

Kassiely Klein¹, Jéssica Silveira Pereira², Kátia Adriana Lins Jaines Curtinaz¹, Leonardo Bigolin Jantsch³, Neila Santini de Souza³, Paulo Roberto Antonaccio Carvalho⁴

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

3. Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Campus Palmeira das Missões - Palmeira das Missões (RS), Brasil.

4. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

Estratégias para manejo e prevenção da síndrome de abstinência em pacientes pediátricos críticos: revisão sistemática

RESUMO

Objetivo: Verificar as estratégias de prevenção e tratamento da síndrome de abstinência em unidade de terapia intensiva pediátrica.

Métodos: Trata-se de revisão sistemática nas bases de dados PubMed®, Lilacs, Embase, *Web of Science*, Cochrane, Cinahl, *Cochrane Database Systematic Review* e CENTRAL. Uma estratégia de busca em três etapas foi utilizada para esta revisão. O protocolo da revisão foi aprovado no PROSPERO (CRD42021274670).

Resultados: Foram incluídos na análise 12 artigos. Observou-se grande heterogeneidade entre os estudos incluídos, principalmente em se tratando de esquemas terapêuticos utilizados na sedação e na analgesia. As doses de midazolam variaram de 0,05mg/kg/hora a 0,3mg/kg/hora. A morfina também variou consideravelmente, de 10mcg/kg/hora a 30mcg/kg/hora entre os estudos.

A escala mais utilizada para identificação da síndrome de abstinência, entre os 12 estudos selecionados, foi a *Sophia Observational Withdrawal Symptoms Scale*. Em três estudos, houve diferença estatística relevante na prevenção e no manejo da síndrome de abstinência com a implantação de protocolos ($p < 0,01$ e $p < 0,001$).

Conclusão: Observou-se grande variação entre o regime de sedoanalgesia utilizado entre os estudos e o método de desmame e avaliação de síndrome de abstinência. São necessários mais estudos para fornecer evidências mais robustas acerca do tratamento mais indicado para prevenção e redução dos sinais e sintomas de abstinência em crianças criticamente doentes.

Descritores: Síndrome de abstinência a substâncias; Analgésicos opioides; Hipnóticos e sedativos; Unidade de terapia intensiva pediátrica

Registro PROSPERO: CRD 42021274670

INTRODUÇÃO

Cada vez mais os pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica são submetidos ao uso de sedativos e analgésicos. Os sedativos visam reduzir a ansiedade e a agitação causadas pelo ambiente, manter métodos e dispositivos invasivos e otimizar a ventilação mecânica (VM). Já os analgésicos têm como finalidade minimizar e/ou eliminar a dor ocasionada pela própria doença e pela realização de procedimentos.⁽¹⁻³⁾

Os opioides e benzodiazepínicos estão, muitas vezes, presentes na terapia intensiva pediátrica, porém já se sabe que o uso prolongado pode desencadear efeitos colaterais indesejados, como a síndrome de abstinência. A síndrome de abstinência é reconhecida desde a década de 1990 e caracteriza-se pelo conjunto da desregulação autonômica, excitação do sistema nervoso central e sintomas gastrointestinais que ocorrem após a redução ou interrupção abrupta da infusão dos medicamentos sedoanalgésicos, geralmente nas primeiras 24 horas, podendo apresentar melhora quando há retorno de sua administração ou o uso de outras drogas apropriadas.^(4,5) Pacientes criticamente enfermos que recebem altas doses ou são expostos a opioides e/ou benzodiazepínicos por mais de 72 horas estão em alto risco de desenvolver síndrome de abstinência.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 22 de abril de 2022

Aceito em 21 de setembro de 2022

Autor correspondente:

Kassiely Klein
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Protásio Alves, 395
CEP: 90110-020 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: kleinkassy17@gmail.com

Editor responsável: Arnaldo Prata-Barbosa

DOI: 10.5935/0103-507X.20220145-pt



Observa-se, na literatura atual, que a síndrome de abstinência apresenta ampla variedade de incidência - em torno de 64,6% em pacientes pediátricos -, podendo esse fator estar associado à ausência de definições e medidas padronizadas no diagnóstico da síndrome de abstinência, ao desmame inconsistente de opioides e/ou benzodiazepínicos entre estudos, à realização da pesquisa em diferentes populações e, igualmente, à inexistência de protocolos referentes à dosagem, à administração e ao desmame de sedoanalgesia, o que impossibilita a homogeneidade dos estudos.^(6,7)

Constata-se que a base do tratamento para a síndrome de abstinência é o desmame gradual, sendo de extrema importância o reconhecimento dos sinais e sintomas de abstinência e a realização do manejo com terapias de resgate, na qual as infusões contínuas de ação curta são substituídas por agentes sedativos e analgésicos de ação longa, preferencialmente na apresentação entérica, administrando os fármacos de ação curta apenas como terapia de resgate quando surgem sintomas agudos de abstinência.⁽⁸⁾

Atualmente, as drogas mais empregadas no desmame de sedoanalgesia são a metadona e a morfina enterais no grupo dos opiáceos; o lorazepam e o clorazepato no grupo dos benzodiazepínicos e os agonistas alfa-2, como a clonidina e dexmedetomidina. Estudo que reconheceu o perfil de desmame ventilatório de uma UTI pediátrica no Brasil evidenciou que os medicamentos mais administrados foram lorazepam, metadona e clonidina, em 41,5% dos pacientes.^(9,10)

Mesmo assim, observa-se que o uso dessas drogas para o tratamento da síndrome de abstinência ainda continua apresentando grande lacuna de comprovações, pois o emprego de agentes entéricos de ação prolongada gera conflitos e preocupações a respeito de sua segurança, além de apresentar grande diferença no que concerne às dosagens e aos intervalos de administração.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Tratando-se da avaliação e do reconhecimento dos sinais e sintomas da síndrome de abstinência, existem escalas validadas, como a *Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale* (SOS), a *Withdrawal Assessment Treatment* (T-1) e escala de Finnegan. No entanto, a síndrome de abstinência ainda é subnotificada e pode ser facilmente confundida com outras condições clínicas do paciente, já que seus sinais e sintomas são muito variáveis e podem ser afetados pela idade, condição médica, tempo de exposição e tipo de droga utilizada.⁽⁷⁾

Dessa forma, surgem a necessidade e o interesse em verificar, na literatura nacional e internacional, os estudos já existentes relativos ao tratamento e à prevenção da síndrome de abstinência em UTI pediátrica, porque se sabe

da inexistência de um padrão-ouro e da grande divergência acerca de fármacos, dosagens e estratégias de prevenção, tratamento e avaliação a serem utilizados na síndrome de abstinência. Nesse sentido, este estudo teve como objetivo verificar, por meio de uma revisão sistemática, as estratégias de prevenção e tratamento da síndrome de abstinência em UTI pediátrica.

MÉTODOS

Trata-se de estudo de revisão sistemática realizado conforme as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽¹⁵⁾ e da *Cochrane Handbook*.⁽¹⁶⁾ Esta revisão sistemática foi registrada e aprovada no PROSPERO sob protocolo CRD 42021274670.

Definição da pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa foi elaborada pela estratégia PICOS, sendo a população (P) crianças criticamente doentes; a intervenção (I) as condutas para prevenção e redução dos sintomas; a comparação (C) os tipos de tratamento ou intervenção; o desfecho (O) a síndrome de abstinência; e os desenhos dos estudos (S) foram os observacionais ou experimentais. Desse modo, chegou-se à seguinte pergunta: “Quais são as condutas mais indicadas para prevenção e redução dos sintomas de síndrome de abstinência em crianças criticamente doentes?”.

