



ARTIGO DE REVISÃO

Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido*Assessing and treating pain in the newborn*

Ruth Guinsburg*

Resumo

Objetivos: atualizar e divulgar os conhecimentos disponíveis a respeito das técnicas de avaliação e das medidas para o alívio da dor no recém-nascido

Método: revisão da literatura médica dos últimos 10 anos, incluindo livros-texto, revisões, metanálises, trabalhos prospectivos randomizados e controlados, além de estudos retrospectivos e relatos de casos. Esse material foi confrontado com a experiência do serviço e do autor em relação à avaliação e ao tratamento da dor do recém-nascido.

Resultados: a dificuldade de avaliação da dor constitui-se no maior obstáculo ao tratamento adequado da dor no período neonatal. Existem hoje vários instrumentos validados para avaliar a dor do recém-nascido, destacando-se a análise da mímica facial, e as escalas multidimensionais como NIPS, PIPP e CRIES. O tratamento da dor baseia-se em medidas não farmacológicas, como a sucção não nutritiva e água com açúcar, e no uso de analgésicos. Dentre os medicamentos destacam-se o paracetamol, os opióides, que são a principal arma no tratamento da dor aguda, e os anestésicos locais. Os sedativos, como os diazepínicos, diminuem a atividade e a agitação do paciente, mas não aliviam a dor.

Conclusão: do ponto de vista médico, ético e humanitário, a dor do recém-nascido deve ser considerada e tratada.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(3): 149-160: dor, analgesia, avaliação da dor, recém-nascido.

Importância do estudo da dor no recém-nascido

O desenvolvimento das unidades de terapia intensiva neonatais tem proporcionado uma diminuição da mortalidade de recém-nascidos gravemente enfermos, prematuros ou não. Paralelamente à sofisticação dos recursos terapêuticos, um maior número de exames e procedimentos invasivos são necessários para garantir a sobrevivência desses neonatos. Ou seja, a sobrevivência ao período neonatal tem um custo para o paciente, que inclui a dor.

Calcula-se que cada recém-nascido internado em unidade de terapia intensiva receba cerca de 50 a 150 procedimentos potencialmente dolorosos ao dia e que pacientes abaixo de 1000 gramas sofram cerca de 500 ou

Abstract

Objectives: to update information about available neonatal pain assessment and pain relief methods.

Method: medical literature review of the past 10 years, including textbooks, general reviews, systematic reviews, prospective, randomized controlled studies, retrospective works and case studies. Literature was reviewed based on the author clinical and scientific experience regarding pain evaluation and treatment.

Results: lack of verbal expression of pain is one of the major impediments to adequate pain relief in the neonatal period. Nowadays, several valid pain assessment tools are available, including the analysis of the neonate facial features and multidimensional tools, as NIPS, CRIES, and PIPP. Non-pharmacological pain relief can be achieved by non-nutritive suction and suction of dextrose water. Neonatal analgesia, in general, includes the use of paracetamol, opioids and local anesthetics. Opioids remain the main resource for acute pain treatment in the neonatal intensive care unit. Sedatives are important agents to decrease patient activity and restlessness, but they do not relieve pain.

Conclusion: based on medical, ethical, and humanitarian grounds, neonatal pain should be considered and treated.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(3): 149-160: pain, analgesia, pain measurement, newborn-infant.

mais intervenções dolorosas, ao longo de sua internação. Nas unidades de terapia intensiva neonatais, o uso de analgesia e sedação é eventual, desconsiderando-se a dor e o desconforto do paciente, que ainda não apresenta condições verbais de expor o que sente. Apesar dos avanços no conhecimento da fisiologia da dor nessa faixa etária, do desenvolvimento de métodos de avaliação da dor para o lactente pré-verbal e da existência de medidas terapêuticas para o alívio da dor, ainda há uma grande lacuna entre o conhecimento teórico e a conduta prática por parte dos profissionais de saúde. A analgesia não é uma medida rotineira no tratamento do recém-nascido doente.

Ao se levar em conta que o alívio da dor e o conforto do paciente são missões médicas primordiais, percebe-se que a analgesia, em qualquer faixa etária, envolve questões éticas e humanitárias do exercício da medicina. Além

* Doutor em Pediatria, Prof. Adjunto da Disciplina de Pediatria Neonatal. Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo.

disso, o tratamento da dor do recém-nascido gravemente enfermo é necessário para garantir a sobrevivência e a qualidade da sobrevivência do paciente em questão.

Como avaliar a dor do recém-nascido?

A dificuldade de avaliação e mensuração da dor no lactente pré-verbal constitui-se no maior obstáculo ao tratamento adequado da dor nas unidades de terapia intensiva neonatais. A decisão a respeito da necessidade de intervenção terapêutica nos recém-nascidos varia de acordo com o método escolhido para a observação da dor e das diferentes interpretações pessoais dos profissionais envolvidos na avaliação clínica da presença e da intensidade da dor em um determinado paciente.

