

Place des protocoles de sédation en réanimation pédiatrique*

Role of sedation protocols in pediatric intensive care units

N. Joram · B. Gaillard Le Roux · F. Barrière · J.-M. Liet

Reçu le 29 août 2013 ; accepté le 6 novembre 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Les médicaments sédatifs, utilisés au quotidien dans les services de réanimation adultes et pédiatriques, peuvent être source de nombreuses complications, en particulier si le niveau de sédation est inadéquat. Leur utilisation la plus adaptée possible à chaque patient apparaît donc indispensable et les protocoles de sédation sont un outil intéressant. Les plus étudiés sont les protocoles d'interruption quotidienne de la sédation et les protocoles d'adaptation de dose par les infirmières au lit du patient en fonction d'échelles précises. Les études en médecine adulte sont nombreuses et ont démontré leur intérêt en termes de réduction des complications. La littérature pédiatrique, même si elle est prometteuse, est encore insuffisante pour déterminer leur place en pratique clinique.

Mots clés Sédation · Protocole · Pédiatrie

Abstract Sedative treatments, routinely used in adult and pediatric critical care units, may have side-effects, particularly in case of inadequate sedation level. The most appropriate sedation to each patient appears essential, and sedation protocol may be a useful tool. The most frequently studied are daily interrupted and nurse-implemented sedation protocols. Although some adult studies have demonstrated their interest for the reduction of sedation-linked morbidity, their place in pediatric clinical practice remains unclear.

Keywords Sedation · Protocol · Pediatric

N. Joram (✉)
Hôpital Mère-Enfant, service de réanimation pédiatrique,
hôpital Mère-Enfant, CHU Nantes, France
e-mail : nicolas.joram@chu-nantes.fr

B. Gaillard Le Roux · F. Barrière · J.-M. Liet
Service de réanimation pédiatrique, CHU de Nantes, France

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2014 dans la session : *Sédation en réanimation pédiatrique*.

Introduction

Les patients admis en réanimation sont exposés à l'inconfort et à la douleur en raison des pathologies qui ont motivé leur séjour et des nombreux gestes invasifs nécessaires à leur traitement. Une étude épidémiologique française a mis en évidence que chaque nouveau-né hospitalisé en réanimation subissait en moyenne 16 gestes douloureux chaque jour [1]. La ventilation mécanique est une des principales causes d'admission dans les services de réanimation pédiatriques. Le pourcentage d'enfants ventilés varie de 30 à 64 % selon les études [2]. En 2010, une étude multicentrique américaine et européenne a estimé le nombre d'enfants ventilés dans les services de réanimation à 53,7 % [3]. Dans ce contexte, l'introduction d'une sédation chez ces patients est fréquemment indispensable. La sédation, du latin *sedatio*, signifie étymologiquement apaisement [4]. Elle inclut l'analgésie et la narcose. On différencie la sédation-analgésie « de confort », dont l'objectif est de soulager en priorité la douleur, et la sédation-analgésie « thérapeutique », plus profonde, parfois associée à la curarisation, qui est un élément à part entière du traitement de certaines pathologies de réanimation comme la détresse respiratoire aiguë ou les lésions cérébrales. En réanimation, en particulier chez le patient intubé, la morbidité liée à une sédation inadéquate, insuffisante ou excessive, est clairement démontrée : augmentation de la durée de la ventilation et du risque d'infections nosocomiales, troubles hémodynamiques, échecs d'extubation ou extubations accidentelles, syndrome de sevrage et syndrome de stress post-traumatique (SSPT) [5–7]. Au cours des dernières années, les modalités de la sédation ont évolué, suite aux recommandations américaine, britannique, allemande et française, chez l'adulte et chez l'enfant [4,8–10]. L'ensemble de ces recommandations souligne l'intérêt de définir les besoins en analgésiques et en sédatifs dans une situation clinique donnée, l'importance d'une évaluation régulière de la sédation par des échelles adaptées et de dépister les effets indésirables à court et à long terme des médicaments utilisés.