Estratégia de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed®, Literatura Latino-Americana e do Caribe de Ciências da Saúde (Lilacs) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase, *Web of Science*, *Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (Cinahl), *Cochrane Database Systematic Review* (CDSR) e CENTRAL. Uma estratégia de busca em três etapas foi utilizada para esta revisão.

Uma pesquisa inicial foi limitada ao MEDLINE® (PubMed®). Esse método é utilizado para conhecer melhor o assunto e identificar outros termos pertinentes. Isso permite a elaboração de uma estratégia de busca inicial, que identifica termos adicionais, e excluem-se termos não pertinentes (Tabela 1). Após a escolha dos termos adequados, realizou-se a tradução para as demais bases de dados de interesse.

As coletas ocorreram no dia 19 de julho de 2021, usando o recurso de “busca avançada” com os descritores *Medical Subject Headings* (MeSH) e operadores booleanos “OR” e “AND”. As buscas foram realizadas por dois examinadores independentes, em julho de 2021, cumprindo rigorosamente a metodologia preestabelecida. Delimitaram-se as buscas a partir de 2010, a fim de concentrar este estudo na literatura atual.

Tabela 1 - Estratégia de busca da base de dados via PUBMED.

Consulta	Mapeamento dos termos	Registros recuperados
1#	"Substance Withdrawal Syndrome/therapy"[mh] OR "Substance Withdrawal Syndrome/prevention and control"[mh] OR withdraw*[tw] OR Abstinem*[tw]) AND	
2#	"Iatrogenic Disease/therapy"[mh] OR "Iatrogenic Disease/prevention and control"[mh] OR "Analgesics, Opioid/therapeutic use"[mh] OR "Benzodiazepines/therapeutic use"[mh] OR "Morphine Derivatives/therapeutic use"[mh] OR "Fentanyl/therapeutic use"[mh] OR "Dexmedetomidine/therapeutic use"[mh] OR "Ketamine/therapeutic use"[mh] OR "Iatrogen*[tw] OR "Hospital-Acquired"[tw] OR "Opioid*[tw] OR "Benzodiazepin*[tw] OR "Morphine"[tw] OR "Codeine"[tw] OR "Hydrocodone"[tw] OR "Oxycodone"[tw] OR "Dihydromorphine"[tw] OR "Ethylmorphine"[tw] OR "Hydromorphone"[tw] OR "Oxymorphone"[tw] OR "Thebaine"[tw] OR "Phentanyl"[tw] OR "Fentanyl"[tw] OR "Alfentanil"[tw] OR "Sufentanil"[tw] OR "Midazolam"[tw] OR "Dexmedetomidine"[tw] OR "Ketamine"[tw] AND	437 resultados
3#	"Critical Illness"[mh] OR "Critical Care"[mh] OR "Intensive Care Units, Pediatric"[mh] OR "Critical Illness*[tw] OR "Critically Ill"[tw] OR "Critical Care"[tw] OR "Intensive Care"[tw] OR "ICU"[tw] OR "NICU"[tw] OR "PICU"[tw] AND	
4#	"Child"[mh] OR "Infant"[mh] OR "Child*[tw] OR "Preschool*[tw] OR "School*[tw] OR "Infant*[tw] OR "Newborn*[tw] OR Neonat*[tw] OR "Paediatric*[tw] OR "Pediatric*[tw]	

Critérios de inclusão

Incluíram-se estudos que avaliavam pacientes pediátricos com idade > 28 dias e < 21 anos, em uso de sedoanalgesia, e objetivavam identificar estratégias de tratamento, redução e prevenção da SA. Foram incluídos estudos originais de ensaio clínicos randomizados (ECRs) e não randomizados (ECNRs) disponibilizados nos idiomas português, inglês e/ou espanhol, que possuíam texto completo disponível. Não foram impostas restrições quanto ao delineamento dos estudos, incluindo-se, assim, estudos observacionais e experimentais.

Critérios de exclusão

Artigos de revisão da literatura, que abordavam o tratamento da síndrome de abstinência infantil no domicílio, estudos com população adulta e exclusivos com população neonatal, e estudos incompletos ou com dados não publicados na íntegra foram excluídos. Também foram excluídos estudos com delineamento retrospectivo com amostra < 50, por terem menor qualidade metodológica, tentando reduzir estudos com viés de pesquisa. Por fim, também se excluíram estudos publicados antes de 2010, resumos de congressos ou artigos retratados por fraude em dados.

Extração dos dados

Inicialmente, os registros foram exportados para o *software* gerenciador de referências Zotero versão 5.0. Dois revisores, de forma independente, conduziram a avaliação inicial dos registros relevantes, após exclusão dos artigos duplicados pelo programa. A seleção dos estudos teve início pela leitura dos títulos, resumos e, por último, texto completo. A partir disso, criou-se uma coleção de estudos a serem avaliados pelos revisores. As divergências de seleção foram resolvidas por meio de consenso e/ou um terceiro revisor.

Os dados foram extraídos e compilados em uma planilha eletrônica Excel versão 16.0 (Microsoft®), elaborada pelos autores. A planilha continha os seguintes dados: identificação

do estudo, título, periódico, autores, ano de publicação, país do estudo, desenho do estudo, idade da população, tamanho da amostra, critérios de inclusão e exclusão, instrumento de identificação da síndrome de abstinência, descrição dos métodos para prevenção e tratamento da síndrome de abstinência, incidência da síndrome de abstinência e desfecho. Depois da coleta de dados, realizou-se a tabulação das informações com posterior análise, interpretação e elaboração do trabalho. Os resultados da seleção estão apresentados em um fluxograma de itens do PRISMA (Figura 1).

Avaliação de risco e viés

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por dois pesquisadores. Os estudos clínicos e cruzados foram avaliados usando a ferramenta *Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials* (RoB 2.0) para verificar o risco de viés em ECRs, a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (Robins-I) para ECNRs e a lista de avaliação de risco do *Joanna Briggs Institute* (JBI). Para avaliar o risco de viés de ECRs, a RoB 2.0 é, atualmente, a ferramenta recomendada pela colaboração Cochrane. De acordo com a ferramenta, para cada resultado do estudo de interesse, são avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo. Os cinco domínios são os seguintes: viés no processo de randomização; desvios da intervenção pretendida; viés devido a dados faltantes; viés na aferição dos desfechos e viés no relato dos desfechos.⁽¹⁷⁾

A Robins-I, ferramenta também produzida pela Cochrane, busca avaliar o risco de viés nos resultados de estudos não randomizados que comparam os efeitos na saúde de duas ou mais intervenções.⁽¹⁸⁾

Para os estudos de coorte observacionais, foi utilizado o *checklist* de estudos de coorte da JBI, o qual avalia a qualidade metodológica de um estudo e determina se o ele abordou a possibilidade de viés em seu projeto, condução e análise. O *checklist* é composto de 11 itens, que são pontuados com "sim", "não", "pouco claro" e "não se aplica".