Hoje se dispõe de vários indicadores fisiológicos, que podem ser usados na avaliação, quantificação e qualificação do estímulo doloroso. A especificidade, sensibilidade e praticidade da aplicação desses indicadores variam muito; porém, de modo geral, são de fácil aplicação e disponíveis nas unidades de cuidado ao recém-nascido. Essas variáveis incluem frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação de oxigênio, tensão transcutânea de oxigênio e de dióxido de carbono e dosagens hormonais, ligadas à resposta endócrino-metabólica de estresse, entre outras. Tais medidas fisiológicas não estão especificamente relacionadas à dor. Além disso, a maioria delas só foi estudada para verificar a presença ou a ausência de dor, mas não a sua intensidade e/ou outras características qualitativas. Mais ainda, as variáveis ditas fisiológicas têm sido avaliadas exclusivamente como resposta à dor aguda e de curta duração, o que pode dificultar a sua aplicação aos vários tipos de dor encontrados nos recém-nascidos nas unidades de terapia intensiva. Dessa maneira, os parâmetros fisiológicos parecem úteis para avaliar a dor na prática clínica, mas, em geral, não podem ser usados de forma isolada para decidir se o recém-nascido apresenta dor e se há necessidade do uso de analgésicos.

As reações comportamentais do recém-nascido frente à dor parecem promissoras para a avaliação da dor nessa faixa etária. As principais variáveis comportamentais analisadas no contexto da dor são o choro, a atividade motora e a mímica facial de dor.

O choro é considerado como o método primário de comunicação nos neonatos. A comunicação da presença de estresse através do choro mobiliza o adulto, seja ele a mãe do recém-nascido ou algum profissional envolvido no seu cuidado. No entanto, um dos problemas que mais limita o seu uso é o fato de que, na maioria dos estudos, cerca de 50% dos recém-nascidos não choram durante o procedimento doloroso. Além disso, o choro é pouco específico, pois pode ser desencadeado por outros estímulos não dolorosos, como fome e desconforto. O choro, como medida de dor, parece ser um instrumento útil, quando analisado no contexto do que está ocorrendo com a criança e associado a outras medidas de avaliação de dor.

A análise isolada da atividade motora parece ser um método sensível de avaliação da dor, pois os neonatos prematuros e a termo demonstram um repertório organizado de movimentos após a estimulação sensorial. Quando a atividade motora é analisada em conjunto com outras variáveis fisiológicas e comportamentais, a avaliação da dor torna-se mais segura e permite a discriminação entre a dor e outros estímulos não dolorosos.

A observação da expressão facial é um método não invasivo de avaliação de dor, sensível e útil na clínica diária. Trata-se também de um método específico para avaliação da dor em recém-nascidos prematuros e de termo. Várias formas de avaliação da expressão facial foram desenvolvidas para o estudo objetivo da dor no neonato. Dentre elas, destaca-se o Sistema de Codificação da Atividade Facial Neonatal - NFCS:

Movimento Facial	0 Pontos	1 Ponto
Fronte saliente	Ausente	Presente
Fenda palpebral estreitada	Ausente	Presente
Sulco naso-labial aprofundado	Ausente	Presente
Boca aberta	Ausente	Presente
Boca estirada (horizontal ou vertical)	Ausente	Presente
Língua tensa	Ausente	Presente
Protrusão da língua	Ausente	Presente
Tremor de queixo	Ausente	Presente

Score máximo: 8 pontos. Considera-se a presença de dor quando três ou mais movimentos faciais aparecem de maneira consistente, durante a avaliação da presença de dor.

Sabe-se que frente saliente, olhos espremidos, sulco naso-labial aprofundado e lábios entreabertos estão presentes em mais de 90% dos recém-nascidos submetidos a um estímulo doloroso. Esses mesmos movimentos faciais não são encontrados de maneira consistente em pacientes submetidos a um estímulo desagradável, mas não doloroso. A análise da expressão facial fornece informações válidas, sensíveis e específicas a respeito da natureza e da intensidade da dor, permitindo uma comunicação eficaz entre o neonato e as pessoas envolvidas em seus cuidados.

Devido ao caráter subjetivo da dor, métodos multidimensionais de avaliação de dor devem ser utilizados, pois dessa forma consegue-se obter o máximo de informações a respeito das respostas individuais à dor e de suas interações com o ambiente. Dentre as várias escalas de dor descritas, as mais estudadas são a Escala de Avaliação de Dor - NIPS, recentemente o Perfil de Dor do Prematuro - PIPP e o Score para a Avaliação da Dor Pós-Operatória do Recém-Nascido - CRIES.

