC, Berridge JC, Mallick A, Mallick A. Remifentanil patient-controlled analgesia following cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2005;49: 876-9.
25. Cigada M, Pezzi A, Di Mauro P, Marzorati S, Noto A, Valdambrini F *et al.* Sedation in the critically ill ventilated patient: possible role of enteral drugs. Intensive Care Med 2005;31:482-6.
26. Savoia G, Ambrosio F, Paoletti F, Bertini L, Mattia C, Amantea B *et al.*; SIAARTI Study Group for Acute/Chronic Pain. SIAARTI recommendations for the treatment of postoperative pain. Minerva Anestesiol 2002;68:735-50. English, Italian.
27. Turker G, Goren S, Sahin S, Korfali G, Sayan E. Combination of intrathecal morphine and remifentanil infusion for fast-track anesthesia in off-pump coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2005;19:708-13.
28. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1992;76: 334-41.
29. Cavaliere F, Antonelli M, Arcangeli A, Conti G, Costa R, Pennini MA *et al.* A low-dose remifentanil infusion is well tolerated for sedation in mechanically ventilated, critically-ill patients. Can J Anesth 2002;49:1088-94.
30. Conti G, Arcangeli A, Antonelli M, Cavaliere F, Costa R, Simeoni F *et al.* Sedation with sufentanil in patients receiving pressure support ventilation has no effects on respiration: a pilot study. Can J Anesh 2004;51:494-9.
31. Welters I. Opioids and immunosuppression. Clinical relevance? Anaesthesist 2003;52:442-52.
32. Hansen-Flaschen JH, Bradzinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure: a national survey. JAMA 1991;266: 2870-5.
33. Tayar J, Jabbour G, Saggi SJ. Severe hyperosmolar metabolic acidosis due to a large dose of intravenous lorazepam. N Engl J Med 2002;346:1253-4.
34. Barr J, Egan TD, Sandoval NF, Shafer SL. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic–pharmacodynamic model. Anesthesiology 2001;95:324-33.
35. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. Intensive Care Med 2003;29:1417-25.
36. Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, Fischer M, Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. Crit Care 2005;9:R117-23.
37. Himmelsbach C. Studies of certain addiction characteristics of (a)dihydromorphone ("paramorphan"), (b)dihydroesoxymorphine-D, ("desmorphine"), (c)dihydrodesoxycodeine-D ("descodeine") and (d)methylhydromophinone ("metophon"). J Pharmacol Exp Ther 1939;67:239-49.
38. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. Crit Care Med 1998; 26:676-84.
39. Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, Trampitsch E, Ziervogel G, Levy JV *et al.* Withdrawal following sufentanil/propofol and sufentanil/midazolam sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids. Intensive Care Med 2005;31:380-7.
40. Delvaux B, Ryckwaert Y, Van Boven M, De Kock M, Capdevila X. Remifentanil in the Intensive Care Unit: tolerance and acute withdrawal syndrome after prolonged sedation. Anestesiology 2005;102:1281-2.
41. Bohrer H, Schmidt H, Bach A, Motsch J, Martin E, Wiedemann K. Methadone treatment of opioid withdrawal in intensive care patients. Lancet 1993;341:636-7.
42. Baddigam K, Russo P, Russo J, Tobias JD. Dexmedetomidine in the treatment of withdrawal syndromes in cardiothoracic surgery patients. Intensive Care Med 2005;20:118-23.
43. Finkel J, Elrefai A. The use of dexmedetomidine to facilitate opioid and benzodiazepine detoxification in an infant. Anaesth Analg 2004;98:1658-9.
44. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, Innes R, Ickeringill M. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. Intensive Care Med 2004;30:2188-96.
45. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L *et al.* Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). JAMA 2001;286:2703-10.
46. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Intensive Care Med 2004;30:444-9.
47. Spies CD, Otter HE, Huske B, Sinha P, Neumann T, Rettig J *et al.* Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. Intensive Care Med 2003;29:2230-8.
48. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. Chest 2000;117:809-18.
49. Piazza O, Pellegrini C, Rossano F, Servillo G, Tufano R, Piazza T. Individual perception of stress in the ICU. Eur J Anaesthesiol 2004;21:749-51.
50. Olofsson K, Alling C, Lundberg D, Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48:679-84.
51. Grap MJ, Pickler RH, Munro C. Observation of behavior in sedated, mechanically ventilated children. Pediatr Nurs 2006;32:216-2.
52. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B *et al.* Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial. Crit Care 2004;8:R268-80.
53. Cohen SP, Christo PJ, Moroz L. Pain management in trauma patients. Am J Phys Med Rehabil 2004;83:142-61.
54. Ready B, Edwards WT. Management of acute pain: a practical guide. Taskforce on Acute Pain. Seattle: IASP Publications; 1995.
55. Bertini L, Savoia G, De Nicola A, Ivani G, Gravino E, Albani A *et al.* SIAARTI guidelines for safety in locoregional anaesthesia. Minerva Anestesiol 2006;72:689-722.
56. Savoia G, Ambrosio F, Paoletti F, Bertini L, Mattia C, Amantea B *et al.* SIAARTI Study Group for Acute/Chronic Pain. SIAARTI recommendations for the treatment of postoperative pain. Minerva Anestesiol 2002;68:735-50. English, Italian.

57. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking KF, Heit JA *et al*. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks. Reg Anesth Pain Med 2004;29(2 Suppl):1-12.
58. Vatashsky E, Aronson HB. Continuous interscalene brachial plexus block for surgical operations on the hand.Anesthesiology 1980;53:356.
59. Mezzatesta JP, Scott DA, Schweitzer SA, Selander DE. Continuous axillary brachial plexus block for postoperative pain relief. Intermittent bolus versus continuous infusion. Reg Anesth 1997;22:357-62.
60. Brands E, Callanan VI. Continuous lumbar plexus block--analgesia for femoral neck fractures. Anaesth Intensive Care 1978;6:256-8.
61. Di Benedetto P, Casati A, Bertini L. Continuous subgluteus sciatic nerve block after orthopedic foot and ankle surgery: comparison of two infusion techniques. Reg Anesth Pain Med 2002;27:168-72.
62. Karmakar MK, Anthony MH. Acute pain management of patients with multiple fractured ribs. J Trauma 2003;54:615-5.
63. Karmakar MK, Critchley LA, Ho AM, Gin T, Lee TW, Yim AP. Continuous thoracic paravertebral infusion of bupivacaine for pain management in patients with multiple fractured ribs. Chest 2003;123:424-31.

Raccomandazioni SIAARTI per l'analgo sedazione in rianimazione

C. MATTIA [1], G. SAVOIA [2], F. PAOLETTI [3], O. PIAZZA [4], D. ALBANESE [5], B. AMANTEA [6], F. AMBROSIO [7], B. BELFIORE [8], M. BERTI [9], L. BERTINI [10], F. BRUNO [11], M. CARASSITI [12], D. CELLENO [13], F. COLUZZI [1], G. CONSALES [14], A. COSTANTINI [15], F. CUPPINI [16], R. A. DE GAUDIO [14], A. FARNIA [17], G. FINCO [18], E. GRAVINO [4], A. GUBERTI [19], L. LAURENZI [20], S. MANGIONE [21], M. MARANO [22], G. MARICONDA [4], P. P. MARTORANO [23], R. MEDIATI [24], M. MERCIERI [25], E. MONDELLO [26], R. OGGIONI [27], A. PAOLICCHI [28], L. PELAGALLI [20], D. PERROTTA [22], F. PETRINI [5], Q. PIACEVOLI [29], N. PIROZZI [22], E. SANTANGELO [6], R. SILIOTTI [26], F. STOPPA [22], G. TULLI [27], R. TUFANO [4]

[1]UOC Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore, Terapia Iperbarica ICOT Polo Pontino, Università degli Studi La Sapienza, Roma
[2]Servizio di Anestesiologia e Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale A. Cardarelli, Napoli
[3]Centro di Terapia del Dolore, Divisione di Anestesia, Analgesia e Terapia Intensiva Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Perugia, Perugia
[4]Dipartimento di Chirurgia, Anastesiologia e Terapia Intensiva Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli
[5]Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi G. D'Annunzio, Chieti
[6]Dipartimento di Anestesiologia e Terapia Intensiva, Università degli Studi Magna Grecia, Catanzaro
[7]Dipartimento di Farmacologia e Anestesiologia, Università degli Studi di Padova, Padova
[8] Servizio di Anestesia e Rianimazione, Ospedale Cardarelli, Roma
[9]II Servizio di Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, Parma
[10]Servizio di Anestesiologia, Unità di Chirurgia Traumatologica e Terapia del Dolore Ospedale CTO, ASL RMC, Roma
[11]Unità di Anestesia e Terapia Intensiva Dipartimento Emergenze e Trapianti d'Organo, Università degli Studi di Bari, Bari
[12]Dipartimento di Anestesiologia, Università Campus Bio-Medico, Roma
[13]Servizio di Anestesiologia e Terapia Intensiva, Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma
[14]Unità di Anestesiologia e Rianimazione, Dipartimento di Terapia Medica e Chirurgia Intensiva Università degli Studi di Firenze, Ospedale Careggi, Firenze
[15]Centro del Dolore, Istituto di Anestesia, Università degli Studi di Chieti, Chieti
[16]Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Ospedale Universitario S. Orsola-Malpighi, Bologna
[17]Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Ospedale S. Maria dei Battuti, ULSS 9, Treviso
[18]Unità di Anestesiologia e Rianimazione, Centro di Terapia del Dolore Policlinico Universitario, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari
[19]Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione, Dipartimento Emergenze Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna, Ferrara
[20]Dipartimento Terapia del Dolore e Cure Palliative, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
[21]Dipartimento Emergenze e Urgenze, Policlinico Universitario P. Giaccone, Palermo
[22]Dipartimento Energenze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
[23]Unità di Anestesia e Terapia Intensiva, Università Politecnica delle Marche, Ancona
[24]SOD Cure Palliative e Terapia del Dolore, Dipartimento Oncologico, AOU Careggi, Firenze
[25]Dipartimento di Anestesiologia e Terapia Intensiva II Università degli Studi La Sapienza, Ospedale S. Andrea, Roma
[26]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche e Anestesiologiche Università degli Studi di Messina, Messina
[27]UO Anestesia e Rianimazione, Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze
[28]Dipartimento di Chirurgia, Unità di Anestesia e Terapia Intensiva Spedali Riuniti S. Chiara, Università degli Studi di Pisa, Pisa
[29]A.C.O., San Filippo Neri, Roma

Introduzione

L'obiettivo di queste linee guida è ridurre l'eterogeneità delle procedure di analgesia e sedazione nelle unità di terapia intensiva (UTI), allo scopo di garantire al paziente il soddisfacimento del diritto all'analgesia, il raggiungimento di un adeguato livello di sedazione, avendo il controllo completo degli eventuali effetti collaterali e massimizzando gli effetti benefici delle tecniche adottate nei confronti dei giorni di ventilazione meccanica e di degenza in UTI. Di particolare rilevanza è il controllo dei ritmi sonno-veglia, del delirio e dei sintomi psichiatrici associati e del dolore da procedure.