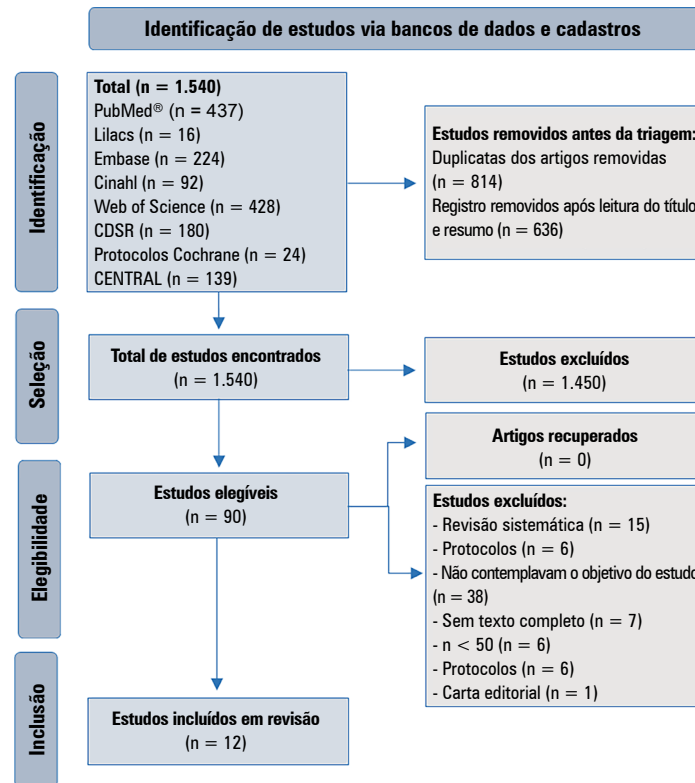


Figura 1 - Seleção dos estudos.

Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe de Ciências da Saúde; Cinahl - *Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature*; CDSR- *Cochrane Database Systematic Review*.

RESULTADOS

A estratégia de busca encontrou 1.540 estudos, dos quais 814 foram removidos por serem duplicatas e 636 após leitura dos títulos e resumos, por não se enquadrarem no objetivo da pesquisa; 90 artigos foram analisados na íntegra, restando 12 que preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1).

Característica dos estudos

Dos 12 estudos selecionados, quatro foram ECRs;⁽¹⁹⁻²²⁾ três, ECNR,^(8,23,24) e cinco, estudos observacionais.⁽²⁵⁻²⁹⁾ Todos foram conduzidos em UTIs pediátrica. O país que mais realizou pesquisa sobre o tema foi Estados Unidos, sendo quatro realizados em UTIs pediátrica norte-americanas.^(8,19,24,28)

Nossa amostra foi de 1.273 indivíduos, contabilizando os participantes destes 12 estudos. A idade dos pacientes selecionados foi de zero a 21 anos de idade (Tabela 2).

Os sete ensaios clínicos, randomizados⁽¹⁹⁻²²⁾ e não randomizados,^(8,23,24) foram observados quanto aos seus grupos controle e intervenção. Cinco deles tiveram o desmame a critério médico/convencional no grupo controle, e o grupo intervenção teve o desmame protocolado.^(8,19,22-24) Um deles⁽²⁰⁾ avaliou os grupos controle e intervenção por meio do uso de dexmedetomidina.

Para manejo e prevenção da síndrome de abstinência, houve apenas um que apresentou administração de placebo *versus* clonidina.⁽²¹⁾

Para a discussão, os estudos foram analisados em duas categorias: “cuidado protocolizado para prevenção e tratamento da síndrome de abstinência” e “uso de medicamentos para prevenção e tratamento da síndrome de abstinência”.

Cuidado protocolizado para prevenção e tratamento da síndrome de abstinência

Nessa categoria, cinco estudos foram inseridos (Tabela 3). Destes, três tratavam da avaliação de protocolos pela estratificação de risco na ocorrência de SA^(8,22,24) com base no tempo de exposição aos benzodiazepínicos e opioides, e um deles foi realizado pela avaliação de sedação e analgesia utilizando escalas.⁽²³⁾ Outro analisou a ocorrência de síndrome de abstinência por meio de um protocolo de rotação de medicamentos.⁽²⁹⁾ As drogas mais utilizadas para sedoanalgesia foram midazolam, fentanil e morfina, e as drogas para o desmame foram metadona e lorazepam.

As escalas utilizadas para avaliação dos pacientes foram de avaliação de sedação, dor, abstinência e delírio. A *Withdrawal Assessment Tool 1* (WAT-1), instrumento destinado para a avaliação da SA, foi a mais utilizada, estando presente em três dos quatro estudos.^(8,22,24)

A síndrome de abstinência apresentou pouca variabilidade entre os grupos de desmame convencional e protocolo. Dois estudos apresentaram diferença estatística significativa: 4,9% *versus* 14,1%, com $p < 0,01$,⁽⁸⁾ e 34,3% *versus* 84,6%, com $p < 0,001$.⁽²⁹⁾

Por meio da aplicação dos protocolos, observou-se redução da infusão de opioides, sendo constatada em quatro desses estudos.^(8,22,24)

Uso de medicamentos para prevenção e tratamento da síndrome de abstinência

Nessa categoria, sete artigos foram incluídos (Tabela 4). Dois tratavam do manejo da síndrome de abstinência relacionada a opioides isoladamente,^(19,27) um tratava do uso de dexmedetomidina,⁽²⁸⁾ e os outros quatro abordavam a utilização de politerapias com benzodiazepínicos e opiáceos.^(20,21,25,26)

Tabela 2 - Características dos estudos selecionados

Autor, país	Metodologia	População	n	Idade	Controle/Intervenção
Amirnovin et al., ⁽⁸⁾ Estados Unidos	Prospectivo pré e pós-intervenção	Crianças admitidas em UTI pediátrica cardíaca, que receberam infusões de opioides ≥ 7 dias	119	< 21 anos (média 10 meses)	Controle: desmame a critério médico Intervenção: desmame protocolizado
Bowens et al., ⁽¹⁹⁾ Estados Unidos	Prospectivo, duplo-cego, randomizado	Crianças admitidas em UTI pediátrica com infusão ≥ 5 dias de fentanil	68	> 28 dias a < 18 anos (média 4,4 meses)	Controle: gestão protocolizada da SA em "baixas doses" (conforme o peso) de metadona Intervenção: gestão protocolizada da SA usando metadona em "altas doses" (conforme taxa de infusão de fentanil)
Garisto et al., ⁽²⁰⁾ Itália	Ensaio clínico randomizado	Crianças admitidas em UTI pediátrica com cardiopatias congênitas	48	> 28 dias a < 24 meses (média 5,5 meses)	Controle: uso de opioides e benzodiazepínicos isoladamente Intervenção: uso de benzodiazepínicos e opioides com dexmedetomidina
Hünseler et al., ⁽²¹⁾ Alemanha	Prospectivo, duplo-cego, controlado randomizado	Crianças admitidas em UTI pediátrica em uso de VM por mais de 3 dias e uso de midazolam e fentanil	219	RN com IG > 37 semanas até 2 anos (média 10 meses)	Controle: pacientes receberam infusão de clonidina Intervenção: pacientes receberam infusão de placebo
Tiacharoen et al., ⁽²²⁾ Tailândia	Estudo aberto, randomizado e controlado	Crianças que receberam sedativos ou analgésicos intravenosos por ≥ 5 dias	30	> 1 mês e < 18 anos (média 20,76 meses)	Controle: desmame a critério médico Intervenção: desmame protocolizado por meio da avaliação de risco para desenvolvimento de SA
Gaillard-Le Roux et al., ⁽²³⁾ França	Prospectivo, antes e depois	Crianças admitidas em UTI pediátrica	194	> 28 dias a < 18 anos (média 6,6 meses)	Controle: desmame a critério médico Intervenção: desmame protocolizado
Sanchez-Pinto et al., ⁽²⁴⁾ Estados Unidos	Prospectivo pré e pós-intervenção	Crianças admitidas em UTI pediátrica que receberam opioides programados por ≥ 7 dias	107	< 21 anos (média 26,4 meses)	Controle: desmame a critério médico Intervenção: desmame protocolizado
Geven et al., ⁽²⁵⁾ Holanda	Observacional retrospectivo	Crianças admitidas em UTI pediátrica que fizeram uso de benzodiazepínicos e opioides por 48 horas continuamente	102	< 18 anos (média 14 meses)	Observação dos pacientes desmamados com dexmedetomidina após uso de benzodiazepínicos e opioides
Sperotto F, et al., ⁽²⁶⁾ Italia	Prospectivo observacional	Pacientes com < 18 anos que receberam dexmedetomidina por período superior ou igual a 24 horas	163	< 18 anos (média 13 meses)	Observação dos pacientes antes e após 24 horas de infusão de dexmedetomidina
van der Vossen et al., ⁽²⁷⁾ Holanda	Coorte retrospectivo	Crianças admitidas em UTI pediátrica	73	< 18 anos (média 63,3 meses)	Controle: avaliação dos pacientes antes da conversão de midazolam para lorazepam Intervenção: avaliação dos pacientes 48 horas após a conversão
Sanavia et al., ⁽²⁸⁾ Espanha	Prospectivo observacional	Crianças admitidas em UTI pediátrica que receberam infusões contínuas de sedativos e analgésicos por > 4 dias	100	> 1 mês a 16 anos (média 8 meses)	Observação dos pacientes utilizando protocolo de rotação de medicamentos
Berrens et al., ⁽²⁹⁾ Estados Unidos	Estudo retrospectivo	Crianças admitidas em UTI pediátrica	50	> 1 mês a < 18 anos (média 24 meses)	Observação dos pacientes desmamados com clonidina comparados aos desmamados com dexmedetomidina isoladamente