L'utilisation de protocoles de sédation chez les adultes visant à ajuster au mieux la sédation aux besoins de chaque patient a permis de diminuer les complications liées à une sédation inadéquate, et en particulier de diminuer la durée de ventilation artificielle [6,11–20]. Chez l'enfant, la littérature est nettement moins abondante. Cet article a pour objet de faire un état des lieux des connaissances concernant l'utilisation des protocoles de sédation en réanimation pédiatrique et leur impact en termes de diminution des complications.

Complications de la sédation

Une sédation inadéquate peut être responsable d'une morbidité importante. Il a été démontré qu'une sédation trop profonde était corrélée à une augmentation de la durée de ventilation, elle-même corrélée à une augmentation de la durée d'hospitalisation et au risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) [5,21]. Elle augmente également significativement le risque de recours aux catécholamines en raison de ses effets vasoplégiant et inotrope négatif [22,23]. Par ailleurs, une sédation inadéquate expose au risque d'extubation accidentelle et d'échec d'extubation, ce qui augmente significativement la mortalité en réanimation, la durée de ventilation mécanique et du séjour en réanimation [24–26].

L'incidence du syndrome de sevrage à l'arrêt des médicaments sédatifs et analgésiques, en particulier les opioïdes et les benzodiazépines, est évaluée entre 17 et 30 % chez les enfants en réanimation [24,27,28]. La sédation profonde et prolongée en est un facteur de risque démontré [29]. Dans une étude rétrospective menée chez 40 adultes ventilés, une dose cumulée de midazolam supérieure à 60 mg/kg était significativement associée à la survenue d'un syndrome de sevrage [24]. Parmi les opiacés, le fentanyl est reconnu comme le plus pourvoyeur de cette complication. Ainsi, une dose cumulée supérieure à 1,5 mg/kg ou une durée d'utilisation supérieure à cinq jours sont associées à 50 % de risque d'apparition d'un syndrome de sevrage [30]. L'évaluation du syndrome de sevrage est difficile, car il existe peu d'échelles validées pour le coter. Certains services utilisent le score de Finnegan, validé initialement chez le nouveau-né de mère toxicomane. Des échelles pédiatriques comme celle élaborée par l'équipe de l'hôpital de Sophia à Rotterdam sont en cours de validation [31]. Diminuer ce syndrome de sevrage par une meilleure adaptation de la sédation est un objectif important en pédiatrie.

Le SSPT est un trouble anxieux potentiellement prolongé pouvant faire suite à un traumatisme psychologique important. Dans le contexte de réanimation, les phénomènes traumatiques et douloureux liés à la pathologie et aux soins prodigués sont donc des facteurs de risque de développer un SSPT. Chez l'enfant hospitalisé en réanimation, la préva-

lence du SSPT évolue entre 10 et 28 % selon les études [32–34]. Le rôle de la sédation dans l'incidence du SSPT mérite d'être approfondi. Dans l'étude adulte de Samuelson et al., l'absence de souvenir lié à la réanimation ou l'existence de faux souvenirs sans souvenir concret sont associées à une sédation profonde. De plus, l'utilisation de midazolam semble favoriser l'apparition de faux souvenirs par rapport au propofol [35]. Cependant, le propofol reste contre-indiqué en sédation prolongée chez l'enfant de moins de 16 ans. En pédiatrie, une durée prolongée de la sédation est associée à l'existence de faux souvenirs en réanimation, faux souvenirs eux-mêmes associés au SSPT [32].

Les conséquences neuropsychologiques à long terme des stimulations douloureuses mais aussi de l'utilisation de médicaments sédatifs et analgésiques sont complexes en particulier chez les enfants les plus jeunes. En effet, les effets des thérapeutiques sur le développement cérébral du nouveau-né suggérés en particulier par les études animales rendent leur utilisation parfois inconfortable [36,37]. À l'inverse, les effets à long terme du manque d'antalgie sur l'hyperalgie secondaire sont également démontrés [38].