A NIPS é composta por cinco indicadores de dor comportamentais e um fisiológico:

NIPS	0 pontos	1 ponto	2 pontos
Expressão facial	Relaxada	Contraída	-
Choro	Ausente	“resmungos”	vigoroso
Respiração	Relaxada	diferente do basal	-
Braços	Relaxados	fletidos/estendidos	-
Pernas	Relaxadas	fletidas/estendidas	-
Estado de consciência	Dormindo/calmo	Desconfortável	-

Nessa tabela, a pontuação varia de zero a sete, definindo-se dor para valores ≥ 4 pontos.

Trata-se de uma escala válida, pois baseia-se nas alterações comportamentais frente à dor descritas na literatura. A NIPS tem se mostrado útil para a avaliação de dor em neonatos a termo e prematuros, conseguindo

diferenciar os estímulos dolorosos dos não dolorosos.

O PIPP foi desenvolvido especialmente para avaliar a dor aguda de recém-nascidos prematuros e de termo e consta dos seguintes parâmetros:

	Indicadores	0	1	2	3
Observar RN 15 seg. Anotar FC / Sat. O ₂ basais	IG (sem.)	≥ 36	32 - 356/7	28 - 316/7	< 28
	Estado de alerta	ativo acordado olho aberto movimentos faciais +	quieto acordado olho aberto sem mímica facial	ativo dormindo olho fechado movimentos faciais +	quieto dormindo olho fechado sem mímica facial
Observar RN 30 seg.	FC Máxima	$\uparrow 0 - 4$ bpm	$\uparrow 5 - 14$ bpm	$\uparrow 15 - 24$ bpm	$\uparrow \geq 25$ bpm
	SO₂ Mínima	$\downarrow 0 - 2,4\%$	$\downarrow 2,5 - 4,9\%$	$\downarrow 5,0 - 7,4\%$	$\downarrow \geq 7,5\%$
	Testa franzida	ausente	mínimo	moderado	máxima
	Olhos espremidos	ausente	mínimo	moderado	máxima
	Sulco naso-labial	ausente	mínimo	moderado	máxima

Define-se como ausente 0 a 9% do tempo de observação com a alteração comportamental pesquisada, mínimo 10 a 39% do tempo, moderado 40 a 69% do tempo e máximo como mais de 70% do tempo de observação com a alteração de facial em questão. Nessa tabela, a pontuação varia de zero a 21. Escores menores ou iguais a 6 indicam ausência de dor ou dor mínima, escores superiores a 12 indicam a presença de dor moderada a intensa.

O PIPP reflete acuradamente diferenças entre estímulos dolorosos e não dolorosos, em toda faixa etária neonatal. Esta escala valoriza o prematuro e leva em conta que ele pode expressar menos dor, parecendo ser um instrumento útil, específico e sensível para a avaliação da dor no paciente neonatal.

Deve-se citar ainda, como medida de avaliação da dor, o emprego do Escore para a Avaliação da Dor Pós-Operatória do Recém-Nascido – **CRIES** (*Crying, Requires O₂ for saturation above 90%, Increased vital signs, Expression, and Sleeplessness*). Este escore leva em conta os parâmetros especificados na tabela abaixo.

Apesar do uso da tabela **CRIES** ser muito difundido nos Estados Unidos, provavelmente devido à aplicação fácil e prática, a sua validação como instrumento de mensuração da dor ainda não foi completada. Além disso, deve-se lembrar que existem ressalvas quanto à avaliação do choro em pacientes intubados e que a análise da mímica facial é bastante grosseira, com o emprego desse instrumento.

Conhecendo-se esta série de instrumentos para a avaliação da dor do lactente pré-verbal, é possível diagnosticar e tratar os recém-nascidos criticamente doentes, no contexto dos princípios fisiopatológicos e éticos acima delineados.

Indicações de analgesia no recém-nascido

O uso de analgésicos deve ser considerado em todos aqueles recém-nascidos portadores de doenças potencialmente dolorosas e/ou submetidos a procedimentos invasivos, cirúrgicos ou não. Dentre as principais situações nas quais deve-se, ao menos, considerar a possibilidade de uma intervenção analgésica, destacam-se:

- procedimentos dolorosos, por exemplo, drenagem torácica, intubação traqueal eletiva, colocação de cateteres centrais, punção líquórica, múltiplas punções arteriais e/ou venosas e/ou capilares;

- procedimentos cirúrgicos de qualquer porte;
- pacientes com enterocolite necrosante;
- recém-nascidos portadores de tocotraumatismos, como fraturas ou lacerações extensas;
- pacientes intubados, em ventilação mecânica;
- qualquer neonato gravemente enfermo, internado em unidade de terapia intensiva e que, potencialmente, pode necessitar de múltiplos procedimentos dolorosos.

Deve-se frisar, entretanto, que não existem indicações absolutas para o uso de analgesia no período neonatal. A decisão a respeito do alívio da dor deve ser individualizada, mas não deve ser esquecida.