UTI - unidade de terapia intensiva; SA - síndrome de abstinência; RN - recém-nascido; IG - idade gestacional.

Tabela 3 - Características dos estudos de cuidado protocolizados

Autor	Protocolo	Instrumentos	Drogas	Conversão	SA	Resultados
Anirnovin et al. ⁽⁸⁾	Protocolo de estratificação de risco de SA com base no tempo de exposição aos opioides e/ou benzodiazepínicos. Risco baixo (< 5 dias), risco moderado (≥ 5 - 7 dias), risco alto (> 7 a 30 dias) e risco muito alto (> 30 dias)	WAT-1	Morfina Sulfentanil Midazolam Dexmedetomidina Clonidina	Risco moderado: - Benzodiazepínicos → lorazepam (máximo 4mg) - Opioides → hidromorfona IV intermitente (0,01 a 0,06mg/kg - máximo 2mg) a cada 4 horas Alto e muito alto risco: metadona oral (0,05 a 0,15mg/kg - máximo 10mg) a cada 8 horas	4,9% versus 14,1%, p < 0,01	↓ Infusão dos opioides (19,0 versus 30,0 dias; p < 0,01) ↓ Benzodiazepínicos (5,3 versus 22,7 dias; p < 0,01) ↓ Clonidina (14% versus 32%; p = 0,02) Sem diferença na exposição da dexmedetomidina
Tacharoen et al. ⁽²⁾	Protocolo de estratificação de risco de desenvolver SA, alto risco: total dose cumulativa de fentanil > 0,5mg/kg; dose cumulativa de midazolam > 40mg/kg; e duração da infusão intravenosa contínua de opioides/sedativos > 10 dias	SBS WAT-1	Fentanil Morfina Midazolam	Fentanil → metadona oral (máximo 10mg) a cada 6 horas (dose total/dia de fentanil x 6,5 = dose de metadona mg/dia/6 horas) Midazolam → lorazepam oral (máximo 2mg) a cada 12 horas (dose total/dia de fentanil x 0,1 = dose de lorazepam mg/dia/12 horas) Alto risco: ↓ dose lorazepam/metadona 10%/dia Baixo risco: ↓ dose lorazepam/metadona 20%/dia	81% versus 84%; p = 0,865	↓ Fase inicial do desmame (p = 0,026) ↓ Dose cumulativa de solução de morfina (p = 0,016)
Gaillard-Le Roux et al. ⁽²⁾	Avaliação dos pacientes com escala Comfort-B a cada 3 horas ou SN, a fim de manter níveis de sedação entre 11 - 17 e 7 - 11	Comfort-B SOS	Midazolam; Sulfentanil Morfina Clonidina Cetamina	Comfort-B entre: (11 - 17) (< 8) ↓ Sulfentanil 0,1µg/kg/hora ↓ Morfina 0,15mg/kg/dia Comfort-B entre: (11 - 17) (8 - 11) 1-3 bólus/3 horas Comfort-B entre: (> 17) (> 11) ↑ Sulfentanil 0,1µg/kg/hora ↑ Morfina 0,15mg/kg/dia	Sem diferença	↓ Midazolam (1 [0,56 - 1,8] versus 1,2 [0,85 - 2,4]; p = 0,02) Nenhuma diferença foi mostrada quanto aos opioides
Sanchez-Pinto et al. ⁽²⁴⁾	Protocolo de estratificação de risco de SA com base no tempo de exposição aos opioides e/ou benzodiazepínicos. Risco baixo (< 5 dias), risco moderado (≥ 5 - 7 dias), risco alto (> 7 a 30 dias) e risco muito alto (> 30 dias).	WAT-1	Morfina Sulfentanil Midazolam Dexmedetomidina Clonidina	Risco moderado: - Benzodiazepínicos → lorazepam (máximo 4mg) - Opioides → hidromorfona IV intermitente (0,01 a 0,06mg/kg - máximo 2mg) cada 4 horas Alto e muito alto risco: - Metadona oral (0,05 a 0,15mg/kg - máximo 10mg) a cada 8 horas	Sem diferença (2,6% pós versus 4% pré; p = 0,29)	↓ Infusão dos opioides (17 versus 22,5 dias; p = 0,01) ↓ Desmame dos opioides (12 versus 18 dias; p = 0,01)
Sanavia et al. ⁽²⁸⁾	Protocolo de rotação de medicamentos. Alternando opioides e benzodiazepínicos com sedativos não benzodiazepínicos.	Comfort SOS	Fentanil Cetamina Remifentanil Midazolam Dexmedetomidina Clonidina Propofol Morfina	- Primeira rotação (0 - 4 dias): fentanil + midazolam convertido em clonidina - Segunda rotação (5 - 8 dias): cetamina e propofol convertido em metamizole - Terceira rotação (9 - 12 dias): remifentanil e midazolam convertido em clonidina - Quarta rotação (13 - 16 dias): Dexmedetomidina convertido em morfina	34,3% versus 84,6%; p < 0,001	↓ Tempo de permanência na UTI pediátrica (mediana 16 versus 25 dias; p = 0,003) ↓ Infusão de opioides (mediana 5 versus 7 dias para fentanil; p = 0,004), benzodiazepinas (mediana 5 versus 9 dias; p = 0,001) e propofol (mediana 4 versus 8 dias; p = 0,001) na coorte de crianças em que o protocolo foi seguido corretamente

SA - síndrome de abstinência; WAT-1 - Withdrawal Assessment Tool; IV - intravenosa; SBS - State Behavioral Scale; Comfort-B - Comfort-Behavior; SN - se necessário; SOS - Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale.

