

Società Italiana di Medicina di Emergenza Urgenza (SIMEU)

SEDAZIONE PROCEDURALE IN EMERGENZA URGENZA

**Policy Statement SIMEU
approvato dal Consiglio Direttivo Nazionale
della Società Italiana di Medicina d'Emergenza Urgenza
in data 23/03/2024**

La gestione efficace e sicura del dolore acuto costituisce un diritto fondamentale del paziente e un dovere imprescindibile del medico: tale diritto deve essere indistintamente garantito per il dolore acuto da lesione e da procedura. Per sedazione procedurale si intende l'insieme delle azioni che vengono messe in atto per minimizzare il dolore da procedura.

La sedazione procedurale in emergenza urgenza è componente fondamentale e indispensabile dell'attività in Medicina d'Emergenza Urgenza: essa consiste nella somministrazione di farmaci ansiolitici, sedativi, analgesici e/o dissociativi e nel monitoraggio clinico-strumentale del paziente sedato, al fine di attenuare l'ansia, il dolore e/o il movimento durante l'esecuzione di procedure diagnostiche o terapeutiche altrimenti intollerabili o disagiati per la persona, con l'obiettivo di raggiungere, mantenendo l'autonomia della ventilazione, vari gradi di diminuzione della coscienza, tali da garantire la sicurezza del paziente e la miglior qualità della procedura.

La sedazione procedurale in emergenza-urgenza prevede i livelli di sedazione definiti lieve, moderato, profondo, dissociativo ed esclude l'anestesia generale (v. tabella seguente). La Società Italiana di Medicina d'Emergenza Urgenza respinge la definizione di "sedazione conscia" o "sedazione cosciente" in quanto fuorviante e potenzialmente pericolosa.

Il team che gestisce la sedazione procedurale in emergenza urgenza deve essere pienamente consapevole del concetto di *continuum* della sedazione: ogni paziente sottoposto a sedazione può raggiungere livelli di diminuzione della coscienza più profondi rispetto a quanto previsto, indipendentemente dalla tipologia e dal dosaggio dei farmaci impiegati, fino alla condizione estrema di anestesia generale con abolizione dei riflessi, che rappresenta un evento avverso e non è mai obiettivo della sedazione. Qualunque sedazione procedurale, indipendentemente dal livello di sedazione previsto, deve essere gestita da un team di professionisti in grado di garantire il supporto alle funzioni vitali e la gestione delle vie aeree.

La letteratura internazionale è fortemente concorde nello stabilire l'estrema sicurezza della sedazione procedurale in emergenza urgenza messa in atto dal team "minimo" (medico e infermiere), quando condotta secondo criteri di corretta gestione del rischio clinico.

L'indicazione e la fattibilità in emergenza urgenza della sedazione procedurale devono essere valutate tenendo conto di una serie di variabili che attengono a:

- storia clinica e condizioni correnti del paziente
- entità della lesione acuta e livello di urgenza della procedura necessaria
- profondità della sedazione necessaria
- durata prevedibile della procedura
- disponibilità di farmaci e modalità di monitoraggio
- condizioni logistico-organizzative (spazi, personale, tempistiche, contesto ambientale).

Nel processo decisionale devono essere comprese considerazioni specifiche quali:

- il rischio anestesilogico determinato dalla classificazione internazionale ASA costituisce elemento utile ma non conclusivo, in quanto definisce la relativa sicurezza della sedazione in pazienti in classe I e II ma non contempla elementi altrettanto dirimenti tra i quali l'età del paziente
- l'età oltre i 65 anni costituisce di per sé un incremento del rischio correlato alla sedazione: in pazienti over 65 si raccomanda il dimezzamento iniziale e la titolazione di farmaci oppiacei, ansiolitici, sedativi, con l'eccezione di ketamina e dexmedetomidina che, per le proprie caratteristiche, devono essere comunque somministrate a dosaggio pieno