Tratamento da dor do recém-nascido

1. Prevenção da dor no recém-nascido

Em primeiro lugar, é importante tentar minimizar as agressões sofridas pelo recém-nascido durante a sua permanência nas unidades de terapia intensiva. Assim, deve-se controlar a incidência de luzes fortes sobre a criança, tentar diminuir o ruído à sua volta e racionalizar a manipulação do paciente, de tal modo que os cuidados apropriados sejam realizados, mas que se preserve períodos livres para o sono. As coletas de sangue devem ser agrupadas, a fim de se evitar múltiplas punções arteriais, venosas ou capilares. O uso de cateteres centrais deve ser estimulado de maneira a facilitar a coleta indolor de amostras de sangue. É importante também minimizar a quantidade de esparadrapo e outras fitas adesivas, colocadas no neonato para a fixação dos acessos venosos, arteriais, da cânula traqueal e de drenos torácicos, entre outros. Os procedimentos devem ser realizados de preferência pelo médico e/ou enfermeiro mais habilitado da unidade ou sob sua supervisão direta. Além disso, o contato com os pais e, quando o paciente apresentar condições clínicas, o contato físico “pele-a-pele” é extremamente importante para o bem-estar do recém-nascido.

	0	1	2
Choro	ausente	alta tonalidade	inconsolável
FiO₂ para SatO₂ > 95%	0,21	0,21-0,30	> 0,30
FC e/ou PA (comparar ao pré-operatório)	sem↑ FC e PA	↑até 20% FC ou PA	↑mais de 20% FC ou PA
Expressão Facial	relaxada	careta esporádica	contraída
Sono	normal	intervalos curtos	ausente

Aplicar a cada 2 horas, nas primeiras 24 após o procedimento doloroso e depois a cada 4 horas por pelo menos mais 48 horas. Quando a pontuação é ≥ 5, sugere-se a administração de medicações para o alívio da dor.

2. Tratamento não-farmacológico

Quanto à terapêutica da dor propriamente dita, pode-se lançar mão de recursos não farmacológicos, como a sucção não-nutritiva e a água com açúcar. O uso da chupeta inibe a hiperatividade e modula o desconforto do recém-nascido. Ou seja, embora a chupeta não diminua a dor, ela ajuda a criança a se organizar após o estímulo agressivo, minimizando as repercussões fisiológicas e comportamentais. Esse recurso terapêutico pode ser aplicado ao recém-nascido durante a realização de “pequenos” procedimentos, por exemplo, a coleta de sangue capilar. Embora existam controvérsias a respeito do uso da chupeta em unidades neonatais e a sua associação com um possível desestímulo ao aleitamento materno, a sucção não nutritiva em pacientes prematuros e muito manipulados parece ser de grande utilidade na organização neurológica e emocional do recém-nascido após o estímulo agressor. Dessa maneira, acredita-se que o seu uso deva ser até estimulado de maneira seletiva, em populações neonatais específicas. Deve-se lembrar, entretanto, que a sucção não nutritiva se constitui apenas em medida coadjuvante para o tratamento da dor do recém-nascido, não tendo propriedades analgésicas intrínsecas.

Nos últimos anos, vem se discutindo a utilização da água com açúcar como analgésico. Alguns estudos em recém-nascidos a termo mostram que, durante a coleta de sangue, a solução glicosada diminui o tempo de choro e atenua a mímica facial de dor, comparada à água destilada e à própria sucção não-nutritiva. Em uma metanálise de trabalhos prospectivos realizados para verificar a eficácia analgésica da água com açúcar, Stevens e colaboradores analisaram 5 estudos, envolvendo 350 recém-nascidos a termo e 28 prematuros, sendo 320 crianças submetidas à punção capilar, 28 à punção venosa e 30 à circuncisão. Observou-se que doses de 0,24 gramas de glicose, oferecidas aos pacientes entre 2 minutos e 30 segundos antes dos procedimentos, são extremamente eficazes na redução da duração do choro até 3 minutos após o procedimento. Doses baixas de 0,18 gramas de glicose não apresentaram a mesma eficácia. Doses maiores de 0,5 a 1,0 grama de glicose não proporcionam redução adicional do tempo de choro, comparadas à dose de 0,24 gramas. Em modelos animais, consegue-se a reversão do efeito analgésico proporcionado pela glicose através da aplicação de antagonistas dos opióides, sugerindo que a água com açúcar exerça a sua ação através da liberação de endorfinas endógenas. Apesar desses resultados, ainda são necessários novos estudos para verificar a ação da glicose em termos do alívio da dor, através de uma avaliação mais global da dor no paciente pré-verbal. Ainda assim, é possível recomendar o emprego clínico de soluções glicosadas (1,0 ml a 25% ou 2,0 ml a 12,5%), oralmente, cerca de 1 a 2 minutos antes de pequenos procedimentos, como punções capilares ou venosas. Pode-se ainda manter uma chupeta ou gaze embebidas na solução glicosada, colocadas na boca da criança, durante o próprio procedimento.