Évaluation d'une sédation et utilisation d'échelles de sédation

L'évaluation de l'analgésie, de la conscience, du confort et de l'anxiété du patient est nécessaire, et doit être réalisée plusieurs fois par équipe afin d'adapter au mieux la sédation. Les échelles spécifiques à la sédation de confort chez l'enfant vigile sont nombreuses : Evendol, Flacc, Amiel Tison, DAN, EDIN, CHEOPS, échelles d'autoévaluation (EVA), etc. Concernant la sédation thérapeutique, chez l'enfant intubé, l'échelle COMFORT, créée aux États-Unis, et ses dérivés sont les plus utilisées en pédiatrie. Sa version modifiée, la COMFORT-Behaviour (B) Scale, ne prend pas en compte les items physiologiques (pression artérielle et fréquence cardiaque) [39]. Initialement développée pour l'évaluation de la sédation en réanimation pédiatrique chez des enfants intubés, elle a ensuite été validée pour l'évaluation de la douleur [39–41], en particulier postopératoire chez des patients non intubés [42]. Cette échelle comprend six items comportementaux : degré d'éveil, calme et agitation, réponse respiratoire, mouvements, tension musculaire, tension du visage. Elle permet de classer la sédation en quatre niveaux : sédation profonde si le score est inférieur à 11, confortable entre 11 et 17, limite entre 17 et 22 et faible au-dessus de 22. Sa limite principale est d'être inutilisable en cas d'encéphalopathie sévère. Par ailleurs, comme toutes les échelles d'hétéroévaluation elle est également prise à défaut en cas de curarisation, nécessitant un recours à d'autres moyens de monitoring. La corrélation entre l'index bispectral (BIS) et les concentrations en agents sédatifs

administrés par voie inhalée ou intraveineuse a été démontrée [43,44]. En contexte de réanimation, les différentes études pédiatriques ont montré une corrélation moyenne entre le BIS et les scores des échelles de sédation dont la COMFORT-B [45,46]. Aucune étude n'a par ailleurs mis en évidence d'amélioration du pronostic des patients avec ce monitoring, et leur utilisation n'est pour l'heure pas recommandée par les sociétés savantes [4,8–10]. L'entropie spectrale comme monitoring de la sédation peropératoire a également fait l'objet d'études pédiatriques, démontrant des performances comparables au BIS [47,48]. Cependant, cette technique n'a pas été étudiée en réanimation.

Une étude coréenne, réalisée en pédiatrie sur de faibles effectifs, a montré que l'adaptation des médicaments sédatifs et analgésiques en fonction des résultats de l'échelle COMFORT permettait une diminution des doses de sédatifs et d'analgésiques, une diminution de la durée de ventilation de 12 %, de la durée d'hospitalisation de 23 % et de l'incidence du syndrome de sevrage [49]. Ces échelles sont un outil central dans la mise en place des protocoles de sédation au lit du malade.

Protocoles de sédation

Ajuster le plus précisément possible la quantité et la durée de la sédation aux besoins de l'enfant est un enjeu fondamental et l'utilisation de protocoles visant à l'optimiser paraît être un outil précieux pour diminuer ses complications.