LIVELLI DI SEDAZIONE

<i>Definizione</i>	<i>Descrizione</i>	<i>Riflessi</i>	<i>Indicazioni</i>
LIEVE	<p>Livello di vigilanza prossimo alle condizioni basali.</p> <p>Il paziente risponde agli stimoli verbali con possibile compromissione delle funzioni cognitive e della coordinazione.</p>	Vie aeree e ventilazione spontanea efficace sono mantenute.	Procedure minime o non dolorose (suture, piccole medicazioni), esecuzione di esami strumentali.
MODERATA	<p>Depressione della coscienza durante la quale il paziente risponde finalisticamente a stimoli verbali, talora accompagnati da una lieve stimolazione tattile. È frequente l'amnesia.</p>	Vie aeree e ventilazione spontanea efficace sono sostanzialmente sempre mantenute.	Procedure lievemente dolorose (suture, medicazioni).
PROFONDA	<p>Il paziente non può essere svegliato facilmente ma, ripetutamente stimolato, risponde in maniera finalistica. Produce amnesia.</p>	<p>Può essere necessario il riposizionamento della via aerea.</p> <p>Il pattern ventilatorio può essere rallentato o irregolare, ma una ventilazione spontanea efficace è solitamente mantenuta.</p> <p>Ventilazione assistita o altri interventi sono tipicamente non richiesti.</p>	Procedure dolorose o che richiedono un rilassamento muscolare (riduzione di fratture, lussazioni, cardioversione elettrica, medicazioni di estese ustioni).
DISSOCIATIVA	<p>Stato catalettico di pseudo-trance caratterizzato da profonda analgesia ed amnesia.</p>	<p>Può essere necessario il riposizionamento delle vie aeree.</p> <p>La ventilazione spontanea efficace è essenzialmente sempre mantenuta.</p>	Procedure dolorose, condizioni di agitazione incontrollabile.
ANESTESIA GENERALE	<p>Profonda depressione della coscienza, paziente non risvegliabile.</p>	<p>Via aerea e pattern ventilatorio sono spesso insufficienti.</p> <p>I pazienti hanno spesso necessità di ventilazione assistita o altri interventi.</p>	Non è obiettivo della sedazione procedurale ma può rappresentare evento avverso nell'ambito del continuum della sedazione.

- il tempo intercorso dall'ultimo pasto deve essere considerato nella definizione del rischio correlato alla sedazione ma non costituisce elemento ostativo all'esecuzione di una sedazione procedurale: esso non modifica il rischio di vomito e aspirazione e non rappresenta una controindicazione alla sedazione procedurale per una condizione di emergenza urgenza
- in condizioni particolari, determinate dalla natura della lesione o dal particolare rischio correlato alla sedazione, può essere necessario coinvolgere nella gestione della sedazione procedurale in emergenza urgenza altri specialisti (Anestesista Rianimatore, Ortopedico, Chirurgo, ecc.).

La decisione finale sull'eseguibilità di una sedazione procedurale in emergenza urgenza deve essere fondata sul criterio del maggior vantaggio per il paziente, valutando il bilancio tra rischio direttamente correlato alla sedazione e conseguenze del perdurare nel tempo della condizione che richiede la procedura (instabilità dei parametri vitali, dolore, immobilizzazione, stress psicologico, ecc.).

I farmaci utilizzabili per la sedazione procedurale in emergenza urgenza sono molteplici e spesso impiegati in associazioni variabili: la Società Italiana di Medicina d'Emergenza Urgenza ritiene che non debbano essere applicate direttive regolatorie restrittive per l'accesso a tali farmaci nel contesto delle strutture di Medicina d'Emergenza Urgenza, che risalgono a tempi precedenti l'istituzione della disciplina autonoma di Medicina e Chirurgia d'Accettazione e Urgenza, oggi Medicina d'Emergenza Urgenza, e all'istituzione della Scuola di Specializzazione.

Le competenze correntemente spese nell'attività delle strutture di Medicina d'Emergenza Urgenza definiscono il pieno titolo del Medico d'Emergenza Urgenza nell'impiego di tutti i farmaci in oggetto: oppiacei compresi i fentanili, midazolam, ketamina, propofol, dexmedetomidina, miscela equimolare di protossido d'azoto e ossigeno.

La scelta del farmaco o dell'associazione da impiegare deve essere condotta sulla base dei già citati elementi che concorrono al processo decisionale nonché delle esigenze imposte dalle caratteristiche del singolo farmaco (si raccomanda che durante l'impiego di propofol il medico responsabile della sedazione procedurale non sia direttamente coinvolto nell'esecuzione della procedura).