3. Analgésicos não-opioides

Os antiinflamatórios não hormonais são os principais medicamentos do grupo dos analgésicos não-opioides. Essa classe de drogas inibe a ação das prostaglandinas e do tromboxane, liberados durante a agressão tecidual. Tais fármacos são indicados em processos dolorosos leves ou moderados e/ou quando a dor está associada a um processo inflamatório, por exemplo em toco-traumatismos, especialmente em situações onde a depressão respiratória desencadeada pelos opióides é preocupante e indesejável.

O paracetamol é o único medicamento desse grupo seguro para uso neonatal. Ele deve ser administrado na dose de 10 a 15 mg/kg no recém-nascido a termo e 10 mg/kg no prematuro, de preferência por via oral. A via retal tem sido pouco utilizada por levar a uma absorção errática do medicamento, e não existem preparados para a administração parenteral do paracetamol. No recém-nascido, preconiza-se um intervalo de 6 horas entre as doses, não devendo-se exceder 5 doses do fármaco ao dia. O início da ação analgésica é lento — cerca de 1 hora, sendo pouco efetivo em processos dolorosos intensos. A grande vantagem do paracetamol é a sua pouca hepatotoxicidade nessa faixa etária, uma vez que as vias enzimáticas hepáticas, responsáveis pela produção do metabólito tóxico, só amadurecem tardiamente, na vida pós-natal. Além disso, como o paracetamol não interfere na agregação plaquetária nem induz à gastrite, ele pode ser bastante útil como coadjuvante da analgesia pós-operatória de recém-nascidos. Deve-se lembrar, entretanto, que o paracetamol é contra-indicado em portadores de deficiência de G6PD.

Dentre a numerosa classe de fármacos anti-inflamatórios utilizados em outras faixas etárias, apenas a indometacina está liberada para uso neonatal e, ainda assim, para o fechamento do canal arterial. Tem havido algum interesse no emprego do Ketorolac no recém-nascido. Trata-se de um analgésico 5 vezes mais potente que a indometacina e 250 vezes mais potente do que a aspirina, sendo o único antiinflamatório não hormonal que pode ser aplicado por via endovenosa. O interesse na sua utilização provém do fato de ser uma droga com um bom efeito analgésico, que não leva à depressão respiratória, tolerância e dependência física, podendo vir a se constituir em uma alternativa interessante aos opióides, durante a analgesia pós-operatória. A dose recomendada para toda a faixa pediátrica é, inicialmente, 1,0 mg/kg, seguida de 0,5 mg/kg a cada 6 horas, não devendo ser utilizada por mais de cinco dias. O Ketorolac induz à inibição da agregação plaquetária, reversível 24 a 48 horas após a suspensão da mesma, e pode predispor ao aparecimento de úlceras gastrintestinais e nefrite intersticial, além do fato de sua infusão ser dolorosa. Deve-se frisar, entretanto, que não existem estudos específicos a respeito da farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos colaterais e toxicidade dos antiinflamatórios no período neonatal. Relata-se apenas o emprego dessa classe de medicamentos em pacientes esporádicos ou séries de pacientes que utilizaram algum fármaco desse grupo na literatura.

A dipirona, cujo mecanismo de ação também é a inibição periférica e central da ciclo-oxigenase, não deve ser utilizada no período neonatal, uma vez que inexistem estudos farmacológicos e clínicos a respeito desse medicamento em crianças com idade inferior a seis anos.

4. *Analgésicos opióides*

Constituem-se na mais importante arma para o tratamento da dor de recém-nascidos criticamente doentes. A sua terminologia vem se modificando no decorrer dos últimos anos. O termo “narcótico” tem uma conotação ligada ao tráfico e uso ilegal de drogas psicoativas, devendo ser evitado. O termo “opiáceo” refere-se especificamente à família de drogas diretamente derivada do ópio. Já o termo “opióide” refere-se ao grupo de medicamentos cujos efeitos farmacológicos são semelhantes aos do ópio ou da morfina, preferindo-se, portanto, essa nomenclatura na prática da analgesia clínica.

Os opióides atuam através de receptores opióides espalhados pelo sistema nervoso central, cuja ativação inibe a transmissão do estímulo nociceptivo aos centros superiores de processamento e associação. Os opióides inibem a aferência da dor na medula espinal e, simultaneamente, ativam as vias corticais descendentes inibitórias da dor, levando, assim, à analgesia. Além de atuarem nos receptores especificamente ligados à analgesia, a interação desse grupo de fármacos com outros tipos de receptores opióides desencadeia, de maneira paralela à analgesia, depressão respiratória, graus variáveis de sedação, íleo, retenção urinária, náuseas, vômitos e dependência física. Dessa maneira, é preciso conhecer bem o mecanismo de ação dos opióides para que se possa utilizá-los de maneira segura.