Tabela 4 - Características dos estudos utilizando medicamentos para manejo e prevenção da síndrome de abstinência

Identificação	Infusões	Estratégias	Desmame	Bólus	SA	Resultados
Bowens et al. ⁽¹⁹⁾	Infusão de fentanil > 5 dias; (dosagens não estabelecidas/NR - se pacientes receberam outros esquemas terapêuticos)	Os pacientes foram monitorados pela escala MNWS e avaliados a cada 6 horas ou SN (escores > 8 - indicativo de SA) Os pacientes eram avaliados 12 horas após a primeira dose de metadona	Metadona em doses baixas: 0,1mg/kg/dose (baseada no peso) Metadona em doses altas: 0,1mg/kg/dose versus taxa de infusão de fentanil mais recente Metadona administrada a cada 6 horas nas primeiras 24 horas e em 12 horas nas seguintes 24 horas	NR	NR	Pacientes que não conseguiram completar a redução gradual da metadona ↑ Tempo de infusão de fentanil [0,58 (0,3 - 1,1) versus 0,83 (0,4 - 2,5) p = 0,17] ↑ Tempo de internação hospitalar [12 (9 - 18) versus 22 (16 - 35,3) p = 0,01]
Garisto et al. ⁽²⁰⁾	CONTROL midazolam 0,1mg/kg/hora, morfina 20mcg/kg/hora e bólus de paracetamol 7,5 - 15mg/kg a cada 6 horas D-CASE dexmedetomidina 0,5mcg/kg/hora, morfina 10mcg/kg/hora e paracetamol 7,5 - 15mg/kg a cada 6 horas	↓ 25% sedoanalgesia se Comfort (12/2 horas) entre (8 - 16) ↑ 25% sedoanalgesia se Comfort entre (27 - 40) FLACC (pacientes com respiração espontânea) SOS (≥ 72 horas sedoanalgesia) - avaliação por 24 horas a cada 8 horas	CONTROL: morfina, dose de 10mcg/kg/hora D-CASE: morfina 5mcg/kg/hora e dexmedetomidina 0,5mcg/kg/hora A morfina em ambos os grupos foi interrompida quando ↓ dexmedetomidina em 25% a cada 2 horas e suspensa após 8 horas	A critério médico	CONTROL versus D-CASE SOS 6 (IOR 3 - 8) versus 3 (IOR 3 - 5) - 8 horas SOS 5 (IOR 4 - 7) versus 3 (IOR 2 - 4) - 16 e 24 horas	Tempo de VM de 33,5 (16,7 - 75) versus 41,5 (23,7 - 71,2) ↓ Escores SOS Sem alteração das escalas Comfort e FLACC
Hünsele et al. ⁽²¹⁾	Fentanil Midazolam (dose máxima) Midazolam (dose máxima)	Hartwing a cada 6 horas (tendo escores-alvo de 9 - 13) Comfort Finnegan	↓ 10 - 20% da infusão de fentanil e midazolam a cada 6 horas A clonidina era iniciada 96 horas após o início do estudo, com dose de 1,4µg/kg/hora e reduzida sua dose pela metade após 48 horas da interrupção da infusão do midazolam e fentanil	Fentanil: 0,5 - 5,0µg/kg Midazolam: 25 - 100µg/kg Tioptental: 2 - 7 mg/kg	Placebo versus clonidina Finnegan: 6,5 (± 2,7) versus 7,4 (± 2,6) (p = 0,020)	↓ Doses de fentanil e midazolam. Pacientes que fizeram uso de clonidina 1µg/kg/hora; ↓ sinais e sintomas de abstinência (p < 0,001)
Geven et al. ⁽²²⁾	Midazolam Midazolam (dose máxima) Morfina 30µg/kg/hora (dose máxima) Dexmedetomidina 1,5µg/kg/hora (dose máxima)	Utilização da escala Comfort - 3 vezes ao dia SOS - 3 vezes ao dia (≥ 72 horas sedoanalgesia) Se Comfort > 17 iniciava-se dexmedetomidina 1,5µg/kg/hora (dose máxima)	↓ Midazolam 0,05 mg/kg/hora a cada 8 horas ↓ Morfina 5µg/kg/h a cada 8 horas ↓ Dexmedetomidina 0,2µg/kg/hora a cada 8 horas	NR	Uso versus não uso de dexmedetomidina SOS 2 (IOR 1 - 3) versus 3 (IOR 1 - 4); p = 0,51	Dexmedetomidina não teve efeito preventivo sobre o desenvolvimento da SA (p = 0,19)
Sperotto et al. ⁽²³⁾	Doses não definidas (NR - se pacientes receberam outros esquemas terapêuticos)	Avaliação dos pacientes com as escalas Comfort-B, WAT-1 ≥ 3 e CADS ≥ 9 imediatamente antes do início da dexmedetomidina e 24 horas após a infusão de dexmedetomidina	NR	NR	↓ SA (de 31/163 [19%] a 3/163 [2%]; p < 0,001) após 24 horas de infusão da dexmedetomidina	↓ Comfort-B ↓ WAT-1 ↓ CADS ↓ Dosagens/kg/hora de benzodiazepínicos, opioides, propofol e cetamina
van der Vossen et al. ⁽²⁴⁾	Uso de fentanil (dosagens não estabelecidas)	SOS, Comfort-B e NISS aplicada 48 horas antes da substituição até 48 horas após a substituição (SA se SOS ≥ 4) Comfort-B (≥ 23 ou 11 - 22 com NISS de 1 = subseção) Comfort-B de 11 - 22 com NISS de 2 = sedação adequada)	↓ 10% da infusão inicial de midazolam se paciente infundiu de 6 a 9 dias a cada 24 horas ≥ 10 dias redução a cada 48 horas Lorazepam oral é calculada dividindo-se a dose diária de midazolam por 12, administrado a cada 4 horas Resgate de midazolam (0,1mg/kg) se SOS ≥ 4	NR	Antes versus depois do uso de lorazepam oral Escores SOS (0 - 9) versus (0 - 5)	↓ Sinais e sintomas da SA ↑ Sedação excessiva (↑ escores de NISS e Comfort-B) ↓ Doses de resgate de midazolam e outros sedativos
Berrens et al. ⁽²⁵⁾	Infusão de dexmedetomidina por ≥ 5 dias (NR - se pacientes receberam outros esquemas terapêuticos)	Um paciente foi considerado agitado se os termos agitação, agitado ou irritável apareceram registrados em prontuário Avaliado por meio dos sintomas sem escala padronizada	Desmame utilizando clonidina: 1 - 2 dias antes da interrupção da infusão de dexmedetomidina - dose de 5 a 10mcg/kg/dia Desmame lento da dexmedetomidina: desmamada em 0,2µg/kg a cada 6 a 12 horas	NR	NR	Sem diferença dos sinais e sintomas da SA entre os grupos A clonidina não afetou a duração do desmame de dexmedetomidina ou tempo de internação na UTI pediátrica

SA - síndrome de abstinência; NR - não relatado; MNWS - Modified Narcotic Withdrawal Scale; SN - se necessário; FLACC - Face, Legs, Activity, Cry, Consolability; SOS - Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale; IOR - intervalo interquartil; VM - ventilação mecânica; WAT-1 - Withdrawal Assessment Tool; CADS - Comfort-Behavior; NISS - Nurse Interpretation Sedation Scale; UTI - unidade de terapia intensiva.