Appare importante sottolineare che l'inversione dei termini da "sedo-analgesia" ad "analgo-sedazione" corrisponde a un mutato atteggiamento culturale, che vede anche in UTI il blocco della cascata neuroendocrina/metabolica che accompagna sempre la presenza di dolore quale punto di partenza, a cui si può, utilizzando idonei farmaci, accompagnare il controllo della componente ansiosa o sovrapporre un certo grado di ipnosi. Ciò anche al fine di prevenire la comparsa della sindrome da stress post-traumatico (post-traumatic stress disorder, PTSD): cioè "lo sviluppo di sintomi caratteristici che seguono all'esposizione di un evento stressante estremamente traumatico che coinvolge l'esperienza personale diretta; l'evento può riguardare il rischio attuale di morte o di una lesione grave o di un altro qualsivoglia pericolo che attenti all'integrità fisica" [1].

Come affermato nelle linee guida della Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO) del 2002 [2], gli obiettivi dell'analgesia e della sedazione in terapia intensiva (TI) devono essere:

— adeguato livello di analgesia-ansiolisi-amnesia;

— riduzione delle risposte ormonali e metaboliche allo stress;

— evitare brusche riemersioni dello stato di coscienza;

— evitare estubazioni accidentali;

— facilitare l'adattamento al ventilatore;

— evitare aumenti della pressione intracranica (PIC);

— ridurre l'uso di bloccanti neuromuscolari.

In alcuni pazienti e, in particolare, nel paziente politraumatizzato, l'utilizzo di tecniche di analgesia locoregionale è raccomandabile, eventualmente in combinazione con una analgo-sedazione e.v.

Materiali e metodi

È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura disponibile sull'argomento, attraverso ricerca manuale e mediante i principali motori di ricerca (MedLine, PubMed 1970-2005).

TABELLA I. — *Classificazione delle raccomandazioni e dei livelli di evidenza.*

Classificazione delle raccomandazioni (Delphi modificata)	
Raccomandazioni di livello A	
— Supportata da almeno 2 studi di livello I di evidenza	
Raccomandazioni di livello B	
— Supportata da 1 studio di livello I di evidenza	
Raccomandazioni di livello C	
— Supportata solo da studi di livello II di evidenza	
Raccomandazioni di livello D	
— Supportato da almeno 1 studio di livello III di evidenza	
Raccomandazioni di livello E	
— Supportato da studi di livello IV o V di evidenza	
Livelli di evidenza	
I	Grandi trial randomizzati con risultati chiari, basso rischio di falsi positivi (errori alfa) o falsi negativi (errori beta)
II	Piccoli trial randomizzati con risultati incerti, moderato-alto rischio di falsi positivi (alfa) e/o falsi negativi (errori beta)
III	Trial non randomizzati, prospettici controllati
IV	Trial non randomizzati, retrospettivi controllati e opinioni di esperti
V	Casistiche, studi non controllati, opinioni di esperti

Sono state, in particolare, valutate le meta-analisi e i trial clinici controllati, nonché le linee guida attualmente disponibili sull'argomento, Society of Critical Care Medicine (SCCM) [3] e Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) [4].

Le raccomandazioni proposte sono state elaborate dal gruppo di studio (GdS) mediante metodo Delphi [5].

Il GdS ha adottato la metodologia suggerita dal Programma Nazionale Linee Guida (PNLG) [6].

Le raccomandazioni sono state graduate (A, B, C, D, E) o Delphi modificate (Tabella I) sulla base della qualità delle evidenze.

La gradazione verbale (indispensabile, consigliabile, sconsigliabile) di tali raccomandazioni rispecchia anche l'opinione soggettiva del gruppo.

Raccomandazioni

Valutazione del dolore nel paziente adulto in terapia intensiva

"All critically ill patients have the right to adequate analgesia and management of their pain (Grade of recommendation = A)" [3].

Il controllo del dolore in TI spesso non viene considerato una priorità, soprattutto nei pazienti più instabili dal punto di vista emodinamico, pur essendo tali pazienti particolarmente vulnerabili al dolore. È stato dimostrato che la documentazione sistematica e

la valutazione del dolore determinano un miglioramento della qualità del trattamento antalgico [7], ma, non esistendo, al momento, metodi di valutazione specificamente validati per questi pazienti, un'elevata percentuale di operatori sanitari nelle TI non è in grado di valutare correttamente il dolore nel paziente che non comunica. Il processo può essere ottimizzato migliorando le conoscenze e favorendo, nel contempo, la comunicazione del problema [8]. È consigliata la valutazione periodica del dolore a riposo e durante le procedure più dolorose [9], anche più volte, nel corso delle 24 h, da parte di un team infermieristico addestrato allo scopo. Il dolore è un'esperienza soggettiva e il miglior indicatore è il report verbale del paziente. Tuttavia in TI, spesso il paziente non può comunicare verbalmente per la presenza di tubi endotracheali o tracheotomie, sedazione e uso di bloccanti neuromuscolari, pertanto i suddetti metodi non sono applicabili.

È stata valutata la possibilità di utilizzare, nei pazienti collaboranti, anche se intubati, una combinazione di strumenti che misurano il dolore (numeric rating scale, NRS) associati a figure del corpo per localizzare le aree dolorose e una lista di parole per comunicare la loro sensazione ed emozione [10].

Metodi di valutazione del dolore nel paziente cosciente

I metodi unidimensionali sono:

— Scala visiva analogica (visual analogue scale, VAS): considerato il gold standard per la valutazione del dolore, consiste in una linea orizzontale di 10 cm compresa tra due estremi, a cui corrispondono "nessun dolore" e "massimo dolore immaginabile". Non specificamente testato per pazienti afferenti alla TI, viene sovente utilizzato, ma risulta di difficile applicazione nei pazienti anziani [10].

— NRS: scala a 11 punti (0-10); il paziente indica con un numero l'intensità del suo dolore, scegliendo in una scala in cui 0 corrisponde a nessun dolore e 10 al dolore più atroce. È applicabile a pazienti di diverse età, utilizzabile sia verbalmente sia graficamente. Sembra essere il metodo più usato (54%dei casi) e il preferito dal personale delle TI [11].

— Verbal graphic scale: adattata dalla sala postoperatoria alla TI per continuità di cura, prevede una scala numerica da 1 a 10 (0= nessun dolore, 1-3= dolore medio, 2-4= dolore moderato, 5-7= dolore severo, 8-10= dolore veramente severo) [12].

Metodi di valutazione del dolore nel paziente che non può comunicare

Non esistono segni clinici altamente specifici della presenza di dolore.

I metodi utilizzati più frequentemente sono:

— la valutazione delle variazioni dei parametri fisiologici (frequenza cardiaca, FC, pressione arteriosa, PA, frequenza respiratoria, FR) [13];

— la presenza di agitazione, lacrimazione, dilatazione pupillare, sudorazione;

— la valutazione di comportamenti (espressioni del volto, vocalizzazioni e agitazione). Le variazioni delle espressioni del volto non sono, purtroppo, sempre correlate allo stimolo doloroso;

— la behavioral pain scale [14], con punteggio variabile da 3 a 12, consente di modulare il trattamento antalgico in accordo con la variazione del punteggio. Un'integrazione delle valutazioni comportamentali e dei parametri fisiologici può costituire un valido strumento per la valutazione del dolore nel paziente che non può comunicare.

È auspicabile lo sviluppo di uno strumento per la valutazione del dolore in TI che comprenda sia metodi di valutazione unidimensionali sia analisi comportamentali e fisiologiche da utilizzare in base alle condizioni del malato.

Un'importante causa di dolore in TI è in relazione alle procedure; questo tipo di dolore è stato definito come "un'esperienza spiacevole dal punto di vista sensitivo ed emozionale che origina dal danno tissutale attuale o potenziale associato a procedure diagnostiche o terapeutiche". Così come per il dolore chirurgico, il dolore procedurale è un tipo di dolore infiammatorio acuto che si relaziona con una causa specifica e un intervallo di tempo noto.

Poco si conosce sulle risposte comportamentali del paziente sottoposto a procedure nel campo della medicina critica. Si sono così esaminate, su di un campione di circa 6.000 pazienti arruolati in 169 centri, le multidimensionalità del dolore procedurale nel paziente critico sottoposto a 6 procedure [15]: mobilizzazione del paziente, inserzione di catetere venoso centrale (CVC), rimozione di drenaggio dalla ferita chirurgica, bronco-aspirazione, e rimozione di catetere femorale, elencate in ordine decrescente di dolore. Queste osservazioni sono molto importanti, perché sebbene l'impressione soggettiva del dolore riportata dal paziente rappresenti il gold standard nella valutazione del dolore, il danno tissutale e il distress conseguente generano un ampio corteo di osservazioni comportamentali misurabili, attraverso variazioni dell'espressione del volto, vocalizzazioni, riflessi di retrazione dallo stimolo. Vi è un'associazione significativa tra la presenza di dolore al momento della procedura e l'insorgenza di un nuovo comportamento, soprattutto rigidità e smorfie. Più forte è il dolore, più sono presenti e importanti gli aspetti comportamentali indicativi di dolore.