Dentre os efeitos colaterais, que acompanham a analgesia e a sedação proporcionadas pelos opióides, deve-se destacar a depressão respiratória, a tolerância e a dependência física:

- *Depressão respiratória*: os opióides ocasionam a diminuição da sensibilidade do centro respiratório à hipercapnia e à hipóxia, levando a uma diminuição do volume corrente e, conseqüentemente, à apnéia. Alguns fármacos desse grupo, como a morfina, interferem também nos centros que regulam a frequência respiratória.

- *Tolerância*: consiste na necessidade de aumentar progressivamente a dose do fármaco a fim de obter o efeito analgésico desejado. A tolerância aos opióides aparece em cerca de três semanas, quando usados de maneira intermitente, e em aproximadamente uma semana, quando a droga é administrada por infusão contínua.

- *Dependência física*: é um estado fisiológico produzido pela administração continuada da medicação — em geral, acima de uma semana. A presença da dependência física implica no aparecimento de síndrome de abstinência, quando há interrupção abrupta da administração da droga. A síndrome de abstinência apresenta manifestações clínicas que variam desde irritabilidade, tremores e hiper-

termia, até o aparecimento de convulsões. A profilaxia da abstinência é realizada através da diminuição gradativa da dose diária do opióide, indicando-se um período de cerca de dez dias para a sua retirada total. Deve-se diferenciar a dependência física de adição. Esta última caracteriza-se pelo uso compulsivo da droga, que modifica o comportamento do indivíduo e acaba por invadir todas as atividades da vida diária. Os pacientes tratados com opióides podem tornar-se tolerantes e dependentes, mas quase nunca aditos. O risco de adição na vida posterior, para pacientes tratados com opióides no período neonatal, é o mesmo que o da população geral, dependendo da estruturação psicológica do indivíduo, da dinâmica familiar e de fatores ambientais.

Os opióides podem ser administrados por várias vias, como a endovenosa, intramuscular, subcutânea, transdérmica, transmucosa, retal e oral. A via oral é a de mais fácil administração, levando a níveis séricos constantes, se o opióide for ingerido de modo regular. A via oral, entretanto, não é apropriada para pacientes criticamente doentes e após grandes procedimentos cirúrgicos. Nestes casos, preconiza-se o uso endovenoso da analgesia e, de preferência, de maneira contínua para evitar grandes flutuações nos níveis séricos do opióide, expondo o paciente a períodos de dor alternados a períodos de excesso de sedação. Deve-se evitar a aplicação intramuscular do opióide, fonte de temor na criança mais velha e fonte de dor em qualquer faixa etária.

Dentre os opióides mais utilizados no período neonatal destacam-se a morfina, a meperidina e o citrato de fentanil. As especificidades de cada uma dessas drogas estão relacionadas abaixo:

- *Morfina*: é o agonista do receptor m padrão, constituindo-se em um potente analgésico e um bom sedativo. A droga pode ser administrada de maneira intermitente, na dose de 0,05-0,20 mg/kg/dose a cada 4 horas, preferencialmente por via endovenosa. Quando se opta pela infusão contínua da morfina, deve-se iniciar o esquema analgésico com as seguintes doses, também por via endovenosa:

- neonatos a termo (≥ 37 sem.): para dores moderadas, utilizar 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$. Para dores intensas, 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$.

- prematuros (< 37 sem.): para dores moderadas, utilizar 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$. Para dores intensas, 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$.

Dentre os efeitos colaterais da morfina destacam-se a depressão respiratória, o íleo intestinal, as náuseas e vômitos e a retenção urinária, comuns a todos os opióides. A morfina desencadeia também liberação histamínica, que, por sua vez, leva ao aparecimento de broncoespasmo, especialmente em neonatos portadores de doença pulmonar crônica. Além disso, a liberação histamínica e a supressão do tônus adrenérgico são responsáveis pelo aparecimento de hipotensão arterial, mais prevalente em pacientes hipovolêmicos. A tolerância e a síndrome de

abstinência podem ser observadas, dependendo do tempo de utilização do fármaco e da estratégia empregada para a sua suspensão. O naloxone é um antagonista efetivo da morfina, podendo ser utilizado na dose de 0,001 mg/kg, quando se quer minimizar o prurido, ou na dose de 0,01 mg/kg, para reverter a depressão respiratória e a analgesia. Deve-se lembrar que o naloxone é contra-indicado nos pacientes que estão recebendo morfina há mais de cinco a sete dias, pois pode desencadear a síndrome de abstinência.

- *Citrato de Fentanil*: constitui-se, também, em agonista do receptor μ e vem sendo muito utilizado nas unidades de terapia intensiva neonatais. Ele pode ser empregado na dose de 1 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose}$ a cada duas a quatro horas, preferencialmente por via endovenosa. Quando se opta pela infusão contínua do fentanil, deve-se iniciar o esquema analgésico com as seguintes doses, também por via endovenosa:

- neonatos a termo (≥ 37 sem.): para dores moderadas, utilizar 0,5-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$. Para dores intensas, 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$.

- prematuros (< 37 sem.): para dores moderadas, utilizar 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$. Para dores intensas, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$.