En réanimation adulte, deux types de protocoles ont été évalués. Le premier type de protocole consiste en une interruption quotidienne de la sédation. Ainsi, Kress et al. ont rapporté une diminution de la durée de ventilation de 33 % et une diminution de la durée d'hospitalisation en réanimation de 35 % avec cette stratégie [6]. D'autres études retrouvent des résultats similaires [15,19,20]. Dans une autre étude, Kress et al. ont démontré qu'un arrêt quotidien de la sédation permettait une réduction des symptômes de SSPT [13]. Le second type de protocole vise à adapter les doses de médicaments à des objectifs précis de sédation-analgésie évalués par des échelles. Ainsi, Quenot et al. ont montré qu'un protocole d'adaptation des doses de sédation appliqué par l'équipe infirmière permet de réduire l'incidence des PAVM de 65 %, la durée de ventilation de 47,5 % et la durée d'hospitalisation en réanimation de 45 % [17]. D'autres études retrouvent des résultats similaires, avec un impact à la fois sur les plans médical et économique [11,12,14,16,18]. Enfin, une étude danoise a mis en évidence que l'absence de sédation continue (avec uniquement des bolus de morphine et des injections d'halopéridol si nécessaire) chez des patients ventilés augmentait le nombre de jours sans ventilation de 43 % et diminuait la durée d'hospitalisation en réanimation de 57 %. Toutefois, notons que dans ce service, chaque infirmière est

dédiée à un seul patient. Par ailleurs, dans cette étude, aucune évaluation du SSPT n'a été réalisée [50].

Ces données sont difficilement transposables chez l'enfant. En effet, les pathologies varient selon les âges. Les posologies des médicaments sédatifs, même rapportées au poids, sont difficilement comparables, et certains médicaments souvent utilisés en pédiatrie, comme la kétamine, ne le sont que rarement chez l'adulte. Par ailleurs, les échelles d'évaluation du niveau de sédation sont différentes. Enfin, le jeune âge de l'enfant peut être une limite à sa coopération. Cependant, les études pédiatriques sur le sujet sont peu nombreuses.

Dans une étude indienne, 102 enfants intubés étaient randomisés en deux groupes. Le premier groupe recevait une sédation continue et dans le second, la sédation était interrompue chaque jour à heure fixe et reprise en cas de réveil à la moitié de la dose précédant l'interruption. Les auteurs ont mis en évidence une diminution significative de la durée de la ventilation mécanique ($7,0 \pm 4,8$ jours vs $10,3 \pm 8,4$ jours ; $p = 0,021$) et de la durée du séjour en réanimation ($10,7$ vs $14,0$ jours ; $p = 0,048$) parmi les enfants chez qui la sédation était interrompue. Ces enfants recevaient significativement moins de midazolam et l'incidence des effets indésirables n'était pas différente entre les deux groupes [51].

Une étude de type avant–après la mise en place d'un protocole de sédation géré par l'équipe infirmière a été réalisée aux Pays-Bas. Cette étude montrait qu'après mise en place d'un protocole de sédation, les doses de médicaments sédatifs et analgésiques (morphine et midazolam) sont significativement plus importantes [52]. Les effets de l'implémentation du protocole sur la durée de ventilation, et les durées de séjour en réanimation et d'hospitalisation n'étaient pas relatés. Dans une étude rétrospective réalisée aux États-Unis, Deeter et al. ont comparé une période d'un an avant mise en place d'un protocole à une période de même durée durant laquelle les enfants étaient sédatisés selon un protocole géré par les infirmières. Les médicaments utilisés étaient de la morphine et du lorazépam. La durée de la sédation était significativement diminuée durant la seconde période (7 vs 5 jours, $p = 0,026$). Les auteurs observaient une tendance non statistiquement significative à la diminution de la durée de ventilation mécanique et de l'hospitalisation en réanimation. L'incidence des effets indésirables n'était pas décrite dans l'étude en dehors de celle des extubations accidentelles qui n'était pas différente entre les deux périodes [53]. Enfin, une étude autrichienne récente a évalué l'implémentation d'un protocole basé sur des échelles de douleurs et de sédation dans deux unités de réanimation néonatale. Chez les nouveau-nés sédatisés selon le protocole, les doses d'opiacés utilisées étaient significativement plus importantes et le niveau de satisfaction des équipes soignantes, médicales et infirmières, était environ trois fois meilleur. En revanche, aucune différence significative n'était

mise en évidence en termes de durée de ventilation ni de durée de séjour en réanimation [54].