È necessario inserire il dolore tra i parametri abitualmente valutati in UTI:

— il dolore va misurato abitualmente (ogni ora) e la risposta al trattamento antalgico deve essere controllata utilizzando scale appropriate al singolo paziente;

— i pazienti che non possono comunicare debbono essere valutati osservando modificazioni com-

portamentali collegate al dolore (movimenti, espressione facciale e posturale) e fisiologiche (FC, FR, PA) e valutando come tali parametri si modificano con la terapia antalgica.

Per fare questo è necessario implementare le conoscenze fisiopatologiche e farmacologiche e migliorare la formazione specifica del personale medico e, in particolare, di quello infermieristico sulle metodiche di misurazione del dolore e della sedazione in UTI.

Raccomandazioni

È indispensabile che ogni singola unità operativa adotti almeno una scala di valutazione del dolore per il paziente in grado di comunicare e una per il paziente che non può comunicare; è indispensabile che la misura del dolore sia riportata nel diario clinico a orari prestabiliti, al pari degli altri parametri vitali, e in occasione delle procedure invasive (grado D).

Valutazione della sedazione

Al pari del monitoraggio del dolore, il monitoraggio del livello di sedazione dovrebbe costituire parte integrante dell'intero trattamento terapeutico del paziente ricoverato in TI e i parametri di riferimento nella valutazione dell'analgo-sedazione dovrebbero essere registrati con la medesima cura riservata ai parametri cardiorespiratori.

Non esiste un livello di sedazione standard che sia ottimale per tutti i pazienti.

Gli esperti internazionali concordano nel sostenere che il livello di sedazione adeguato è differente per ogni paziente, in considerazione delle peculiari caratteristiche cliniche.

Va, quindi, enfatizzato il concetto dell'analgo-sedazione applicata su base individualizzata, sotto la diretta visione e secondo i criteri clinici dell'équipe di TI. La qualità di sedazione si definisce adeguata in base alla percentuale di ore in cui un paziente mantiene un desiderato livello di sedazione secondo il metodo di monitorizzazione impiegato [16]:

$$\text{Qualità di sedazione} = \frac{\text{Ore di sedazione adeguata}}{\text{Totale ore di sedazione}} \times 100$$

Un ragionevole obiettivo prevede una qualità di sedazione >85%.

La difficoltà nel monitorare la sedazione, tuttavia, sta nel fatto che non esiste uno strumento ideale, tale da rappresentare un gold standard internazionale, validato scientificamente per lo scopo specifico.

I problemi metodologici di fondo sono 3:

TABELLA II. — *Effetti collaterali della sedazione insufficiente e della sedazione eccessiva.*

Insufficiente sedazione	Eccessiva sedazione
1. Aumento stress	1. Coma farmacologico
2. Agitazione	2. Prolungata V.M.
	3. Immobilità, TVP, CIP
3. Ipertensione, tahicardia	4. Insulti cerebrali non riconosciuti
4. Asincronia col ventilatore	5. Sviluppo di tolleranza, astinenza
5. Estubazione accidentale	6. Aumento dei costi

1) le metodiche sono state quasi sempre testate su pazienti ricoverati in unità di rianimazione postoperatoria, che raramente presentano gli stessi disordini multi-organo di quelli ricoverati in TI;

2) la letteratura medica disponibile al riguardo si basa spesso su opinioni di esperti, più che sui risultati di evidenze cliniche;

3) gli studi pubblicati sull'argomento non sono quasi mai randomizzati, o, comunque, sono scarsamente controllati.

La misurazione del livello di sedazione garantisce l'ottimizzazione della qualità della sedazione, evitando così gli eventi avversi legati sia alla sedazione eccessiva sia alla sedazione insufficiente (Tabella II).

I metodi per valutare la profondità della sedazione possono essere divisi in 2 gruppi: oggettivi e soggettivi, a seconda che la tecnica richieda rispettivamente, l'applicazione di un indice derivato da una variabile fisiologica quantificabile oppure di uno scoring system.

A) Metodi soggettivi: scoring system. Si basano sull'osservazione clinica e vengono registrati in base alla valutazione diretta da parte di un osservatore.

De Jonghe *et al.* [17], in una review sistematica del 2000 che ha preso in considerazione 25 studi effettuati su pazienti sedati in TI, hanno osservato l'alta attendibilità e la soddisfacente correlazione con altre scale raggiunta con la Ramsay scale e la Comfort scale sebbene questi scoring system abbiano una scarsa sensibilità nel registrare le minime variazioni dello stato di sedazione nel tempo. De Jonghe *et al.* nel 2003 [18] hanno elaborato una nuova scala, altamente riproducibile e affidabile nei pazienti in TI sottoposti a ventilazione meccanica.

B) Metodi oggettivi: sistemi strumentali di misurazione della sedazione.

Concentrazione plasmatica dei farmaci.

Elettromiografia del muscolo frontale.

Contrattilità dello sfintere esofageo inferiore.

EEG processato continuo.

Monitoraggio della funzione cerebrale.
Analizzatore della funzione cerebrale.
Analisi "power spectral array".
Bispectral index (BIS).
Acoustic evoked potential (AEP) monitor.
Entropia.

Questi sistemi sono stati adeguatamente impiegati e validati per l'uso nella pratica clinica anestesiologica, ma non ancora in TI. È auspicabile che, in questo ambito, vengano realizzati trial completi e accurati, rivolti in particolare alle metodiche oggettive, in grado di fornire indicazioni più precise.

Quello che si ritiene fondamentale è, in ogni caso, l'uniformità nell'impiego dello scoring system: in altre parole, la scala di valutazione che viene scelta deve essere utilizzata da tutto il personale, medico e paramedico, che, per vari motivi, viene a contatto con il paziente.

Raccomandazioni

È indispensabile che ogni singola unità operativa adotti almeno una scala di valutazione della sedazione; è indispensabile che la misura del livello di sedazione sia riportata nel diario clinico a orari prestabiliti, al pari degli altri parametri vitali (grado D).

Farmaci

In uno studio epidemiologico pubblicato nel 2001 [19] sull'uso di sedativi e analgesici nelle UTI italiane nella prima settimana di ricovero, nel 1994, gli Autori rilevano che, su 128 TI (circa il 30% di TI adulti), 31 differenti farmaci erano complessivamente utilizzati in 1.751 pazienti; nel 64% dei giorni era utilizzato un solo farmaco; il più prescritto era il propofol seguito da fentanyl e diazepam, mentre la morfina era somministrata per il 14,8% dei giorni.

Lo stesso GdS GiViTI, nel 2002, ha pubblicato uno studio multicentrico sull'uso di analgesici nel postoperatorio di pazienti ricoverati in 128 UTI italiane per un periodo di un mese [20]. Su 661 pazienti, il 49% non riceve alcun oppioide nelle prime 48 h postoperatorie, più del 35% non riceve alcun analgesico. L'oppioide più utilizzato è il fentanyl, seguito da morfina e buprenorfina. Fra i 336 pazienti che ricevevano un oppioide, il 42% riceveva una sola somministrazione in bolo al giorno; la probabilità di ricevere un oppioide era ancora più bassa per il paziente in coma.

Nessun farmaco singolarmente è in grado di avere tutti gli effetti desiderati per l'analgo-sedazione in UTI; il farmaco ideale dovrebbe avere:

— rapido onset;
— durata d'azione prevedibile;
— assenza di metaboliti attivi;
— rapido recupero alla sospensione;
— facilità di titolazione;
— metabolismo organo-indipendente;
— minima interazione farmacologica;
— elevato indice terapeutico;
— basso costo.

VARIAZIONI FARMACOCINETICHE NEL PAZIENTE CRITICO

Il paziente ricoverato in UTI è un paziente critico che può presentare problemi epatici, renali ed essere molto spesso anche anziano. Tutti questi fattori alterano la farmacocinetica dei farmaci correntemente utilizzati per l'analgo-sedazione, impedendo una corretta programmazione dei tempi di recupero del paziente alla sospensione dei farmaci e favorendo una continua variabilità della profondità dell'analgo-sedazione stessa. Basti pensare che l'insufficienza renale si accompagna a:

— riduzione del flusso e/o della filtrazione glomerulare;
— aumento del volume di distribuzione;
— aumento della frazione libera, non legata dei farmaci;
— accumulo farmaci e/o metaboliti a eliminazione renale;
— effetti prolungati.

La disfunzione epatica è responsabile di variazione della clearance dei farmaci per:

— riduzione del flusso ematico al fegato;
— ridotta attività degli enzimi epatici;
— variazione nella concentrazione delle proteine plasmatiche.

Nel paziente critico si può assistere ad alterata sintesi proteica ed enzimatica, aumento della quota libera non legata alle proteine del farmaco, aumento del volume di distribuzione, riduzione del flusso epatico per insufficienza circolatoria globale, ischemia splancnica, aumento della pressione intra-addominale.

Il paziente anziano. — L'età avanzata influenza sia la farmacocinetica sia la farmacodinamica. Nell'anziano si verificano una riduzione della massa magra muscolare e un aumento del tessuto adiposo. Il volume di distribuzione dei farmaci liposolubili come diazepam, midazolam, fentanyl e sufentanil aumenta, mentre diminuisce quello dei farmaci relativamente lipoinsolubili come paracetamolo, morfina e lorazepam.

Un maggiore volume di distribuzione prolunga l'emivita di eliminazione e aumenta la durata dell'effetto clinico del farmaco. La concentrazione dell'albumina diminuisce, mentre quella delle proteine della fase acuta, come l'alfa glicoproteina acida, aumenta.

Le funzioni epatica e renale diminuiscono con l'età; la riduzione del flusso epatico è causa di ridotta clearance per i farmaci a elevata velocità di estra-

zione. Il deterioramento della funzione renale contribuisce a incrementare ulteriormente l'emivita di eliminazione dei farmaci 21. Nell'anziano è raccomandabile una sedazione cosciente, che lo mantenga reattivo, collaborante, non sofferente. Il rischio di delirio allo svezzamento da ogni protocollo sedativo è molto più elevato che in altri pazienti.

Il paziente obeso. — Nel paziente obeso sono descritte variazioni del legame proteico, del metabolismo e dell'escrezione renale dei farmaci. Farmaci con alta affinità per il tessuto adiposo hanno un aumentato volume di distribuzione e, specie con le metodiche di infusione continua, aumentano i fenomeni di accumulo. Le variazioni della clearance epatica dei farmaci sono molto complesse: il sistema enzimatico del citocromo P (CYP) 450 è alterato, mentre le reazioni di glucoronoconiugazione sono aumentate [22].