As drogas mais utilizadas para sedação e analgesia foram fentanil, midazolam e morfina. Entre os estudos, houve desproporções; o midazolam variou entre 0,05mg/kg/hora e 0,3mg/kg/hora, e a morfina entre 10mcg/kg/hora e 30mcg/kg/hora. Alguns estudos consideravam o tempo de infusão (mínimo de 5 ou mais dias de exposição aos benzodiazepínicos e opioides) como critério de inclusão.

A escala mais utilizada nessa categoria para a avaliação da síndrome de abstinência foi a SOS, estando presente em três dos sete estudos.^(20,25,27) Para avaliar a sedação, a escala Comfort foi a mais utilizada (também em três dos estudos)^(20,21,25) e, em seguida, a *Comfort-Behavior* (Comfort-B), avaliada em dois estudos.^(26,27) Também se observou que um dos artigos⁽²⁸⁾ não utilizou escala validada para observação de sinais e sintomas de abstinência, realizando avaliação empírica.

O desmame variou muito consoante o protocolo instituído pelo estudo, entretanto, o medicamento mais utilizado foi a dexmedetomidina.

Os bólus administrados durante a terapia com opioides e benzodiazepínicos foram relatados em um dos estudos somente,⁽²⁰⁾ tornando os outros com maior risco de viés em função da não quantificação das drogas utilizadas.

A síndrome de abstinência também não apresentou significativa redução de sua incidência nos estudos utilizando medicamentos para desmame; apenas dois deles apresentaram redução dos escores da SOS.^(20,27)

Nos resultados, houve redução especialmente de drogas como midazolam e fentanil.^(21,26)

Para a avaliação de risco, ECRs foram avaliados usando a ferramenta *Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials* (RoBs 2.0). Os três estudos classificados como ECNR utilizaram a Robins-I. Os demais, coortes observacionais avaliados por meio da lista de verificação de avaliação crítica do JBI.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

Os estudos incluídos apresentavam, em geral, alto risco de viés. Os ECRs tiveram alto risco de viés, em se tratando de alocação e aleatoriedade, não sendo descrito, nos estudos, como ocorreu esse processo. Dois dos quatro estudos não apresentaram cegamento.

Os ECNRs apresentaram, essencialmente, viés de seleção, viés confundidor e de desvio das intervenções (Tabela 5). Os estudos de coorte observacionais apresentaram risco de viés nos itens de medida e exposição iguais, livres de desfecho no início da pesquisa e devido às perdas (Tabela 6).

Tabela 5 - Classificação de risco e viés dos estudos de ensaios clínicos randomizados e não randomizados

Autor	Metodologia	Sequência aleatória	Sigilo de alocação	Cegamento dos participantes	Cegamento dos avaliadores dos desfechos	Desfechos incompletos	Relato seletivo	Outros vieses
Ferramenta RoB 2.0 - ECR								
Bowens et al. ⁽¹⁹⁾								
Garisto et al. ⁽²⁰⁾								
Hünseler et al. ⁽²¹⁾								
Tiacharoen et al. ⁽²²⁾								
Ferramenta Robins – ECNR								
		Viés por confundimento	Viés de seleção	Viés na classificação das intervenções	Viés por desvio das intervenções	Viés por dados faltantes	Viés na medida dos desfechos	Viés na seleção dos resultados
Amirnovin et al. ⁽⁶⁾	Prospectivo pré e pós-intervenção							
Gaillard-Le Roux et al. ⁽²³⁾	Prospectivo, antes e depois							
Sanchez-Pinto et al. ⁽²⁴⁾	Prospectivo pré e pós-intervenção							

■ Risco baixo
 ■ Risco moderado
 ■ Risco alto
 Desconhecido

RoB 2.0 - *Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials*; ECR - ensaio clínico randomizado; ECNR - ensaios clínicos não randomizados.

Tabela 6 - Classificação de risco e viés dos estudos de coorte observacionais

Autor	Metodologia	Semelhança entre grupos	Medida de exposição igual entre os grupos	Medida de exposição válida	Identificação dos fatores de confusão	Estratégias para lidar com fatores de confusão	Pacientes livres de desfecho no início da pesquisa	Medida de resultados válidos	Tempo de seguimento suficiente	Seguimento completo/ registro das perdas	Adotadas estratégias para acompanhamentos incompletos	Análise estatística adequada
Geven et al. ⁽²⁵⁾	Retrospectivo observacional	N	N	S	S	S	N	S	S	N	N	S
Sperotto et al. ⁽²⁶⁾	Prospectivo observacional	S	N	S	NA	NA	N	S	N	NA	NA	S
van der Vossen et al. ⁽²⁷⁾	Retrospectivo observacional	S	N	NA	NA	NA	N	N	S	N	N	S
Sanavia et al. ⁽²⁸⁾	Prospectivo observacional	S	N	S	N	N	N	S	S	N	N	S
Berrens et al. ⁽²⁹⁾	Retrospectivo observacional	S	N	S	S	NA	N	S	S	N	N	S

N - não; S - sim; NA - não aplicável.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática incluiu 12 estudos que determinaram protocolos e a utilização de medicamentos para manejo e prevenção da síndrome de abstinência. Devido à alta heterogeneidade na avaliação dos resultados e à diversidade dos desenhos dos estudos, os resultados foram apresentados qualitativamente, achado semelhante ao de outras revisões sistemáticas que trataram dessa temática.^(4,7)

Apesar de as drogas mais utilizadas para sedação e analgesia entre os estudos serem o fentanil, o midazolam e a morfina, observaram-se grandes desproporções diante das dosagens administradas. A dosagem de midazolam variou entre 0,05mg/kg/hora e 0,3mg/kg/hora. Referente à morfina, também houve diferença entre as doses, variando entre 10mcg/kg/hora e 30mcg/kg/hora, três vezes mais. Além disso, o tempo de infusão não foi notabilizado em alguns estudos, fator importante para determinar o tempo de exposição às drogas.

Afora os medicamentos infundidos, há a complexidade diante da interpretação dos resultados de intervenções com foco na conversão de medicamentos para o desmame, pois, em cinco estudos, houve grande variação quanto ao medicamento utilizado (clonidina *versus* placebo, metadona, dexmedetomidina, lorazepam), a via de administração do medicamento (enteral ou parenteral), o tempo e os critérios de administração. Uma revisão sistemática das práticas de desmame com metadona entre pacientes pediátricos de cuidados intensivos foi conduzida recentemente, demonstrando ampla heterogeneidade nas práticas, com dosagens alternando de 0,15 a 1,8 mg/kg/dia, intervalo de dosagem variando de 6 a 12 horas.⁽³⁰⁾

Os sete estudos que avaliaram os pacientes por meio do uso de protocolos de redução gradual dos sedativos e analgésicos não apresentaram grandes diferenças estatísticas a respeito da redução das drogas. Observou-se uma única redução nos escores da avaliação da síndrome de abstinência, revelando que o uso de protocolos institucionais pode demonstrar bons resultados em termos de segurança do paciente e otimização de recursos.^(31,32) Embora se saiba que o emprego de protocolos pode facilitar o manejo desses pacientes, seu uso de forma enrijecida pode favorecer maior tempo de VM, maior permanência na UTI pediátrica e maior número de reintubações. Portanto, são importantes uma visão integral das condições clínicas do paciente e o monitoramento rigoroso da dor e sedação. Outrossim, o protocolo deve estabelecer claramente as dosagens; o aumento e redução da sedoanalgesia; as indicações para doses em bólus adicionais e a forma de desmame da sedação.^(32,33)

Segundo os achados desta pesquisa, protocolos e medicamentos para manejo e prevenção da síndrome de abstinência não repercutiram significativamente em sua incidência, sendo constatado que somente três estudos apresentaram diferença estatística significativa.^(25,26,29) Esse fato poderia ser atribuído ao uso de instrumentos inadequados para a população do estudo, além de eles não se encontrarem validados e nem traduzidos para o idioma em questão.