Conclusion

La sédation est souvent nécessaire chez l'enfant en réanimation en particulier lorsqu'il est intubé. Elle est grevée d'une morbidité propre responsable d'une augmentation des durées de séjour et des coûts. Tous les outils susceptibles de l'adapter au mieux aux besoins du patient sont précieux et dans ce contexte, l'utilisation de protocoles apparaît particulièrement intéressante. L'organisation paramédicale est un enjeu majeur dans leur application pratique et donc un élément capital dans l'analyse de la littérature. En France, le ratio de deux patients par infirmière rend probablement les protocoles d'interruption quotidienne de la sédation ou la sédation uniquement par le biais de bolus difficiles à mettre en place. Les modifications modérées de posologie par l'infirmière en fonction de scores de sédation semblent plus appropriées. Pour leur réalisation, l'utilisation de l'échelle COMFORT-B semble la plus adaptée. Cependant, si les publications chez le patient adulte sont nombreuses, l'analyse de la littérature pédiatrique met en évidence la nécessité absolue d'études de qualité afin de mieux définir leur place en pratique clinique. Par ailleurs, les mesures non pharmacologiques visant à diminuer l'anxiété et l'agitation des patients telles que la diminution du volume sonore, le regroupement des soins ou l'implication des parents dans les soins sont des moyens précieux d'optimiser la sédation et l'analgésie.

Conflit d'intérêt : N. Joram, B. Gaillard-Le Roux, F. Barrière et J.-M. Liet déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al (2008) Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 300:60–70
- Farias JA, Frutos F, Esteban A, et al (2004) What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 30:918–25
- Santschi M, Juvet P, Leclerc F, et al (2010) Acute lung injury in children: Therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med* 11:681–9
- Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, et al (2008) Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies). French Society of Anesthesia and Resuscitation. French-speaking Resuscitation Society. *Ann Fr Anesth Reanim* 27:541–51
- Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al (1998) The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 114:541–8
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–7
- Freire AX, Afessa B, Cawley P, et al (2002) Characteristics associated with analgesia ordering in the intensive care unit and relationships with outcome. *Crit Care Med* 30:2468–72
- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30:119–41
- Playfor S, Jenkins I, Boyles C, et al (2006) Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 32:1125–36
- Martin J, Heymann A, Bäsell K, et al (2010) Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care — short version. *Ger Med Sci* 8:Doc02
- Devlin JW, Holbrook AM, Fuller HD (1997) The effect of ICU sedation guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost. *Ann Pharmacother* 31:689–95
- Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al (1999) Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 27:2609–15
- Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al (2003) The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1457–61
- Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H, et al (2004) Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *Qual Saf Health Care* 13:203–5
- Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, et al (2004) Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 32:1272–6
- De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, et al (2005) Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med* 33:120–7
- Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al (2007) Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 35:2031–6
- Marshall J, Finn CA, Theodore AC (2008) Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med* 36:427–33
- Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, et al (2008) A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med* 36:2092–9
- O'Connor M, Bucknall T, Manias E (2009) A critical review of daily sedation interruption in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 18:1239–49
- Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, et al (2005) Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 128:496–506
- Gommers D, Bakker J (2008) Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care* 12 (Suppl 3):S4
- Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ (2000) Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA* 283:1451–9
- Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P (1999) Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 27:196–9
- Da Silva PS, de Aguiar VE, Neto HM, de Carvalho WB (2008) Unplanned extubation in a paediatric intensive care unit: impact of a quality improvement programme. *Anaesthesia* 63:1209–16
- Baisch SD, Wheeler WB, Kurachek SC, Cornfield DN (2005) Extubation failure in pediatric intensive care incidence and outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 6:312–8
- Hughes J, Gill A, Leach HJ, et al (1994) A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 83:1194–9