Modalità di somministrazione: analgo-sedazione continua o a boli intermittente

La somministrazione dei farmaci utilizzati per l'analgo-sedazione può avvenire in boli o in infusione continua. Entrambe le tecniche hanno vantaggi e svantaggi, anche se oggi l'infusione continua endovenosa è la modalità di somministrazione preferita, in quanto consente un livello più costante di sedazione a fronte di un elevato rischio di sedazione eccessiva.

L'infusione continua

— assicura un livello di sedazione costante, ottimizzando il comfort del paziente;

espone al rischio di:

— maggiore consumo di farmaco;

— rischio di sedazione eccessiva;

— tempi di recupero più lunghi.

La tecnica a boli intermittenti determina:

— una concentrazione plasmatica fluttuante associata a livelli incostanti di sedazione;

— un minore consumo di farmaci;

espone al rischio di:

— livello di sedazione insufficiente.

I regimi di infusione continua vanno intesi come "infusione continua variabile", con necessità di aggiustamenti quotidiani o ancora più frequenti, adattandoli alla variabilità delle condizioni emodinamiche e degli emuntori (variabilità dei parametri farmacocinetici e farmacodinamici) e al ritmo sonno-veglia.

È in corso di sperimentazione l'adattamento ai pazienti di TI delle metodiche di target controlled infusion (TCI) per i sedativi [23] e per gli analgesici [24].

Appare di interesse speculativo l'impiego della via enterale per la somministrazione di farmaci sedativi e tranquillanti maggiori [25].

È opportuno riservare, nelle fasi di svezzamento dalla ventilazione artificiale, tecniche di analgo-sedazione che deprimano il meno possibile il drive respiratorio: sospensione graduale dei sedativi e mantenimento di un adeguato livello di analgesia.

Per quanto riguarda il management durante analgo-sedazione si raccomanda di usare, per quanto possibile, una via venosa dedicata esclusivamente a questi farmaci, riducedo così il rischio di boli occulti. Il regime impostato non deve essere bruscamente sospeso durante il trasporto del paziente per esami diagnostici o trasferimenti.

Riguardo alla durata, l'analgo-sedazione è considerata a breve termine quando è uguale o inferiore alle 24 h, a medio termine quando viene realizzata per 1-3 giorni, a lungo termine quando supera i 3 giorni.

Ciascuna di queste situazioni pone problematiche cliniche diverse, delle quali bisogna tenere conto.

Nel breve periodo è opportuno utilizzare farmaci con una breve emivita contesto sensibile, che permettano, dunque, una riemersione rapida.

Nel medio termine si raccomanda, comunque, un attento controllo dei livelli di analgesia e sedazione raggiunti, per evitare fenomeni di sedazione eccessiva e sedazione insufficiente.

Nel lungo termine, oltre a questi controlli, è opportuno considerare eventuali fenomeni di accumulo dovuti ad alterazioni della clearance epatica e renale e programmare una diminuzione graduale dei farmaci, per evitare o, almeno, ridurre la comparsa di astinenza

Raccomandazioni

Si raccomanda di usare per quanto possibile una via venosa dedicata esclusivamente ai farmaci dell'analgo-sedazione, per ridurre il rischio di boli occulti.

È indispensabile che il regime impostato non venga bruscamente sospeso durante il trasporto del paziente per esami diagnostici o trasferimenti.

Si raccomanda che la scelta dei farmaci, tenendo conto della presumibile durata d'azione (emivita contesto sensibile), si adatti alla durata programmata del regime di analgo-sedazione (grado E).

Farmaci per l'analgesia

Oppioidi. — Anche nelle UTI esiste un atteggiamento oppiofobico per pregiudizi culturali, sterilizzazione emozionale delle sofferenze altrui, sottovalutazione delle conseguenze della nocicezione ed enfatizzazione dei rischi come effetti collaterali, problemi di tolleranza e astinenza.

L'impiego degli oppioidi per combattere l'agitazione è efficace solo se quest'ultima è provocata dal dolore. Le altre cause, quali ipossia, ipercapnia, squilibri elettrolitici, sepsi, tireotossicosi, psicosi steroidea, curarizzazione residua, reazione paradossa alle benzodiazepine, vanno riconosciute e trattate adeguatamente.

La somministrazione di oppioidi in TI va commisurata al livello di nocicezione e di dolore percepito dal paziente. Il livello di nocicezione è variabile nel corso delle 24 h e deve tenere conto del dolore da procedure (procedural pain) e del dolore da movimento (incident pain).

Si raccomanda che sia formulato un piano terapeutico per la somministrazione di oppioidi che prevede un regime infusionale di base, adattato alle variazioni emodinamiche e degli emuntori e alle caratteristiche di base del paziente (età, sesso, massa magra etc.) e un regime "rescue dose" mediante boli o incrementi della velocità di infusione per la prevenzione del dolore da movimento e del dolore da procedure.

Si raccomanda, altresì, che nel corso dell'infusione vengano monitorizzati:

— il livello di analgesia;

— la FR;

— i parametri del drive respiratorio;

— ritmo ed entità della canalizzazione.

Nei pazienti traumatizzati e nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore in trattamento con infusioni e/o con boli, e/o con metodiche analgesia controllata dal paziente per via epidurale, si raccomanda che non venga sospesa la metodica, nel rispetto delle raccomandazioni già emesse da GdS SIAARTI [26].

Gli oppioidi di uso più comune in UTI si distinguono in:

— deboli: tramadolo;

— forti: morfina, fentanyl e remifentanil derivati.

TRAMADOLO. — Ha un meccanismo d'azione duplice; oltre che agonista del recettore I inibisce la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; il metabolismo è epatico per glucoronoconiugazione e produzione di un metabolita attivo; rispetto agli altri oppioidi la depressione respiratoria e la stipsi sono assai meno rilevanti; più frequenti, al contrario, sono nausea e vomito; è convulsivante nel paziente predisposto o in terapia con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Nelle metodiche di infusione continua non va superata la dose giornaliera di 4-5 mg/kg (dose massima 400 mg/die da ridurre nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale).

Il suo uso è frequente nel periodo postoperatorio immediato. Non risultano trial randomizzati controllati sul suo utilizzo in TI, tranne un trial condotto in epidurale in confronto con la morfina [27].

MORFINA. — È ancora oggi molto usata nelle TI, anche pediatriche, sia a boli sia in infusione continua. Il suo utilizzo è raccomandato nelle linee guida americane JCAHO. Tra gli oppiacei è la molecola più idrofila, con un legame proteico basso (30%) e un pKa di 7,9, per cui risente delle variazioni del pH plasmatico; l'onset d'azione è di 10-15 min dopo somministrazione endovenosa. Il metabolismo epatico per glucoronoconiugazione produce per l'80% di M3 Glucoronide, sprovvisto di azione analgesica e neurotossica, e per il 20% M6 Glucoronide, metabolita 15-20 volte più attivo della morfina. Entrambi i metaboliti vengono eliminati per via renale, per cui si ha accumulo nel paziente con insufficienza renale. Importante è l'istaminoliberazione da morfina, inoltre è presente il rischio di depressione respiratoria tardiva. Poco costoso, efficace, ideale nel grande obeso, il suo impego clinico richiede necessariamente la titolazione continua della dose efficace.

DERIVATI FENILPIPERIDINICI. — Fentanyl, alfentanil, remifentanil e sufentanil presentano alcune caratteristiche di configurazione spaziale analoghe a quelle della morfina, ma l'inserimento di opportune modifiche strutturali ha consentito di modularne affinità e attività intrinseche per i vari recettori morfinici e di modificarne i singoli profili farmacocinetici.

Se, sul versante farmacodinamico, esiste un buon grado di omogeneità con differenze prevalentemente quantitative (potenza), i profili farmacocinetici presentano, invece, differenze importanti che possono diventare rilevanti, quando vengono somministrati in infusione continua, in particolare per lungo periodo o in specifici contesti clinici.

Gli oppioidi di sintesi sono basi deboli con diverso pKa, legame proteico prevalentemente con l'alfa glicoproteina acida AAG, diversa liposolubilità, presenza di metaboliti inattivi, diversa emivita contesto-sensibile.

Il pKa di un farmaco rappresenta la proprietà farmacologica che determina il suo grado di ionizzazione in una data soluzione e equivale al pH a cui il farmaco è per metà ionizzato. Gli oppioidi di sintesi hanno pKa compreso tra 6,5 (alfentanil) e 8,4 (fentanyl).

Quando il pKa è superiore al pH fisiologico del sangue, il farmaco basico è prevalentemente in forma dissociata. Il pH acido, aumentandone la quota ionizzata, ne attenua la potenza, mentre il pH alcalino, aumentandone la quota non ionizzata, ne aumenta la potenza. Questo principio è valido per tutti gli oppioidi ad eccezione del remifentanil e dell'alfentanil, i cui pKa, rispettivamente 7,07 e 6,5, sono inferiori al pH fisiologico del sangue. Remifentanil e alfentanil non risentono delle variazioni di pH plasmatico in range di 7,20-7,60.

La liposolubilità (coefficiente ottanolo/acqua) a pH plasmatico 7,40 è per tutti i derivati del fentanyl nettamente superiore a quella di morfina e meperidina e determina la velocità con la quale avviene il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica (BEE) e, quindi, l'equilibrio di concentrazione fra plasma e sistema nervoso centrale (SNC). Più l'oppioide è liposolubile, più è grande il il volume di distribuzione allo "steady state". Quando la liposolubilità è molto elevata (fentanyl, sufentanil), la molecola si fissa anche a siti lipidici diversi da quelli recettoriali, quindi inattivi dal punto di vista farmacologico, come i fosfolipidi di membrana. Nell'utilizzo prolungato del

farmaco l'accumulo si realizza anche a livello extranervoso (gastrico e polmonare). Questo è all'origine di fenomeni di ridistribuzione con picchi secondari di concentrazione nel SNC (fentanyl, sufentanil).