Modalità e durata del monitoraggio del paziente, che costituiscono parte integrante della sedazione procedurale in emergenza urgenza, variano sulla base di elementi quali storia clinica e condizioni correnti del paziente, tipologia e dosaggio di farmaco utilizzato, natura della procedura, e sono determinate dalla decisione del medico responsabile della sedazione procedurale.

La Società Italiana di Medicina d'Emergenza Urgenza auspica e promuove l'impiego diffuso della capnografia a paziente non intubato, con particolare riferimento alla sedazione profonda e dissociativa.

La sedazione procedurale è parte del core curriculum degli specialisti in Medicina d'Emergenza Urgenza, che hanno pieno titolo al riguardo, e deve essere compresa tra le competenze di tutti i medici che operano nei servizi d'emergenza-urgenza.

I requisiti necessari alla gestione autonoma della sedazione procedurale in emergenza urgenza sono indicati di seguito:

- aver sostenuto un adeguato percorso formativo

- aver effettuato un adeguato training con sedazioni procedurali eseguite con assistenza e/o supervisione di esperti
- possedere competenze nella gestione delle vie aeree, nella ventilazione e nella rianimazione cardiopolmonare
- possedere conoscenze adeguate dei farmaci utilizzati, sapendo anticipare e gestire eventuali eventi avversi
- essere in grado di effettuare una corretta valutazione preventiva del paziente, al fine di stratificare il rischio correlato alla sedazione, nonché una scelta di tipologia e dosaggio di farmaci e di modalità di monitoraggio adeguate al paziente, alla profondità e alla durata della sedazione prevista.

La Società Italiana di Medicina d’Emergenza Urgenza auspica che una specifica formazione sul tema della sedazione procedurale in emergenza urgenza venga sviluppata nell’ambito della formazione universitaria degli infermieri, sia nell’attuale ordinamento sia nella sua possibile futura evoluzione.

La Società Italiana di Medicina d’Emergenza Urgenza raccomanda quanto segue:

- ogni Struttura di Medicina d’Emergenza Urgenza deve definire e applicare un protocollo locale per la sedazione procedurale in emergenza urgenza nel quale siano identificati ruoli e responsabilità dei professionisti coinvolti, ambienti nei quali eseguire le procedure, strumentazione minima dedicata
- i requisiti (formazione, training, esperienza) dei Medici autorizzati ad eseguire sedazione procedurale in autonomia devono essere definiti e riconosciuti dal Direttore/Responsabile della Struttura di Medicina d’Emergenza Urgenza
- ogni sedazione procedurale deve essere adeguatamente documentata in cartella clinica: indicazioni, stratificazione del rischio correlato alla sedazione e rapporto rischio-beneficio, scelta del farmaco e delle modalità di monitoraggio, eventuali eventi avversi e loro gestione
- il consenso informato del paziente è richiesto e l’esito archiviato ai sensi della l. 219/2017
- ogni sedazione procedurale deve essere gestita in ambiente idoneo, attrezzato per la gestione di emergenze, da un team minimo che non deve essere interrotto durante l’esecuzione della procedura
- è auspicabile la creazione di un registro interno delle sedazioni procedurali in emergenza urgenza, che riporti indicazioni, farmaci utilizzati e dosaggi, caratteristiche del paziente, eventuali eventi avversi.

Il presente policy statement si applica esclusivamente all’attività svolta all’interno delle strutture di Medicina d’Emergenza Urgenza, sia in fase pre-ospedaliera sia in fase ospedaliera, ed è valido in tutte le situazioni in cui siano variamente coinvolti altri specialisti consulenti.

Il presente policy statement non si applica alla sedazione procedurale in ambiti esterni alla Medicina d’Emergenza Urgenza, che sono di competenza degli Anestesisti Rianimatori.

Con particolare riferimento agli specialisti in Anestesia e Rianimazione, la Società Italiana di Medicina d’Emergenza Urgenza auspica e promuove la piena integrazione tra le due discipline e lo sviluppo di percorsi condivisi, sia a livello generale sia a livello aziendale o ospedaliero.