28. Birchley G (2009) Opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes in the paediatric intensive care unit: a review of recent literature. *Nurs Crit Care* 14:26–37
29. Ista E, van Dijk M, Gamel C, et al (2008) Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a first evaluation. *Crit Care Med* 36:2427–32
30. Katz R, Kelly HW, Hsi A (1994) Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 22:763–7
31. Ista E, van Dijk M, de Hoog M, et al (2009) Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med* 35:1075–81
32. Colville G, Kerry S, Pierce C (2008) Children's factual and delusional memories of intensive care. *Am J Respir Crit Care Med* 177:976–82
33. Rennick JE, Rashotte J (2009) Psychological outcomes in children following pediatric intensive care unit hospitalization: a systematic review of the research. *J Child Health Care* 13:128–49
34. Bronner MB, Knoester H, Bos AP, et al (2008) Posttraumatic stress disorder (PTSD) in children after paediatric intensive care treatment compared to children who survived a major fire disaster. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2:9
35. Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B (2007) Stressful memories and psychological distress in adult mechanically ventilated intensive care patients: a 2-month follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:671–8
36. Karen T, Schlager GW, Bendix I, et al (2013) Effect of propofol in the immature rat brain on short- and long-term neurodevelopmental outcome. *PLoS One* 8:e64480
37. Bai X, Yan Y, Canfield S, et al (2013) Ketamine enhances human neural stem cell proliferation and induces neuronal apoptosis via reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. *Anesth Analg* 116:869–80
38. Stevens BJ, Yamada J, Estabrooks CA, et al (2013) Pain in hospitalized children: effect of a multidimensional knowledge translation strategy on pain process and clinical outcomes. *Pain pii: S0304-3959(13)00500-9*
39. Carnevale FA, Razack S (2002) An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 3:177–180
40. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M (2005) Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT “behaviour” scale. *Pediatr Crit Care Med* 6:58–63
41. Nolent P, Nanquette MC, Carbajal R, Renolleau S (2006) Which sedation scale should be used in the paediatric intensive care unit? A comparative prospective study. *Arch Pediatr* 13:32–7
42. Van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, et al (2000) The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 84:367–77
43. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, et al (2000) Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 90:872–7
44. Park HJ, Kim YL, Kim CS, et al (2007) Changes of bispectral index during recovery from general anesthesia with 2% propofol and remifentanyl in children. *Paediatr Anaesth* 17:353–7
45. Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD (2002) The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg* 94:506–11
46. Twite MD, Zuk J, Gralla J, Friesen RH (2005) Correlation of the Bispectral Index Monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 6:648–53
47. Davidson AJ, Huang GH, Rebmann CS, Ellery C (2005) Performance of entropy and Bispectral Index as measures of anaesthesia effect in children of different ages. *Br J Anaesth* 95:674–9
48. Klockars JG, Hiller A, Münte S, et al (2012) Spectral entropy as a measure of hypnosis and hypnotic drug effect of total intravenous anesthesia in children during slow induction and maintenance. *Anesthesiology* 116:340–51
49. Jin HS, Yum MS, Kim SL, et al (2007) The efficacy of the COMFORT scale in assessing optimal sedation in critically ill children requiring mechanical ventilation. *J Korean Med Sci* 22:693–7
50. Strom T, Martinussen T, Toft P (2010) A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 375:475–80
51. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Singhi S (2012) Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 13:131–5 [Erratum in: *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:373]
52. Ista E, de Hoog M, Tibboel D, van Dijk M (2009) Implementation of standard sedation management in paediatric intensive care: effective and feasible? *J Clin Nurs* 18:2511–20
53. Deeter KH, King MA, Ridling D, et al (2011) Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 39:683–8
54. Deindl P, Unterasinger L, Kappler G, et al (2013) Successful Implementation of a Neonatal Pain and Sedation Protocol at 2 NICUs. *Pediatrics* 132:e211–e8