IL CONTEXT SENSITIVE HALF-TIME. — Parametro relativamente nuovo di farmacocinetica è il context sensitive half-time (CSHT), cioè il tempo necessario perché la concentrazione plasmatica di un farmaco si riduca della metà, al termine di un'infusione tale da mantenere costante la concentrazione plasmatica. Poiché, in alcune circostanze, il decremento del 50%, per quanto rilevante, potrebbe non coincidere con la scomparsa degli effetti di un farmaco, è interessante conoscere il più generico tempo di decremento "sensibile al contesto", dove il "contesto" è la durata dell'infusione [28].

Il CSHT può differire marcatamente dall'emivita di eliminazione ed è, in genere, un indicatore più utile del comportamento di un farmaco in ambito clinico.

Nel rispetto dei parametri descritti di farmacocinetica e farmacodinamica gli oppiacei maggiormente affidabili nell'impiego a medio termine appaiono il sufentanil e il remifentanil.

EFFETTI COLLATERALI DEGLI OPPIOIDI. — Tra gli effetti collaterali degli oppioidi bisogna ricordare:

— ipotensione e bradicardia;
— nausea-vomito;
— rallentato transito intestinale;
— tolleranza-astinenza;
— depressione respiratoria;
— rigidità muscolare;
— depressione immunitaria;
— ritardo della canalizzazione.

Ipotensione: è maggiormente presente quando vengono effettuati dei boli, mentre con l'infusione continua questo effetto è di ridotta entità.

Bradicardia: si accompagna costantemente all'infusione continua, ma non ne impedisce l'utilizzo nell'ambito degli abituali dosaggi terapeutici.

Tolleranza- astinenza: a queste problematiche viene dedicato uno specifico sottocapitolo.

Depressione respiratoria: tutti gli oppioidi danno depressione respiratoria. Tuttavia utilizzando un'infusione continua a bassi dosaggi di remifentanil 0,05 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ [29], sufentanil 0,2 to 0,3 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ [30], è possibile ottenere un Ramsay score tra 2 e 3, pur mantenendo un drive respiratorio del paziente tale da permettere l'utilizzo di tecniche di pressure support ventilation.

Rigidità muscolare: tutti gli oppioidi danno rigidità muscolare, in maniera dipendente da dose e modalità di somministrazione. Maggiore incidenza di rigidità muscolare si ha con il bolo, anche occulto.

Depressione immunitaria: l'immunomodulazione indotta dagli oppioidi è mediata da recettori che sono localizzati sugli immunociti e nel SNC. È stato ipotizzato anche un meccanismo di feedback negativo, attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che potrebbe potenziare la risposta immunodepressiva. Tuttavia, secondo quanto riportato anche da recenti review, questo effetto immunodepressivo non appare clinicamente rilevante [31].

ANALGESICI NON OPPIOIDI. — I FANS o il paracetamolo possono essere utilizzati in aggiunta agli oppioidi in pazienti selezionati, producendo il cosiddetto effetto "sparing" sugli oppioidi.

La terapia con ketorolac dovrebbe essere limitata a un massimo di 5 giorni, con stretto monitoraggio per lo sviluppo di insufficienza renale o sanguinamento intestinale. Altri FANS possono essere usati per via enterica in pazienti selezionati.

Al momento non esistono dati sull'utilizzo degli inibitori selettivi COX-2 in TI.

FARMACI PER LA SEDAZIONE

I farmaci più frequentemente utilizzati per la sedazione sono le benzodiazepine e il propofol.

Benzodiazepine. — Le benzodiazepine sono i farmaci più comunemente utilizzati per sedare i pazienti ventilati meccanicamente. Potenziano l'inibizione del SNC mediata dal complesso recettoriale GABA, che regola un canale per il cloro sulla membrana cellulare. Incrementando il flusso intracellulare di cloro, i neuroni si iperpolarizzano e aumenta la soglia per l'eccitabilità [32].

Tutte le benzodiazepine provocano una depressione dello stato di coscienza dose-dipendente. Sono potenti agenti amnestici e ansiolitici. Il lorazepam induce una più lunga amnesia anterograda. A elevato dosaggio possono indurre ipnosi. Nei pazienti anziani si può osservare uno stato di agitazione paradosso che peggiora all'incremento della dose. Tutte le benzodiazepine hanno proprietà anticonvulsivanti.

Le benzodiazepine causano, inoltre, una depressione respiratoria centralmente mediata, dose-dipendente. Tale depressione respiratoria, a differenza di quella indotta dagli oppioidi, è di entità inferiore e si caratterizza per la riduzione del volume corrente e l'incremento della FR. Anche bassi dosi di benzodiazepine possono influenzare la risposta ventilatoria all'ipossia.

Nei pazienti con normale volemia le benzodiazepine hanno effetti emodimanici minimi (lieve riduzione della PA senza concomitante incremento della FC). Tuttavia nei pazienti critici, ipovolemici o con incrementata attività simpatica endogena, tali effetti possono essere più marcati.

Tutte le benzodiazepine sono composti liposolubili e sono, quindi, ampiamente distribuite nei tessuti corporei (grande volume di distribuzione). La durata d'azione dopo il singolo bolo dipende dalla velocità di redistribuzione ai tessuti periferici.

DIAZEPAM. — È una benzodiazepina a rapido onset (1-3 min) e a breve durata d'azione dopo singola somministrazione (30-60 min) per l'elevata liposolubilità. Raramente viene somministrato in infusione continua, a causa della lunga emivita di eliminazione. Una volta saturato il compartimento periferico, il recupero metabolico e clinico può richiedere parecchi giorni. Non è un farmaco indicato per la sedazione continua; l'uso è limitato alle emergenze neurologiche (stato di male epilettico). Il diazepam possiede molti metaboliti attivi che ne prolungano l'emivita. Il metabolismo dipende dalla funzionalità epatica, ed è prolungato nei pazienti anziani o con insufficienza epatica.

LORAZEPAM. — È una benzodiazepina a durata d'azione intermedia, che può essere somministrata in infusione o a boli intermittenti. Ha un onset d'azione più lento rispetto al midazolam (5 min) a causa della sua minore liposolubilità, che ne incrementa il tempo necessario per il passaggio della BEE.

Data la lunga emivita a seguito di una singola somministrazione (10-20 h), il lorazepam è la benzodiazepina di scelta per sedazioni prolungate. Non sono state osservate modificazioni dell'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza renale, mentre è opportuno ridurne le dosi nei pazienti con disfunzione epatica.

La maggior parte degli studi farmacocinetici sono stati effettuati su volontari sani, per cui possono non essere applicabili ai pazienti critici. Recenti studi hanno dimostrato un prolungamento della sedazione nei pazienti sottoposti a infusione a lungo termine di lorazepam, rispetto al midazolam.

L'uso di lorazepam ad alte dosi è stato associato ad acidosi lattica da tossicità del glicole propilenico [33].

MIDAZOLAM. — È una benzodiazepina a rapido onset (0,5-5 min) e a breve durata d'azione dopo singola somministrazione (2 h). È un farmaco idrofilo che diviene lipofilo nel sangue. Viene metabolizzato nel fegato ed escreto dal rene. Il metabolita alpha-hydroxymidazolam ha una debole attività sedativa e un'emivita di circa 1 h nei pazienti con funzionalità renale conservata.

Quando viene somministrato in infusione continua nei pazienti critici, i parametri farmacocinetici subiscono una serie di modificazioni. Dopo 1 h di infusione, il midazolam si accumula nei tessuti periferici, che lo rilasciano nel plasma all'interruzione dell'infusione. Il prolungamento degli effetti clinici può durare ore o giorni. Questo problema può essere ridotto dall'interruzione giornaliera della sedazione, seguita dalla riduzione della velocità d'infusione.

Inoltre, nei pazienti critici con disfunzione epatorenale, nei pazienti obesi e negli anziani, un prolungamento dei tempi di sedazione si può osservare in seguito ad accumulo di midazolam e del suo metabolita.

PROPOFOL. — È un derivato fenolico con proprietà sedative e ipnotiche, formulato come emulsione lipidica per uso esclusivamente endovenoso.

È altamente lipofilo e passa velocemente la barriera ematoencefalica, con conseguente rapida insorgenza d'azione e rapida ridistribuzione periferica.

Diversi studi clinici hanno confermato l'efficacia del propofol per la sedazione di pazienti in TI [34].

Grazie alla sua rapida ridistribuzione e clearance, il propofol consente una rapidità di risveglio superiore al midazolam, anche per sedazioni prolungate oltre le 72 h. Le concentrazioni plasmatiche di propofol sufficienti per ottenere un Ramsay score di 2-5 variano da 0,25 a 2 µg/ml.

Si raccomanda di non superare nei regimi di infusione continua con propofol la dose di 5 mg/kg/h per più di 5 giorni [35] per evitare l'insorgenza di acidosi lattica.

La concentrazione di trigliceridi deve essere monitorata dopo 2 giorni di infusione continua di propofol e l'apporto calorico totale sotto forma di lipidi deve essere considerato nel computo del supporto nutrizionale.

TRATTAMENTO TOLLERANZA E ASTINENZA

Studi clinici hanno dimostrato che i pazienti esposti per più di una settimana alla terapia con oppioidi o sedativi possono sviluppare neuro-adattamento o dipendenza fisica, per cui la rapida sospensione di questi farmaci può portare a sintomi di astinenza.

Sono ad alto rischio di sviluppo di astinenza i pazienti che hanno ricevuto più di 35 mg/*die* di lorazepam e più di 5 mg/*die* di fentanyl. La tolleranza si instaura più rapidamente se la somministrazione è per infusione continua piuttosto che in bolo.

Nell'adulto l'astinenza è associata a prolungamento della degenza, della ventilazione meccanica, dei dosaggi di sedativi e degli analgesici.

Per lo svezzamento dagli oppioidi si consiglia di diminuire giornalmente l'infusione continua del 20-40% inizialmente e di procedere a variazioni del piano di infusione del 10% ogni 12-24 h a seconda della risposta del paziente [3].

Tolleranza e dipendenza in terapia intensiva. — Il potenziale rischio di sviluppare una sindrome da astinenza dopo somministrazione di farmaci quali oppioidi, benzodiazepine o propofol, dovrebbe essere preso in considerazione quando siano stati utilizzati elevati dosaggi o per infusioni continue di durata superiore ai 7 giorni [3].