Bibliografia:

1. Legge 15 marzo 2010, n. 38: Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2010/03/19/65/sg/pdf>
2. Bellolio MF, Gilani WI, Barrionuevo P, Murad MH, Erwin PJ, Anderson JR, Miner JR, Hess EP. Incidence of Adverse Events in Adults Undergoing Procedural Sedation in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2016 Feb;23(2):119-34. doi: 10.1111/acem.12875. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26801209; PMCID: PMC4755157.
3. Wakai A, Blackburn C, McCabe A, Reece E, O'Connor G, Glasheen J, Staunton P, Cronin J, Sampson C, McCoy SC, O'Sullivan R, Cummins F. The use of propofol for procedural sedation in emergency departments. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 29;2015(7):CD007399. doi: 10.1002/14651858.CD007399.pub2. PMID: 26222247; PMCID: PMC6517206.
4. Green SM, Norse AB, Jackson BF, Carman MJ, Roback MG; ACEP Regulatory Challenges to Emergency Department Procedural Sedation Task Force. Regulatory Challenges to Emergency Medicine Procedural Sedation. *Ann Emerg Med.* 2021 Jan;77(1):91-102. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.08.004. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33353592.
5. Procedural Sedation in the Emergency Department, Policy Statement. *Ann Emerg Med.* 2017 Dec;70(6):945-946. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.08.035. PMID: 29157713.
6. Atkinson P, French J, Nice CA. Procedural sedation and analgesia for adults in the emergency department. *BMJ.* 2014 May 8;348:g2965. doi: 10.1136/bmj.g2965. Erratum in: *BMJ.* 2015;350:h1007. PMID: 24812113.
7. Green SM, Krauss B. Who owns deep sedation? *Ann Emerg Med.* 2011 May;57(5):470-4. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.03.014. Epub 2011 Mar 27. PMID: 21444128.
8. American College of Emergency Physicians. Sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2011 May;57(5):469. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.01.011. PMID: 21513828.
9. Green SM, Irwin MG, Mason KP; International Committee for the Advancement of Procedural Sedation. Procedural sedation: providing the missing definition. *Anaesthesia.* 2021 May;76(5):598-601. doi: 10.1111/anae.15213. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32701166.
10. Foley EM, Wolfe RE, Burstein JL, Edlow JA, Grossman SA. Utility of Procedural Sedation as a Marker for Quality Assurance in Emergency Medicine. *J Emerg Med.* 2016 May;50(5):711-4. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.02.007. Epub 2016 Mar 12. PMID: 26979347.
11. Wood-Thompson DK, Enyuma COA, Laher AE. Procedural sedation and analgesia practices in the emergency centre. *Afr J Emerg Med.* 2019 Mar;9(1):8-13. doi: 10.1016/j.afjem.2018.09.003. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30873345; PMCID: PMC6400002.
12. Long B, Koyfman A, Vivirito MA. Capnography in the Emergency Department: A Review of Uses, Waveforms, and Limitations. *J Emerg Med.* 2017 Dec;53(6):829-842. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.08.026. Epub 2017 Oct 7. PMID: 28993038.
13. Mohr NM, Stoltze A, Ahmed A, Kiscaden E, Shane D. Using continuous quantitative capnography for emergency department procedural sedation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Intern Emerg Med.* 2018 Jan;13(1):75-85. doi: 10.1007/s11739-016-1587-3. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28032265.
14. Green SM, Leroy PL, Roback MG, Irwin MG, Andolfatto G, Babl FE, Barbi E, Costa LR, Absalom A, Carlson DW, Krauss BS, Roelofse J, Yuen VM, Alcaino E, Costa PS, Mason KP; International Committee for the Advancement of Procedural Sedation. An international multidisciplinary consensus statement on fasting before procedural sedation