A infusão contínua é a técnica de administração mais empregada devido à estabilidade dos níveis terapêuticos séricos da droga. O inconveniente dessa técnica é o aparecimento rápido do fenômeno de tolerância, sendo necessárias doses crescentes do fármaco para se obter o efeito analgésico desejado. Durante o uso intermitente do fentanil, o fenômeno de tolerância também ocorre, mas de modo mais lento. O citrato de fentanil desencadeia poucos efeitos adversos cardiovasculares, verificando-se ocasionalmente discreta bradicardia. A injeção rápida de doses elevadas do medicamento, acima de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pode levar à rigidez muscular, em especial na região da caixa torácica, tornando a ventilação muito difícil. Outros efeitos colaterais observados, comuns a todos os opióides, são a depressão respiratória, o íleo intestinal, as náuseas, os vômitos e a retenção urinária. Após a administração da droga por período superior a três dias, esta deve ser retirada de maneira gradual, a fim de se evitar a síndrome de abstinência. O naloxone também é um antagonista efetivo do fentanil, podendo ser utilizado na dose de 0,001 mg/kg, quando se quer minimizar o prurido e as náuseas, ou na dose de 0,01 mg/kg, para reverter a depressão respiratória e a analgesia. Diante de um quadro de rigidez torácica, indica-se o uso do naloxone (0,01 mg/kg) associado ao curare. Deve-se lembrar, de maneira análoga à morfina, que o naloxone é contra-indicado nos pacientes que estão recebendo a morfina há mais de três a cinco dias, pois a sua administração pode desencadear a síndrome de abstinência.

- *Meperidina*: não se constitui em opióide de escolha no período neonatal, pois apresenta vários efeitos cardiovasculares, como depressão da contratilidade miocárdica

através de uma ação direta da droga, liberação histamínica e supressão do tônus adrenérgico, que desencadeiam diminuição do débito cardíaco e hipotensão arterial. Além disso, seu metabólito, a normeperidina, pode levar ao aparecimento de tremores, hiperreflexia e crises convulsivas no recém-nascido. A literatura tem recomendado que o uso da meperidina em pediatria deva ser desencorajado ou mesmo abolido.

Além desses opióides clássicos, várias outras drogas da mesma família, desenvolvidas mais recentemente, têm sido discutidas para a analgesia do recém-nascido. Dentre elas, destacam-se o alfentanil, o sufentanil e o tramadol.

- *Alfentanil*: constitui-se em agonista do receptor μ e vem sendo esporadicamente utilizado nas unidades de terapia intensiva neonatal para a analgesia durante procedimentos cirúrgicos breves. Como o alfentanil tem um pequeno volume de distribuição no recém-nascido, com meia-vida mais curta do que no adulto, a dose necessária para a analgesia pode ser maior no período neonatal, comparada a outras faixas etárias. Ele é empregado na dose de 3 a 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose}$ por via endovenosa. A injeção rápida do medicamento pode levar à rigidez muscular, em especial na região da caixa torácica, tornando a ventilação muito difícil. Os efeitos colaterais observados, comuns a todos os opióides, são depressão respiratória, íleo, náusea, vômitos e retenção urinária. Outro inconveniente do alfentanil relaciona-se ao seu alto custo financeiro. Embora existam relatos do uso continuado do alfentanil para a analgesia de recém-nascidos criticamente doentes, internados em unidades de terapia intensiva, devido aos inconvenientes acima relatados, recomenda-se, nestes casos, a utilização da morfina ou do fentanil.

- *Sufentanil*: constitui-se em potente agonista do receptor μ_1 . Como o alfentanil, o sufentanil tem um pequeno volume de distribuição no recém-nascido, com meia-vida mais curta do que no adulto. Ele é empregado na dose de 1,5 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose}$ por via endovenosa. A injeção rápida do medicamento pode levar à rigidez muscular, em especial na região da caixa torácica, e desencadear vômitos e convulsões. Os efeitos colaterais observados, comuns a todos os opióides, são depressão respiratória, íleo, náusea, vômitos e retenção urinária. Outro inconveniente do fármaco relaciona-se ao seu alto custo financeiro. Doses de sufentanil acima de 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ levam a depressão do nível de consciência e bloqueio da resposta de hemodinâmica e endócrino-metabólica de estresse, sendo utilizado, portanto, principalmente como anestésico para grandes cirurgias.