In seguito ad analgo-sedazione a lungo termine, l'incidenza delle sindromi da astinenza in TI varia dal 20% all'80% dei casi [36].

La sintomatologia delle sindromi da astinenza varia da paziente a paziente, in funzione di differenti fattori, che comprendono i farmaci utilizzati, l'età, lo stato cognitivo e le condizioni mediche associate del soggetto trattato.

Talvolta può risultare difficile valutare se la confusione e l'agitazione di un paziente in TI siano segni di una sindrome da astinenza da benzodiazepine e oppioidi, o piuttosto siano correlati al disagio relativo all'ambiente.

Sulla base della scala proposta da Himmelsbach [37], Cammarano *et al.* [38] nel 1998 hanno creato un set di segni e sintomi da astinenza da oppioidi e da benzodiazepine, per identificare i pazienti con una "acute withdrawal syndrome".

a) Segni e sintomi da astinenza da oppioidi:

Segni:

— desiderio spasmodico del farmaco;
— ansia;
— aumentata soglia al dolore;
— crampi muscolari;
— sbadigli;
— nausea;
— insonnia;
— delirio;
— irritabilità;
— disforia.

Sintomi:

— midriasi;
— vomito;
— febbre;
— tachipnea;
— convulsioni;
— sudorazione;
— tachicardia;
— ipertensione;
— diarrea.

L'astinenza si diagnostica se sono presenti più di 2 sintomi e più di 2 segni.

b) Segni e sintomi di astinenza da benzodiazepina:

— insonnia;
— ansia;
— disforia;
— tremori;
— cefalea;
— nausea;
— sudorazione;
— astenia;
— agitazione;
— aumentata sensibilità alla luce e ai rumori;
— parestesie;
— crampi;
— cloni;
— disturbi del sonno;
— delirio;
— convulsioni.

Korak-Leiter *et al.* [39] hanno realizzato uno scoring system (Tabella III) per la valutazione dell'intensità dei sintomi da astinenza nei pazienti che hanno ricevuto sedazioni a lungo termine con oppioidi o ipnotici.

TABELLA III. — *Calcolo dell'intensità della sindrome di astinenza dopo la sospensione della sedazione in TI.*[39]

Parametri	0	1	2	3
Temp.	<36	36-37	37-38	>38
FC	<90	<100	100-120	>120
PAM	<90	<100	>100	>120
Sudorazione	Assente	Lieve	Moderata	Severa
Midriasi	Assente	Lieve	Moderata	Severa
Diarrea	Assente	Lieve	Moderata	Severa
Nausea/vomito	Assente	Lieve	Moderata	Severa
Irrequietezza	Assente	Lieve	Moderata	Severa
Sbadigli	Assente	Lieve	Moderata	Severa

Temp.: temperatura (°C). FC: frequenza cardiaca (battiti/min); PAM: Pressione arteriosa media (mmHg).

Il trattamento combinato con oppioidi e benzodiazepine può incrementare il rischio di tolleranza agli oppioidi. La combinazione del sufentanil con una benzodiazepina (midazolam) determina un rapido incremento (entro 72 h) della richiesta di oppioide, nonchè un prolungamento della durata dei sintomi da astinenza all'interruzione del trattamento [39]. La causa di tale incremento potrebbe essere la relativa inattivazione da parte delle benzodiazepine dei sistemi inibitori discendenti serotoninergico e noradrenergico, nonché la down-regulation dei recettori per gli oppioidi nel SNC mediata ancora dalle benzodiazepine.

Farmaci a breve azione dovrebbero essere considerati gli agenti di prima scelta, quando l'obiettivo dell'analgo-sedazione è la possibilità di un rapido risveglio per una valutazione neurologica giornaliera. Tuttavia tali farmaci possono determinare fenomeni di tolleranza acuta, cioè della necessità di aumentare progressivamente le dosi atte a raggiungere il livello di analgesia e sedazione programmata. Inoltre, i sintomi da astinenza sembrano essere più severi dopo interruzione di farmaci a breve emivita rispetto a quelli con lunga durata d'azione. Così come per il midazolam, sono stati descritti, in pazienti di TI, sintomi da astinenza per l'utilizzo di oppioidi a breve azione dopo la loro interruzione. Tre casi di severa e rapida astinenza, con segni di tolleranza acuta, sono stati descritti dopo analgo-sedazione con remifentanil [40]. Gli Autori riportano un'incidenza di tale sindrome in circa il 10% dei pazienti trattati con questo farmaco. I sintomi compaiono circa 10 min dopo l'interruzione di un'infusione di remifentanil di durata ≤2 h. Le attuali linee guida americane raccomandano di evitare la sindrome da astinenza da oppioidi riducendo progressivamente la velocità di infusione [3]. Lo svezzamento dagli oppioidi dovrebbe prevedere riduzioni giornaliere non superiori al 5-10% per evitare i sintomi da astinenza, quando il trattamento ha previsto elevati dosaggi. Si raccomanda di interrom-

pere un'infusione continua di remifentanil in un periodo non inferiore alle 24-48 h, in aggiunta a una contemporanea infusione di morfina [40].

Trattamento della sindrome da astinenza. — La prima regola per evitare la sindrome da astinenza è di non interrompere bruscamente la somministrazione dei farmaci, ma di ridurne progressivamente le dosi [3].

Una volta diagnosticata, la sindrome da astinenza da sedativi e oppioidi va trattata con alfa-2-agonisti, come la clonidina e la dexmedetomidina (non ancora in commercio in Italia), e/o con il metadone [41].

L'astinenza da narcotici è caratterizzata da uno stato ipernoradrenergico. Gli oppioidi e gli alfa-2-agonisti agiscono sinergisticamente sul tono simpatico centrale. Riducendo la scarica simpatica e l'attività noradrenergica e incrementando il tono parasimpatico, gli alfa-2-agonisti riducono il metabolismo, la FC, la contrattilità miocardica e la richiesta di ossigeno, e le resistenze vascolari. La clonidina è stata utilizzata per attenuare i sintomi da astinenza da narcotici per oltre 20 anni. L'infusione di clonidina può essere utilizzata fino a un dosaggio di 1 µg/kg/h e modificata in base alle necessità e ai parametri emodinamici (FC e pressione arteriosa media, PAM) [3]. La dexmedetomidina è un agonista alfa-2-adrenergico con un'affinità per i recettori alfa-2 8 volte maggiore a quella della clonidina, risultando così maggiormente selettiva per gli alfa-2-A e meno per gli alfa-1. La dexmedetomidina è stata utilizzata per le sindromi da astinenza da benzodiazepine e da oppioidi sia negli adulti [42] sia nei bambini [43]. Il vantaggio della dexmedetomidina è che fornisce sedazione, analgesia e debole attività simpatica, senza significativa depressione respiratoria. La dexmedetomidina riduce l'ansia, il consumo di oppioidi e permette la sedazione cosciente prefigurandone un impiego futuro anche per la sedazione stessa in TI [44].

Pur non rappresentando un ostacolo all'utilizzo di farmaci analgesici e sedativi nei pazienti in TI, tolleranza, dipendenza fisica e sindromi da astinenza dovrebbero essere familiari all'intensivista e dovrebbero essere previste all'interruzione dell'analgo-sedazione.

Occorre differenziare la diagnosi e il trattamento della sindrome da astinenza dall'insorgenza del delirio stato confusionale acuto che ha una prevalenza fino al 60-80% nei ricoverati in TI ed è diagnosticabile mediante il sistema CAM-ICU proposto da Ely *et al.* [45].

L'aloperidolo (1-2 mg e.v. ogni 4-6 h fino a 25 mg /h in infusione continua) è l'agente di prima scelta per il trattamento del delirio nei pazienti in TI. L'olanzapina, un antipsicotico di seconda generazione, può rappresentare una valida alternativa all'aloperidolo nei pazienti con delirio in TI, soprattutto quando quest'ultimo risulta controindicato, particolarmente nei pazienti con morbo di Parkinson, sindrome del QT lungo o in trattamento con farmaci che agiscono sulla ripolarizzazione [46]. Durante il trattamento con aloperidolo i pazienti devono essere monitorizzati per eventuali modificazioni elettrocardiografiche (allungamento dell'intervallo QT e aritmie).

L'astinenza da nicotina, da alcool e da sostanze psicoattive può rappresentare una delle cause misconosciute di delirio nei pazienti in TI. L'aloperidolo è stato studiato nel trattamento dell'alcohol withdrawal syndrome (AWS), che si può manifestare nei pazienti adulti in TI, e si è rivelato efficace nel ridurne la severità dei sintomi [47].

Raccomandazioni

Il potenziale rischio di sviluppare una sindrome da astinenza dopo somministrazione di farmaci quali oppioidi, benzodiazepine o propofol, dovrebbe essere preso in considerazione quando siano stati utilizzati elevati dosaggi o per infusioni continue di durata superiore ai 7 giorni. La prima regola per evitare la sindrome da astinenza è di non interrompere bruscamente la somministrazione dei farmaci, ma di ridurne progressivamente le dosi. Occorre differenziare la diagnosi e il trattamento della sindrome da astinenza dall'insorgenza del delirio. L'aloperidolo (1-2 mg e.v. ogni 4-6 h fino a 25 mg/h in infusione continua) è l'agente di prima scelta per il trattamento del delirio nei pazienti in TI (Grado D).

Sonno

Le anomalie del sonno sono fenomeni comuni e ampliamente studiati nei pazienti in TI e rappresentano un importante fattore di stress che incide negativamente sull'outcome e sulla morbilità [48].

Le ragioni di tali alterazioni, qualitative e quantitative, sono multifattoriali, legate alle patologie sottostanti, ai farmaci e alle peculiarità dell'ambiente intensivo-terapico. Tuttavia esse non sono riconducibili esclusivamente all'eccessiva rumorosità e luminosità, o alle numerose interazioni nurse-paziente necessarie per le cure intensive [49]. Più recentemente sono state messe in evidenza altre possibili cause, quali l'abolizione del ritmo circadiano della secrezione di melatonina [50].