- in adults and children. *Anaesthesia*. 2020 Mar;75(3):374-385. doi: 10.1111/anae.14892. Epub 2019 Dec 2. Erratum in: *Anaesthesia*. 2020 Jun;75(6):818. PMID: 31792941; PMCID: PMC7064977.
15. Bhatt M, Johnson DW, Taljaard M, Chan J, Barrowman N, Farion KJ, Ali S, Beno S, Dixon A, McTimoney CM, Dubrovsky AS, Roback MG; Sedation Safety Study Group of Pediatric Emergency Research Canada. Association of Preprocedural Fasting With Outcomes of Emergency Department Sedation in Children. *JAMA Pediatr*. 2018 Jul 1;172(7):678-685. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0830. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2018 Aug 1;172(8):787. PMID: 29800944; PMCID: PMC6137504.
 16. Green SM, Krauss B. Pulmonary aspiration risk during emergency department procedural sedation--an examination of the role of fasting and sedation depth. *Acad Emerg Med*. 2002 Jan;9(1):35-42. doi: 10.1197/aemj.9.1.35. PMID: 11772667.
 17. Veen M, van der Zwaal P, van der Linden MC. Documentation of Procedural Sedation by Emergency Physicians. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021 Apr 6;13:95-100. doi: 10.2147/DHPS.S278507. PMID: 33854381; PMCID: PMC8039431.
 18. Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, Longrois D, Novak-Jankovic V, Petrini F, Struys MMRF, Veyckemans F, Fuchs-Buder T, Fitzgerald R. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Jan;35(1):6-24. doi: 10.1097/EJA.0000000000000683. PMID: 28877145.
 19. Green SM, Roback MG, Krauss BS, Miner JR, Schneider S, Kivela PD, Nelson LS, Chumtazi CE, Fisher JD, Gesek D, Jackson B, Kamat P, Kowalenko T, Lewis B, Papo M, Phillips D, Ruff S, Runde D, Tobin T, Vafaie N, Vargo J 2nd, Walser E, Yealy DM, O'Connor RE. Unscheduled Procedural Sedation: A Multidisciplinary Consensus Practice Guideline. *Ann Emerg Med*. 2019 May;73(5):e51-e65. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.02.022. PMID: 31029297.
 20. van Schaik EPC, Blankman P, Van Klei WA, Knape HJTA, Vaessen PHHB, Braithwaite SA, van Wolfswinkel L, Schellekens WM. Hypoxemia during procedural sedation in adult patients: a retrospective observational study. *Can J Anaesth*. 2021 Sep;68(9):1349-1357. doi: 10.1007/s12630-021-01992-6. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33880728; PMCID: PMC8376691.
 21. Barends CR, Absalom A, van Minnen B, Vissink A, Visser A. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0169525. doi: 10.1371/journal.pone.0169525. PMID: 28107373; PMCID: PMC5249234.
 22. Sivaramakrishnan G, Sridharan K. Nitrous Oxide and Midazolam Sedation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Prog*. 2017 Summer;64(2):59-65. doi: 10.2344/anpr-63-03-06. PMID: 28604098; PMCID: PMC5467758.
 23. Garcia R, Salluh JIF, Andrade TR, Farah D, da Silva PSL, Bastos DF, Fonseca MCM. A systematic review and meta-analysis of propofol versus midazolam sedation in adult intensive care (ICU) patients. *J Crit Care*. 2021 Aug;64:91-99. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.04.001. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33838522.
 24. Conway A, Chang K, Mafeld S, Sutherland J. Midazolam for sedation before procedures in adults and children: a systematic review update. *Syst Rev*. 2021 Mar 5;10(1):69. doi: 10.1186/s13643-021-01617-5. PMID: 33673878; PMCID: PMC7936483.
 25. Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 20;2016(5):CD009491. doi: 10.1002/14651858.CD009491.pub2. PMID: 27198122; PMCID: PMC6517181.