Não basta que os instrumentos para avaliação em saúde sejam traduzidos para línguas diferentes; eles necessitam de uma adaptação cultural e requerem uma metodologia específica para que essa escala ou medida seja válida em um país diferente daquele no qual ela foi validada, devendo ser adaptada culturalmente, visando manter sua validade de conteúdo nessa nova língua e nova população.^(34,35)

Todavia, observou-se que, entre os estudos que avaliaram níveis de sedação, quatro deles utilizaram a Comfort.^(19,20,24,29) Contudo, já existe, na literatura atual, a Comfort-B, escala apropriada à avaliação de sedação em crianças, apresentando importantes diferenças, dado que a primeira utiliza variáveis fisiológicas - frequência cardíaca e pressão arterial, com a intenção de avaliar o nível de desconforto mais objetivamente; por sua vez, a Comfort-Behavior refere-se apenas a variáveis comportamentais, utilizando, ainda, um item referente ao choro, para melhor avaliar crianças fora de ventilação mecânica.^(22,36)

Na sequência da análise, percebeu-se grande disparidade entre os protocolos e/ou avaliação dos pacientes na utilização de escalas. A SOS foi empregada adequadamente apenas em um dos estudos avaliados,⁽¹⁹⁾ realizando sua aplicação a cada oito horas ou se necessário, utilizando escores de referência maiores ou iguais a 4 para o diagnóstico de síndrome de abstinência, recomendações realizadas pelo autor da escala.⁽³⁷⁾

A diferença entre as incidências da síndrome de abstinência pode estar associada à utilização de protocolos diferentes, dosagens dos medicamentos, métodos de avaliação e uso de politerapias para sedação e analgesia, fatores que dificultam uma incidência precisa da síndrome de abstinência, tornando-se, assim, uma variável confundidora e causadora de viés.

É imprescindível, na maioria das vezes, a utilização de sedoanalgesia no tratamento em crianças criticamente doentes, haja vista que os sedativos não apresentam propriedades analgésicas, inviabilizando seu uso isolado, posto que não realiza o controle da dor, necessitando de drogas de diferentes classes, dificultando o diagnóstico e o tratamento da síndrome de abstinência, uma vez que, para cada medicamento, existe uma conduta e um tratamento a ser executado.⁽³⁸⁾

Além disso, os instrumentos utilizados para avaliação da síndrome de abstinência, apesar de contemplarem diferentes sinais e sintomas de abstinência, nenhum deles pode discernir entre a síndrome de abstinência causada por opioides ou benzodiazepínicos,^(39,40) embora um autor⁽⁴⁰⁾ sugira que a WAT-1 é mais eficaz na detecção de sintomas de abstinência de opioides do que na detecção de sintomas de abstinência de benzodiazepínicos. Isso pode ser porque, ao contrário da SOS, essa escala não contempla as manifestações específicas de abstinência desses sedativos, como alucinações, caretas e movimentos desorganizados consideráveis.

Um dos estudos utilizou o lorazepam endovenoso para o manejo da síndrome de abstinência, medicamento esse que não se encontra disponível em apresentação parenteral no Brasil. Isso evidencia, novamente, a heterogeneidade das drogas empregadas, não somente no desmame, mas, também, diante do manejo da dor e da sedação dos pacientes pediátricos.

Em relação ao uso de drogas para prevenção e manejo da síndrome de abstinência, verificou-se que existem diversos protocolos e medicamentos sendo estudados, porém, nenhum deles com significativo impacto diante da redução da incidência da síndrome de abstinência. A despeito de alguns estudos tratarem da avaliação, por exemplo, de opioides isoladamente, esse fato não é possível, pois a maior parte dos pacientes pediátricos recebe infusões concomitantes de sedativos e analgésicos.

Embora existam estudos que instruem o uso de medicamentos, protocolos e métodos de desmame para a prevenção e redução dos sinais e sintomas de abstinência, ainda não há um padrão-ouro preestabelecido, carecendo ser estudadas a eficácia e a segurança dos métodos e drogas empregados.

Vários aspectos aumentam a validade interna de nossa revisão sistemática. Primeiramente, em razão do uso de uma estratégia de busca embasada em um método reconhecido (PRISMA). A pesquisa foi executada utilizando as principais bases de dados no campo das ciências médicas e da saúde disponíveis atualmente. Mesmo com grande heterogeneidade, os estudos foram classificados não obstante sua qualidade metodológica, utilizando ferramentas recomendadas, aumentando ainda mais a confiabilidade do presente estudo. Acredita-se que, por ser a síndrome de abstinência um tema atual, que vem recebendo maior visibilidade na última década, a inclusão de estudos observacionais é razoável; igualmente, leva-se em consideração que os estudos retrospectivos foram incluídos apenas com amostra maior ou igual a 50 participantes.

Esta revisão tem várias limitações: devido ao pequeno número de estudos e à diversidade de variáveis (regime de sedoanalgesia, avaliação de síndrome de abstinência, uso concomitante de outras drogas, pacientes com diferentes patologias e intervenções), é difícil estratificar qual o método ou estratégia mais adequado para avaliar a síndrome de abstinência. Outras limitações óbvias são a qualidade moderada dos dados e a escassa evidência dos artigos analisados, visto que incluem estudos observacionais prospectivos e retrospectivos, além de os ECNRs e os ECRs apresentarem significativo risco de viés. Isso pode se dar em virtude da dificuldade de realizar estudos clínicos na população pediátrica e da escassez de literatura sobre o tema de pesquisa. Dessa maneira, não foi possível realizar metanálise, por causa da grande heterogeneidade nos métodos e protocolos utilizados entre os estudos. Por isso, há necessidade de que mais estudos sejam conduzidos com maior rigor metodológico, incluindo protocolos padronizados, com critérios de desmame estabelecidos, utilização de um regime terapêutico homogêneo na população e emprego de instrumentos validados e adequados para a faixa etária, seguindo as orientações de aplicação conforme sugerido pelos autores.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática encontrou grande heterogeneidade entre os estudos, sobretudo em se tratando de variáveis como regime de sedoanalgesia utilizado, método de desmame e avaliação da síndrome de abstinência.

Apesar disso, dois estudos apresentaram diferença estatística significativa na redução da síndrome de abstinência com a utilização de protocolos, observando-se que esse método pode ser efetivo para o desmame de sedoanalgesia.

Também se observa que a *Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale* foi a mais usada entre os 11 estudos, sendo esse um instrumento fácil de ser aplicado e que pode identificar mais precocemente os sinais e sintomas da síndrome de abstinência, buscando-se intervenções adequadas para cada paciente e regime terapêutico utilizado.

A escala Comfort também foi um dos instrumentos mais citados para avaliação dos níveis de sedação, porém, para a população pediátrica, recomenda-se a *Comfort-Behavior*, a qual possibilita a avaliação da necessidade de aumentar ou diminuir a sedação, visando à segurança do paciente e à redução dos efeitos da síndrome de abstinência.