Occorre, quindi, facilitare il ripristino del ritmo sonno-veglia, in primis con interventi non farmacologici, migliorando il comfort ambientale, riducendo l'intensità della luce, minimizzando le interazioni e le manovre invasive nelle ore notturne e programmando eventi stressanti, quali le fasi di weaning, nelle ore diurne.

È opportuno, inoltre, ove necessario, favorire il sonno notturno modificando la velocità di infusione di sedativi o programmando boli extra.

Aspetti pediatrici

È peculiare in età pediatrica la valutazione del

TABELLA IV. — *Comfort scale.*[51]

Punti	1	2	3	4	5
Sonno	Profondo	Leggero	Normale	Veglia	
Calma Agitazione	Calma	Lieve ansia	Ansia	Ansia normale	Panico
Respirazione	Assenza	Scarsa risposta alla ventilazione	Tosse, opposizione ventilazione meccanica	Tosse continua	Opposizione contrasto ventilazione meccanica
Mobilità	Assente	Occasionale	Frequente	Buona	Totale
Pressione arteriosa media	Inferiore ai valori di base	Uguali ai valori di base	>15% valori di base saltuariamente	>15% valori di base spesso	>15% valori di base sempre
Frequenza cardiaca	Inferiore ai valori di base	Uguali ai valori di base	>15% valori di base saltuariamente	>15% valori di base spesso	>15% valori di base sempre
Tono muscolare	Ipotonia generalizzata	Lieve ipotonia	Tono normale	Tono flessibilità mani piedi	Esteso ipertono
Mimica facciale	Muscoli rilassati	Non tensione	Tensione di alcuni muscoli	Tensione evidente tutti i muscoli	Contrazione di tutti i muscoli smorfie

dolore, per le difficoltà legate alla verbalizzazione e alla progressiva acquisizione delle capacità cognitive.

Perché è difficile valutare il dolore nel bambino?

1) La valutazione soggettiva rende la valutazione difficile qualunque sia l'età.

2) Difficoltà nel linguaggio.

3) Assenza di riferimenti personali che conferiscono elementi di paragone (memoria del dolore).

4) Un'attenta valutazione presuppone: paziente cosciente e collaborante.

5) Colui che valuta deve essere attento alla sintomatologia e dovrebbe essere obiettivo nell'interpretazione.

Cosa si deve considerare:

1) Il grado di sviluppo.

2) L'atteggiamento dei genitori.

3) L'effetto ospedalizzazione.

4) Il significato simbolico del dolore.

5) Conseguenze fisiologiche che il dolore comporta.

6) L'efficacia dei farmaci utilizzati.

Come si misura il dolore pediatrico

Le scale per la valutazione e la misura del dolore e della sedazione nel bambino sono state validate per il trattamento del dolore acuto postoperatorio o da procedure invasive. Il loro uso in TI non è ancora codificato.

Per la misurazione del dolore in pediatria le scale sono suddivise in:

— fisiologiche;

— comportamentali;

— osservazionali;

— di autovalutazione.

In associazione alle scale di valutazione del dolore, si ritiene indispensabile, in considerazione degli effetti collaterali che le sostanze utilizzate per l'analgesia possono provocare, valutare il livello di sedazione con l'impiego di scale appropriate.

Valutare e trattare il dolore nel bambino implica la risposta ad almeno 4 domande:

— Questo bambino ha dolore?

— Qual è l'intensità del dolore?

— Qual è il meccanismo alla base?

— Di quali mezzi disponiamo per contrastarlo?

METODI DI VALUTAZIONE

Scala visiva analogica. — È il metodo di autovalutazione attualmente più utilizzato. L'intensità del dolore è rappresentata da una linea diritta, di solito di 10 cm, alle cui estremità sono scritte 2 frasi: a sinistra "nessun"dolore, a destra "tanto tanto dolore". È utilizzabile in pazienti pediatrici di età superiore ai 5 anni.

Raffigurazione di facce. — Per i pazienti pediatrici dai 2 ai 4 anni, gli anglosassoni hanno proposto di utilizzare una serie di facce che rappresentano diversi gradi di gioia e di tristezza. Sono state proposte varie versioni, alcune più schematiche, altre più complesse.

Rispetto alla VAS permette di cogliere una componente più emozionale.

Tra le scale oggettive/comportamentali, utilizzabili in tutte le età e anche nei pazienti non collaboranti, citiamo la Comfort scale [51], utilizzata anche nei reperti di TI (Tabella IV). Ogni paziente sottoposto ad analgesia e sedazione deve avere un suo punteggio compilato in cartella con il punteggio del dolore e il

dosaggio dei farmaci somministrati (ogni punteggio >8 è indicativo di scarsa sedazione).

Anche per il paziente pediatrico occorre pianificare un piano basale di analgo-sedazione, che preveda dosi aggiuntive in caso di dolore incidente o di previsione di dolore procedurale (vene centrali, tracheostomia, drenaggi, aspirazioni, mobilizzazione).

Tra i vari farmaci da usare in associazione per l'analgo-sedazione in età pediatrica, vengono consigliati in letteratura i seguenti dosaggi:

— fentanyl 2-3 µg/kg/h;

— morfina 10-30 µg/kg/h;

— sufentanil 0,2-0,3 µg/kg/h;

— remifentanil 0,05-0,25 µg/kg/h;

— propofol 1-3 mg/kg/h (da utilizzare esclusivamente nei pazienti di età superiore a 10 anni);

— midazolam 0,05-0,15 mg/kg/h;

— ketamina 0,2-2 mg/kg/h;

— tiopentone sodico 1-3 mg/kg/h (da utilizzare non come sedativo ma esclusivamente come terapia dello stato di male epilettico o dell'ipertensione endocranica maligna).

Raccomandazioni

Per l'analgo-sedazione in TI in età pediatrica si deve attuare un piano diagnostico terapeutico, che consideri la scelta del metodo di misurazione, i farmaci analgesici e sedativi da utilizzare e l'impiego eventuale di tecniche non farmacologiche (Grado D).

Neurotrauma

Gli obiettivi della sedazione del paziente con trauma cranico sono:

— facilitare la ventilazione meccanica (modulazione della $PaCO_2$);

— terapia dell'ipertensione endocranica (riduzione del $CMRO_2$);

— trattare le convulsioni;

— terapia delle alterazioni neurovegetative;

— evitare rialzi incontrollati della pressione sistemica;

— eventuale "neuroprotezione".

Il controllo del dolore, la cui valutazione clinica è, comunque, molto difficoltosa a causa dell'alterato livello di coscienza del paziente, è spesso trascurato nel neurotrauma con evidente nocumento del paziente, in quanto il dolore stesso causa ipertensione endocranica e aumento della PA sistolica.

È stato dimostrato da alcuni Autori [52] che un regime di sedazione "analgesia-based" consentiva una più agevole valutazione dello stato di coscienza, a parità di controllo della PIC rispetto al regime di sedazione tradizionale basato sui soli ipnotici.

Al pari della sedazione, l'analgesia può controllare gli stati di agitazione, le puntate ipertensive, il conflitto con il ventilatore meccanico: le limitazioni principali sono le possibili alterazioni dell'emodinamica e il difficoltoso monitoraggio dell'efficacia del protocollo di analgo-sedazione. Non sono disponibili linee guida ispirate alla medicina basata sull'evidenza.

Trauma

Il dolore di solito viene considerato di secondaria importanza nei pazienti traumatizzati, in realtà il trattamento del dolore dovrebbe costituire una priorità principale nell'algoritmo gestionale del politrauma. Il trattamento del dolore non migliora soltanto il comfort del paziente, ma riduce significativamente la morbilità e migliora l'outcome a lungo termine [53]. Esistono alcune evidenze che un energico ed efficace trattamento antalgico, soprattutto nei traumi chiusi e aperti del torace, possa ridurre i tempi di ventilazione e, conseguentemente, ridurre i tempi e i costi di degenza nei centri di rianimazione. Il dolore secondario a un grave trauma presenta 3 fasi distinte: una fase dell'emergenza, la fase di guarigione e la fase di riabilitazione. Le caratteristiche temporali del dolore devono essere considerate in ciascuna fase e il trattamento deve essere diretto sia verso il dolore continuo sia verso il dolore incidente legato al movimento sia verso le procedure mediche dolorose.

In questi pazienti si nota una combinazione di dolore nocicettivo e neuropatico e, inoltre, nella loro percezione dolorosa, giocano un ruolo importante i fattori psicologici e ambientali. Il dolore della fase acuta è provocato dalla stimolazione massiva e prolungata che origina dai tessuti lesi. La risposta infiammatoria provocata dalla lesione contribuisce allo sviluppo dell'iperalgesia primaria e agli stimoli afferenti che causano l'iperalgesia secondaria. Il trauma diretto delle strutture nervose, sempre coinvolte in questo tipo di traumi, può dare origine allo sviluppo di un dolore neuropatico. Raramente si sviluppa immediatamente dopo la lesione, ma spesso si manifesta giorni o settimane più tardi e può trasformarsi in un dolore cronico persistente. La presenza del dolore neuropatico deve essere ricercata con un accurato esame del paziente e trattata opportunamente. La fase della guarigione varia a seconda del tipo di lesione e può durare anche settimane. In questo periodo si deve garantire un'analgesia di base con livelli maggiori per le manovre dolorose e per il movimento.

Nei pazienti traumatizzati in fase acuta, la somministrazione con titolazione endovenosa di farmaci oppioidi permette di ottenere un'analgesia adeguata alle diverse esigenze di ciascun paziente. Nei pazienti emodinamicamente instabili, la somministrazione di farmaci per via intramuscolare o sottocutanea potrebbe non essere efficace poiché l'assorbimento può

essere ritardato e inadeguato in presenza di ipovolemia. Una volta raggiunto un buon livello di risoluzione del dolore, l'analgesia può essere continuata mediante infusione continua endovenosa con analgesia controllata dal paziente, nei pazienti che sono in grado di comprenderne il funzionamento. L'analgesia controllata dal paziente già da anni è universalmente ritenuta una tecnica efficace di trattamento del dolore acuto sia da trauma sia da ustioni, ed è efficace sia per gli adulti sia per i piccoli pazienti dall'età scolare [54].