26. Lameijer H, Sikkema YT, Pol A, Bosch MGE, Beije F, Feenstra R, Bens BWJ, Ter Avest E. Propofol versus midazolam for procedural sedation in the emergency department: A study on efficacy and safety. *Am J Emerg Med.* 2017 May;35(5):692-696. doi: 10.1016/j.ajem.2016.12.075. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28073611.
27. Miller KA, Andolfatto G, Miner JR, Burton JH, Krauss BS. Clinical Practice Guideline for Emergency Department Procedural Sedation With Propofol: 2018 Update. *Ann Emerg Med.* 2019 May;73(5):470-480. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.12.012. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30732981.
28. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Dec;57(12):1539-1558. doi: 10.1007/s40262-018-0672-3. PMID: 30019172; PMCID: PMC6267518.
29. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth.* 2018 May;120(5):942-959. doi: 10.1016/j.bja.2018.01.018. Epub 2018 Mar 12. Erratum in: *Br J Anaesth.* 2018 Aug;121(2):519. PMID: 29661412.
30. Kotani Y, Pruna A, Turi S, Borghi G, Lee TC, Zangrillo A, Landoni G, Pasin L. Propofol and survival: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care.* 2023 Apr 12;27(1):139. doi: 10.1186/s13054-023-04431-8. PMID: 37046269; PMCID: PMC10099692.
31. Deasy C, Babl FE. Intravenous vs intramuscular ketamine for pediatric procedural sedation by emergency medicine specialists: a review. *Paediatr Anaesth.* 2010 Sep;20(9):787-96. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03338.x. PMID: 20716070.
32. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med.* 2011 May;57(5):449-61. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.11.030. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21256625.
33. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018 Jul;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198. Erratum in: *Pharmacol Rev.* 2018 Oct;70(4):879. PMID: 29945898; PMCID: PMC6020109.
34. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin.* 2016 Jul;37(7):865-72. doi: 10.1038/aps.2016.5. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27018176; PMCID: PMC4933765.
35. Erstad BL, Patanwala AE. Ketamine for analgo-sedation in critically ill patients. *J Crit Care.* 2016 Oct;35:145-9. doi: 10.1016/j.jcrrc.2016.05.016. Epub 2016 May 25. PMID: 27481750.
36. Hurth KP, Jaworski A, Thomas KB, Kirsch WB, Rudoni MA, Wohlfarth KM. The Re-emergence of Ketamine for Treatment in Critically Ill Adults. *Crit Care Med.* 2020 Jun;48(6):899-911. doi: 10.1097/CCM.0000000000004335. PMID: 32317593.
37. Loflin R, Koyfman A. When used for sedation, does ketamine increase intracranial pressure more than fentanyl or sufentanil? *Ann Emerg Med.* 2015 Jan;65(1):55-6. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.08.017. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25233812.
38. Jamal D, Powell C. Paediatric procedural sedation in the emergency department: is ketamine safe? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2021 Apr;106(2):120-124. doi: 10.1136/archdischild-2019-318610. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32522748.
39. Foo TY, Mohd Noor N, Yazid MB, Fauzi MH, Abdull Wahab SF, Ahmad MZ. Ketami-

- ne-propofol (Ketofol) for procedural sedation and analgesia in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Emerg Med.* 2020 Oct 8;20(1):81. doi: 10.1186/s12873-020-00373-4. PMID: 33032544; PMCID: PMC7545911.
40. Iqbal AU, Shuster ME, Baum CR. Ketofol for Procedural Sedation and Analgesia in the Pediatric Population. *Pediatr Emerg Care.* 2022 Jan 1;38(1):28-33. doi: 10.1097/PEC.0000000000002599. PMID: 34986578.
 41. Alletag MJ, Auerbach MA, Baum CR. Ketamine, propofol, and ketofol use for pediatric sedation. *Pediatr Emerg Care.* 2012 Dec;28(12):1391-5; quiz 1396-8. doi: 10.1097/PEC.0b013e318276fde2. PMID: 23222112.
 42. Jalili M, Bahreini M, Doosti-Irani A, Masoomi R, Arbab M, Mirfazaelian H. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2016 Mar;34(3):558-69. doi: 10.1016/j.ajem.2015.12.074. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26809929.
 43. Green SM, Andolfatto G, Krauss BS. Ketofol for procedural sedation revisited: pro and con. *Ann Emerg Med.* 2015 May;65(5):489-91. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.12.002. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25544732.
 44. Miner J. Ketamine or Ketofol: Do We Have Enough Evidence to Know Which One to Use? *Acad Emerg Med.* 2017 Dec;24(12):1511-1513. doi: 10.1111/acem.13276. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28802082.
 45. Ferguson I, Bell A, Treston G, New L, Ding M, Holdgate A. Propofol or Ketofol for Procedural Sedation and Analgesia in Emergency Medicine-The POKER Study: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Ann Emerg Med.* 2016 Nov;68(5):574-582.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.05.024. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27460905.
 46. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs.* 2015 Jul;75(10):1119-30. doi: 10.1007/s40265-015-0419-5. PMID: 26063213.
 47. Barends CR, Absalom A, van Minnen B, Vissink A, Visser A. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLoS One.* 2017 Jan 20;12(1):e0169525. doi: 10.1371/journal.pone.0169525. PMID: 28107373; PMCID: PMC5249234.
 48. Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother.* 2007 Feb;41(2):245-52. doi: 10.1345/aph.1H314. Epub 2007 Feb 13. Erratum in: *Ann Pharmacother.* 2007 Mar;41(3):530-1. PMID: 17299013.
 49. Gao PF, Li SY, Li Y, Zhao L, Luo Q, Ji Y. The comparison of ketamine-dexmedetomidine (ketadex) and ketamine-propofol (ketofol) for procedural sedation in pediatric patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon.* 2022 Oct 19;8(10):e11166. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11166. PMID: 36303919; PMCID: PMC9593188.
 50. Elsaedy AS, Ahmad AHM, Kohaf NA, Aboutaleb A, Kumar D, Elsaedy KS, Mohamed OS, Kaye AD, Shehata IM. Efficacy and Safety of Ketamine-Dexmedetomidine Versus Ketamine-Propofol Combination for Periprocedural Sedation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep.* 2024 Jan 12. doi: 10.1007/s11916-023-01208-0. Epub ahead of print. PMID: 38214834.
 51. Riccardi A, Serra S, De Iaco F, Fabbri A, Shiffer D, Voza A; Study and Research Center of the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). Uncovering the Benefits of the Ketamine-Dexmedetomidine Combination for Procedural Sedation during the Italian COVID-19 Pandemic. *J Clin Med.* 2023 Apr 25;12(9):3124. doi: 10.3390/jcm12093124. PMID: 37176565; PMCID: PMC10179324.