Embora se saiba da existência de protocolos, medicamentos ou métodos de desmame para a prevenção e a redução da síndrome de abstinência, ainda não há um padrão-ouro preestabelecido, carecendo serem estudadas a eficácia e a segurança dos métodos e drogas empregadas.

A qualidade moderada dos dados e a escassa evidência dos artigos analisados podem representar limitações, por terem sido incluídos estudos observacionais, o que pode ser consequência da escassez de literatura sobre o tema de pesquisa. No entanto, todas as referências foram submetidas a uma avaliação de sua qualidade metodológica, para identificar suas limitações e vieses.

São necessárias novas pesquisas para fornecer evidências mais robustas acerca das alternativas mais indicadas para o tratamento e prevenção dos sinais e sintomas de abstinência em crianças criticamente doentes.

REFERÊNCIAS

- Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, Carcillo J, Newth CJ, Prophan P, Dean JM, Nicholson C; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1208-25.
- Cuesta Miguel MJ, Espinosa Briones AB, Gómez Prats S. Enfermería neonatal: cuidados centrados en la familia. *Enfermería Integral*. 2012;98:36-40.
- Nickels L, Best W, Howard D. Optimising the ingredients for evaluation of the effects of intervention. *Aphasiology*. 2015;29(5):619-43.
- Sneyers B, Duceppe MA, Frenette AJ, Burry LD, Rico P, Lavoie A, et al. Strategies for the prevention and treatment of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically ill neonates, children and adults: a systematic review of clinical studies. *Drugs*. 2020;80(12):1211-33.
- Best KM, Wypij D, Asaro LA, Curley MA. Randomized evaluation of sedation titration for respiratory failure study I. Patient, process, and system predictors of iatrogenic withdrawal syndrome in critically ill children. *Crit Care Med*. 2017; 45(1): e7-e15.
- Amigoni A, Mondardini MC, Vittadello I, Zaglia F, Rossetti E, Vitale F, et al. Withdrawal assessment tool-1 monitoring in PICU: a multicenter study on iatrogenic withdrawal syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(2):e86-91.
- Ávila-Alzate JA, Gómez-Salgado J, Romero-Martín M, Martínez-Isasi S, Navarro-Abal Y, Fernández-García D. Assessment and treatment of the withdrawal syndrome in paediatric intensive care units: systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(5):e18502.
- Amirnovin R, Sanchez-Pinto LN, Okuhara C, Lieu P, Koh JY, Rodgers JW, et al. Implementation of a risk-stratified opioid and benzodiazepine weaning protocol in a pediatric cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(11):1024-32.
- Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):972-86.
- Araújo MM, Gomes JL, Rodrigues RN, Cruz LK. Perfil do uso de sedoanalgesia em crianças sob ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. *Resid Pediatr*. 2019;9(3):246-51.
- Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):131-5.
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJ, Pandharipande PP, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-73.
- Kram B, Weigel KM, Kuhrt M, Gilstrap DL. Discharge prescribing of enteral opioids after initiation as a weaning strategy from continuous opioid infusions in the intensive care unit. *J Opioid Manag*. 2018;14(1):35-42.
- Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(11):747-53.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.2, 2021. Cochrane, 2021. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.2>
- Higgins JP, Sterne JA, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10 (Suppl 1):29-31.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- Bowens CD, Thompson JA, Thompson MT, Breitka RL, Thompson DG, Sheeran PW. A trial of methadone tapering schedules in pediatric intensive care unit patients exposed to prolonged sedative infusions. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(5):504-11.
- Garisto C, Ricci Z, Tofani L, Benegni S, Pezzella C, Cogo P. Use of low-dose dexmedetomidine in combination with opioids and midazolam in pediatric cardiac surgical patients: randomized controlled trial. *Minerva Anestesiol*. 2018;84(9):1053-62.
- Hünslers C, Balling G, Röhlig C, Blickheuser R, Trieschmann U, Lieser U, et al. Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):511-22.
- Tiacharoen D, Lertbunriani R, Veawpanich J, Suppalarkbunlue N, Anantasit N. Protocolized sedative weaning vs usual care in pediatric critically ill patients: a pilot randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(6):451-8.
- Gaillard-Le Roux B, Liet JM, Bourgoin P, Legrand A, Roze JC, Joram N. Implementation of a nurse-driven sedation protocol in a PICU decreases daily doses of midazolam. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(1): e9-17.

24. Sanchez-Pinto LN, Nelson LP, Lieu P, Koh JY, Rodgers JW, Larson KA, et al. Implementation of a risk-stratified opioid weaning protocol in a pediatric intensive care unit. *J Crit Care*. 2018;43:214-9.
25. Geven BM, Maaskant JM, Ward CS, van Woensel JB. Dexmedetomidine and iatrogenic withdrawal syndrome in critically ill children. *Crit Care Nurse*. 2021;41(1):e17-23.
26. Sperotto F, Mondardini MC, Dell'Oste C, Vitale F, Ferrario S, Lapi M, Ferrero F, Dusio MP, Rossetti E, Daverio M, Amigoni A; Pediatric Neurological Protection and Drugs (PeNPAD) Study Group of the Italian Society of Neonatal and Pediatric Anesthesia and Intensive Care (SARNePI). Efficacy and safety of dexmedetomidine for prolonged sedation in the PICU: a prospective multicenter study (PROSDEX). *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(7):625-36.
27. van der Vossen AC, van Nuland M, Ista EG, Wildt SN, Hanff LM. Oral lorazepam can be substituted for intravenous midazolam when weaning paediatric intensive care patients off sedation. *Acta Paediatr*. 2018;107(9):1594-600.
28. Sanavia E, Mencia S, Lafever SN, Solana MJ, Garcia M, López-Herce J. Sedative and analgesic drug rotation protocol in critically ill children with prolonged sedation: evaluation of implementation and efficacy to reduce withdrawal syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(12):1111-7.
29. Berrens ZJ, Sauro AL, Tillman EM. Prevention of withdrawal in pediatric patients receiving long-term dexmedetomidine infusions. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(1):81-6.
30. Dervan LA, Yaghmai B, Watson RS, Wolf FM. The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(3):228-39.
31. Keogh SJ, Long DA, Horn DV. Practice guidelines for sedation analgesia management of critically ill children: a pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU. *BMJ Open*. 2015;5(3):e006428.
32. Neunhoeffer F, Seitz G, Schmidt A, Renk H, Kumpf M, Fideler F, et al. Analgesia and sedation protocol for mechanically ventilated postsurgical children reduces benzodiazepines and withdrawal symptoms - but not in all patients. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(3):255-62.
33. Bartolomé SM, Cid JL, Freddi N. Sedação e analgesia em crianças: uma abordagem prática para as situações mais frequentes. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 Supl):S71-82.
34. Beaton D, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Recommendations for the cross-cultural adaptation of health status measures. Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons and Institute for Work & Health; 2002.
35. DiStefano C, Hess B. Using confirmatory factor analysis for construct validation: an empirical review. *J Psychoeduc Assess*. 2005;23(3):225-41.
36. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the Comfort "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):58-63.
37. Ista E, van Dijk M, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1075-81.
38. McCoy S, Lyttle MD, Hartshorn S, Larkin P, Brenner M, O'Sullivan R; PERUKI. A qualitative study of the barriers to procedural sedation practices in paediatric emergency medicine in the UK and Ireland. *Emerg Med J*. 2016;33(8):527-32.
39. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med*. 2007;33(8):1396-406.
40. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(6):573-80.