La fase della guarigione può continuare per settimane a seconda della gravità della lesione. Il dolore in questo periodo è, in genere, continuo con esacerbazioni legate alle manovre legate a procedure chirurgiche, al nursing e alla riabilitazione precoce. È particolarmente importante il controllo del dolore in questa fase per prevenire l'insorgenza di dolori cronici persistenti.

L'obiettivo della terapia analgesica è ottenere una buona analgesia di base con possibilità di fornire dosi aggiuntive per controllare il dolore incidente. Per i pazienti coscienti l'analgesia controllata dal paziente con infusione basale continua costituisce la tecnica più accreditata.

Numerose tecniche loco-regionali, in particolare la somministrazione di farmaci a livello epidurale, possono interrompere la nocicezione e fornire un trattamento del dolore sicuro ed efficace nei pazienti critici, riducendo in modo significativo il fabbisogno di analgesici sistemici. Se usata diffusamente, l'analgesia regionale può fornire un eccellente controllo del dolore e può avere un ruolo significativo nel miglioramento dell'outcome del paziente con ridotti effetti centrali legati alla somministrazione di oppioidi. Nei traumi toraco-addominali e degli arti inferiori, nei pazienti vigili, quando non sussistono le condizioni che controindichino il posizionamento di un catetere epidurale, è indicato l'uso dell'analgesia peridurale continua. Anche in questi pazienti le indicazioni e le controindicazioni al posizionamento di un catetere epidurale si riferiscono principalmente alla presenza di alterazioni dello stato emocoagulativo e all'eventuale tromboprofilassi con farmaci anticoagulanti o antiaggreganti e alle situazioni di immunodeficienza. Nei traumi o nelle lesioni complesse localizzate a un solo arto è anche possibile utilizzare i blocchi continui periferici che possono essere usati, come alternativa al blocco centrale, anche in pazienti sottoposti a trattamenti con farmaci che interferiscono con la coagulazione. L'efficacia di tali tecniche è ampiamente dimostrata anche nei pazienti sottoposti a interventi ricostruttivi per lesioni complesse degli arti. Per i criteri da seguire si rimanda alla linee guida SIAARTI sulla sicurezza in anestesia loco-regionale [55].

L'analgesia epidurale e, in alternativa, il blocco paravertebrale si sono dimostrati efficaci nel ridurre la durata della ventilazione meccanica in pazienti sottoposti a toracotomie. Il blocco paravertebrale toracico è assolutamente consigliato nei pazienti affetti da fratture costali multiple monolaterali, in quanto si è dimostrato efficace nel migliorare la dinamica respiratoria e ridurre la necessità di ventilazione meccanica nei traumi chiusi del torace.

Nel caso di pazienti ricoverati in TI a seguito di interventi chirurgici maggiori o complicati, è consigliabile continuare a utilizzare l'analgesia epidurale o perineurale, se già utilizzata durante l'intervento, mediante infusione continua di anestetico locale, con o senza oppioidi e adiuvanti, a seconda delle condizioni cliniche. L'analgesia epidurale si è dimostrata significativa sia come efficacia analgesica sia nel ridurre le complicanze respiratorie e tromboemboliche nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore.

Per la scelta del trattamento antalgico postoperatorio si rimanda alla linee guida SIAARTI già pubblicate sull'argomento [56].

La Tabella V riassume i fattori di rischio di comparsa di ematoma spinale in relazione a terapie farmacologiche che interferiscono con la cascata coagulativa ed eventuali tempi di sospensione da rispettare prime del posizionamento di un catetere epidurale [57]. Non bisogna dimenticare che anche la rimozione del catetere è considerata un momento a elevato rischio di comparsa di ematoma epidurale. Si ricorda, inoltre, che la contemporanea somministrazione di sostanze che possano interferire con l'aggregazione piastrinica (aspirina, destrani) può aumentare il rischio di sanguinamento epidurale.

Nei pazienti traumatizzati che hanno manifestato elevate perdite ematiche è importante il controllo costante dei tempi di coagulazione e della conta piastrinica. È controindicato effettuare blocchi centrali continui e blocchi periferici profondi (blocchi paravertebrali) nei pazienti con aPTT <65% e con piastrine <65.000/cm^3.

Nella Tabella VI sono consigliati i blocchi locoregionali e i farmaci più idonei per il trattamento dei politraumatizzati [58-63]

Conclusioni

Le tecniche di analgo-sedazione non sono sostitutive delle relazioni umane e delle procedure di umanizzazione (liberalizzazione degli ingressi dei parenti, musicoterapia, contenimento dei livelli di inquinamento acustico e visivo, rispetto ambientale dei ritmi sonno veglia, far compartecipare i pazienti coscienti alle procedure e alle decisoni terapeutiche, anche se intubati) che devono obbligatoriamente essere codificate nel singolo reparto.

Occorre chiedersi ogni giorno nel clinical round del singolo paziente:

È presente dolore? Quanto dolore è presente? È adeguatamento trattato?

Perché sedare? È vantaggiosa nel singolo paziente la sospensione giornaliera ogni mattina della seda-

TABELLA V. — *Fattori di rischio di sviluppo di ematoma spinale in relazione al farmaco e al tempo di sospensione.*

Drug	Risk	Suspension time
FANS	Da soli non aumentano il rischio di sanguinamento	
Clopidogrel	Rischio aumentato	7 giorni
Ticlopidina	Rischio aumentato	10-14 giorni
Antagonisti dei recettori piastrinici GP IIb/IIIa	Rischio molto aumentato	8-48 h Secondo le schede tecniche, l'atto chirurgico è consigliato per almeno 4 settimane dalla sospensione della terapia
Dicumarolici	Rischio molto aumentato	3-4 e controllo PT-INR<1,5
Eparina sodica	Rischio molto aumentato	>1 h Valutare in caso di aPTT of 1,5-2 volte il valore basale
Eparina calcica	Basso rischio	
Eparine basso peso molecolare	Basso rischio in monosomministrazione (tromboprofilassi)	10-12 h dall'ultima somministrazione
	Elevato in dosi terapeutiche	Oltre 24 h
Fibrinolitici o trombolitici	Rischio molto elevato	10 giorni
Inibitori della trombina	Rischio ancora non valutabile per mancanza di dati in letteratura	
Fondaparinus	Rischio aumentato	18-24 h

TABELLA VI. — *Blocchi loco-regionali e farmaci più idonei per il trattamento dei politraumatizzati.*

Patologia	Indicazione terapeutica	Farmaci	Referenze bibliografiche
Traumi complessi arto superiore	Blocco continuo del plesso brachiale per via interscalenica, infraclaveare, paravertebrale	Bupivacaina 0,125% Ropivacainaa 0,2% Levobupivacaina 0,125% Volume: 5-7 ml/h Infusione continua+boli a richiesta Adiuvanti: Clonidina 1 µg/ml Sufentanil 0,5-1 µg/ml	Vatashsky *et al.*[58] Mezzatesta *et al.*[59]
Traumi complessi arto inferiore	Blocco continuo del plesso lombare Blocco del nervo femorale Blocco del nervo sciatico	Bupivacaina 0,125% Ropivacaina 0,2% Levobupivacaina 0,125% Volume: 5-15 ml/h Infusione continua+boli a richiesta Adiuvanti: Clonidina 1 µg/ml Sufentanil 0,5-1 µg/ml	Brands *et al.*[60] Di Benedetto *et al.*[61]
Traumi toracici	Epidurale continua	Bupivacaina 0,125% Ropivacaina 0,1-0,2% Levobupivacaina 0,125% Volume: 3-5 ml/h Infusione continua+boli a richiesta Adiuvanti: Clonidina 1 µg/ml Sufentanil 0,5-1 µg/ml	Karmakar *et al.*[62]
	Blocco paravertebrale	Bupivacaina 0,125% Ropivacaina 0,2% Levobupivacaina 0,125% Volume: 5-10 ml/h Infusione continua	Karmakar *et al.*[63]

zione? Per quanto tempo ancora deve essere sedato? Con quale target di analgo-sedazione?

Per il dolore da procedure (per il posizionamento di CVC o tracheostomia, nursing e mobilizzazione, medicazioni dolorose) occorre sempre programmare un adeguato piano di analgo-sedazione.

Si raccomanda, infine, di ricorrere sistematicamente a una serie di principi "di buona assistenza", da validare in successivi trial randomizzati controllati:

1° principio: rotazione dei metodi di sedazione ogni 3-5 giorni, quando il periodo di sedazione programmato è > 8 giorni. Quando è necessaria una sedazione prolungata con propofol, occore mettere in atto le procedure per un precoce riconoscimento e trattamento della sindrome da infusione prolungata di propofol.

2° principio: darsi regole per il trattamento della tolleranza e dell'astinenza alla sospensione utilizzando: riduzione progressiva delle dosi giornaliere, e/o farmaci adiuvanti quali clonidina, ketamina, metadone, e/o un'adeguata rotazione dei farmaci impiegati.

3° principio: chiedersi a ogni day clinical round: perché è ancora sedato e ventilato?

4° principio: se vi è spazio per tecniche loco-regionali, preferirle sempre.

5° principio: darsi regole per la buona morte, anche utilizzando tecniche di sedazione terminale; per i pazienti terminali; ad esempio, va programmato, un piano di sedazione terminale in grado di prevenire fasi di delirio e/o di dolore totale incoercibile, associando analgesici maggiori e sedativi in infusione continua, sia nei pazienti intubati e collegati a ventilazione meccanica, sia nei pazienti in respiro spontaneo e in monitoraggio capnometrico (si rimanda alle linee guida sulle cure palliative in TI SIAARTI 2006).

Si raccomanda che nei protocolli operativi di reparto siano descritti accuratamente i metodi adottati e la periodicità di misura dell'analgesia e della sedazione.

Si raccomanda che nei protocolli operativi di reparto vengano descritte accuratamente le metodiche di infusione con raccomandazioni finalizzate alla riduzione dei rischi legati a un cattivo management sanitario (mancata misura del livello di analgesia e di sedazione, boli accidentali, brusche sospensioni, cattiva gestione dei cambi di deflussore o siringa, errori di diluizione, mancata annotazione delle variazioni di infusione e/o di concentrazione dei farmaci, inappropriato impiego dei miorilassanti).