52. Azizkhani R, Kouhestani S, Heydari F, Esmailian M, Feizi A, Khalilian Gourtani B, Safavi M. Comparison of the effects of dexmedetomidine and propofol in reducing recovery agitation in pediatric patients after ketamine procedural sedation in emergency department. *J Res Med Sci.* 2021 Aug 30;26:61. doi: 10.4103/jrms.JRMS_661_20. PMID: 34729069; PMCID: PMC8506237.
53. Tobias JD. Applications of nitrous oxide for procedural sedation in the pediatric population. *Pediatr Emerg Care.* 2013 Feb;29(2):245-65. doi: 10.1097/PEC.0b013e318280d824. PMID: 23546436.
54. Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, Birnie D, Vadeboncoeur A, Hohl CM, McRae AD, Rowe BH, Brison RJ, Thiruganasambandamoorthy V, Macle L, Borgundvaag B, Morris J, Mercier E, Clement CM, Brinkhurst J, Sheehan C, Brown E, Nemnom MJ, Wells GA, Perry JJ. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet.* 2020 Feb 1;395(10221):339-349. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32994-0. PMID: 32007169.
55. Wafae BG, da Silva RMF, Veloso HH. Propofol for sedation for direct current cardioversion. *Ann Card Anaesth.* 2019 Apr-Jun;22(2):113-121. doi: 10.4103/aca.ACA_72_18. PMID: 30971591; PMCID: PMC6489399.
56. Lewis SR, Nicholson A, Reed SS, Kenth JJ, Alderson P, Smith AF. Anaesthetic and sedative agents used for electrical cardioversion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 22;2015(3):CD010824. doi: 10.1002/14651858.CD010824.pub2. PMID: 25803543; PMCID: PMC6353050.
57. Sabbatani P, Mantovan R. Electrical cardioversion of atrial fibrillation: evaluation of sedation safety with midazolam by means of EtCO₂ and IPI algorithm analysis. *Int J Cardiol.* 2013 Nov 30;169(6):430-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.015. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24157233.
58. Butler M, Froese P, Zed P, Kovacs G, MacKinley R, Magee K, Watson ML, Campbell SG. Emergency department procedural sedation for primary electrical cardioversion - a comparison with procedural sedations for other reasons. *World J Emerg Med.* 2017;8(3):165-169. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.03.001. PMID: 28680511; PMCID: PMC5496822.
59. Guerra F, Stronati G, Capucci A. Sedation in cardiac arrhythmias management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018 Mar;16(3):163-173. doi: 10.1080/14779072.2018.1429914. Epub 2018 Jan 21. PMID: 29338549.
60. Harrison SJ, Mayet J. Cardioversion and the use of sedation. *Heart.* 2004 Dec;90(12):1374-6. doi: 10.1136/hrt.2004.040113. PMID: 15547004; PMCID: PMC1768594.
61. Fried AM, Strout TD, Perron AD. Electrical cardioversion for atrial fibrillation in the emergency department: A large single-center experience. *Am J Emerg Med.* 2021 Apr;42:115-120. doi: 10.1016/j.ajem.2020.02.001. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32093961.
62. Kaye P, Govier M. Procedural sedation with propofol for emergency DC cardioversion. *Emerg Med J.* 2014 Nov;31(11):904-8. doi: 10.1136/emered-2013-202742. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23896591.
63. Vukovic AA, Keiner E, Hanson HR. Understanding the Process of Procedural Sedation for Orthopedic Injuries in the Pediatric Emergency Department. *J Patient Exp.* 2020 Jun;7(3):311-315. doi: 10.1177/2374373519846659. Epub 2019 May 2. PMID: 32821789; PMCID: PMC7410132.
64. Johnson OG, Taylor DM, Lee M, Ding JL, Ashok A, Johnson D, Peck D, Knott J, Weinberg L. Patient satisfaction with procedural sedation in the emergency department.

- Emerg Med Australas. 2017 Jun;29(3):303-309. doi: 10.1111/1742-6723.12762. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28371459.
65. Godambe SA, Elliot V, Matheny D, Pershad J. Comparison of propofol/fentanyl versus ketamine/midazolam for brief orthopedic procedural sedation in a pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):116-23. doi: 10.1542/peds.112.1.116. PMID: 12837876.
 66. Masoumi K, Maleki SJ, Forouzan A, Delirrooyfard A, Hesam S. Dexmedetomidine versus Midazolam-Fentanyl in Procedural Analgesia Sedation for Reduction of Anterior Shoulder Dislocation: A Randomized Clinical Trial. *Rev Recent Clin Trials*. 2019;14(4):269-274. doi: 10.2174/1574887114666190809160419. PMID: 31400271.
 67. Wronka KS, Ved A, Mohanty K. When is it safe to reduce fracture dislocation of shoulder under sedation? Proposed treatment algorithm. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017 Apr;27(3):335-340. doi: 10.1007/s00590-016-1899-z. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28050700.
 68. Afzalimoghaddam M, Khademi MF, Mirfazaelian H, Payandemehr P, Karimialavijeh E, Jalali A. Comparing Diazepam Plus Fentanyl With Midazolam Plus Fentanyl in the Moderate Procedural Sedation of Anterior Shoulder Dislocations: A Randomized Clinical Trial. *J Emerg Med*. 2021 Jan;60(1):1-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.09.030. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33097351.
 69. Hatamabadi HR, Arhami Dolatabadi A, Derakhshanfar H, Younesian S, Ghaffari Shad E. Propofol Versus Midazolam for Procedural Sedation of Anterior Shoulder Dislocation in Emergency Department: A Randomized Clinical Trial. *Trauma Mon*. 2015 May;20(2):e13530. doi: 10.5812/traumamon.13530. Epub 2015 May 20. PMID: 26290851; PMCID: PMC4538724.
 70. Serra S, Spampinato MD, Riccardi A, Guarino M, Pavasini R, Fabbri A, De Iaco F. Intranasal Fentanyl for Acute Pain Management in Children, Adults and Elderly Patients in the Prehospital Emergency Service and in the Emergency Department: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 Mar 30;12(7):2609. doi: 10.3390/jcm12072609. PMID: 37048692; PMCID: PMC10095441.
 71. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt A):121-132. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.016. Epub 2017 Oct 14. PMID: 29042317.
 72. Serra S, Spampinato MD, Riccardi A, Guarino M, Pavasini R, Fabbri A, De Iaco F. Intranasal Fentanyl for Acute Pain Management in Children, Adults and Elderly Patients in the Prehospital Emergency Service and in the Emergency Department: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 Mar 30;12(7):2609. doi: 10.3390/jcm12072609. PMID: 37048692; PMCID: PMC10095441.
 73. Erdő F, Bors LA, Farkas D, Bajza Á, Gizurarson S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull*. 2018 Oct;143:155-170. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30449731.
 74. Tucker C, Tucker L, Brown K. The Intranasal Route as an Alternative Method of Medication Administration. *Crit Care Nurse*. 2018 Oct;38(5):26-31. doi: 10.4037/ccn2018836. PMID: 30275061.
 75. Tervonen M, Pokka T, Kallio M, Peltoniemi O. Systematic review and meta-analysis found that intranasal dexmedetomidine was a safe and effective sedative drug during paediatric procedural sedation. *Acta Paediatr*. 2020 Oct;109(10):2008-2016. doi: 10.1111/apa.15348. Epub 2020 May 28. PMID: 32400892.