- *Tramadol*: trata-se de um fármaco com características singulares, uma vez que seu modo de ação inclui características opióides e não-opióides. Por um lado, o tramadol se constitui em um agonista μ_1 , com cerca de 1/10 da potência analgésica da morfina. Por outro lado, o fármaco estimula a liberação de serotonina das terminações nervosas e inibe a recaptação tanto da serotonina como da noradrenalina. Ambos os neurotransmissores

estão envolvidos na ativação das vias descendentes inibitórias, moduladoras da dor. Dessa maneira, o tramadol tem excelentes propriedades analgésicas, causando menos obstipação intestinal e depressão respiratória do que a morfina, em doses equi-analgésicas. O seu potencial para o aparecimento de tolerância e dependência física também é consideravelmente menor do que a dos opióides clássicos. Apesar das vantagens potenciais do emprego do tramadol, os estudos com a aplicação do fármaco em crianças são escassos, e o relato do seu uso em recém-nascidos é raro. Em adultos, o tramadol é administrado na dose de 50 a 100 mg a cada 4 a 6 horas por via oral, retal ou endovenosa, não devendo-se exceder 400 mg da droga por dia. Em estudos clínicos no período neonatal, o tramadol foi utilizado na dose de 5 mg/kg/dia, dividida em três a quatro tomadas, respectivamente, a cada oito ou seis horas, por via oral ou endovenosa. Pode-se ainda administrar a droga por infusão contínua na dose de 0,10 a 0,25 mg/kg/hora, não havendo relatos de efeitos adversos importantes. Ressalta-se, novamente, a necessidade de pesquisas da farmacocinética, farmacodinâmica e segurança do tramadol em recém-nascidos criticamente doentes.

5. Anestésicos locais

A anestesia tópica pode ser um importante recurso para minimizar a dor de um procedimento necessário do ponto de vista diagnóstico ou terapêutico. Dentre os anestésicos locais disponíveis no mercado, a mistura eutética de prilocaína e lidocaína (EMLA®) pode produzir anestesia em pele intacta 60 a 90 minutos após a sua aplicação. Os estudos clínicos iniciais relatavam a presença de metaemoglobinemia, no recém-nascido, o que contra-indicaria o seu uso nestes pacientes. Trabalhos mais recentes têm demonstrado que a aplicação do EMLA® isoladamente, em um único procedimento, é segura no recém-nascido, desde que a área de pele coberta pelo anestésico não exceda 100 cm². Sua eficácia analgésica é controversa nessa faixa etária. O EMLA tem se mostrado eficaz para reduzir a dor desencadeada pela circuncisão no recém-nascido a termo. Com relação às punções arteriais, venosas e capilares, alguns estudos indicam eficácia analgésica do EMLA, enquanto outros demonstram uma baixa eficácia do anestésico, especialmente quando aplicado em prematuros. De qualquer maneira, o EMLA não vem sendo utilizado rotineiramente nas unidades de terapia intensiva neonatal porque:

- há necessidade de se esperar 60 a 90 minutos após a sua aplicação;
- leva a vasoconstricção, dificultando a punção venosa e a coleta de sangue;
- não pode ser utilizado repetidamente, pelo risco de metaemoglobinemia, devendo-se lembrar que o recém-nascido criticamente doente necessita de múltiplos "pequenos" procedimentos potencialmente dolorosos, a cada dia.

No momento, recomenda-se ainda a infiltração local de lidocaína em neonatos submetidos à punção líquórica, à inserção de cateter central, à drenagem torácica e, eventualmente, à punção arterial. O conceito de que a infiltração anestésica seria tão dolorosa quanto a agulha do procedimento não parece ser verdadeiro, como demonstram os estudos que medem alguns parâmetros fisiológicos em recém-nascidos submetidos à punção lombar com e sem anestesia tópica. O anestésico tópico age através do bloqueio dos canais de sódio nas terminações nervosas nociceptivas, responsáveis pela aferência do estímulo doloroso ao sistema nervoso central. A lidocaína a 0,5% **sem adrenalina** deve ser infiltrada na dose de 5 mg/kg. Se essa concentração não estiver disponível na unidade, a droga deve ser diluída em soro fisiológico a 0,9%. É interessante lembrar que a mistura da lidocaína com o bicarbonato de sódio (10 ml de lidocaína e 1 ml de bicarbonato de sódio a 8,4%) aumenta o pH da solução, acelerando o início da ação anestésica e eliminando a dor da infiltração. O anestésico tópico deve ser administrado por via subcutânea, após assepsia adequada da área a ser anestesiada, sendo o início da ação anestésica quase que imediato e a duração do efeito de 30 a 60 minutos após a infiltração. Deve-se sempre evitar a administração endovenosa da droga. A injeção endovenosa inadvertida da lidocaína ou o uso de doses excessivas da droga podem ocasionar o aparecimento de letargia, convulsões, depressão miocárdica e disritmias cardíacas. Diante dessas manifestações clínicas, deve-se manter a permeabilidade das vias aéreas e a volemia, além de tratar as convulsões com o fenobarbital sódico, por via endovenosa.

Sedação no recém-nascido

Os sedativos são agentes farmacológicos que diminuem a atividade, ansiedade e a agitação do paciente, podendo levar à amnésia de eventos dolorosos ou não dolorosos, **mas não reduzem a dor**. Tais medicamentos são indicados quando houver necessidade de acalmar o paciente, diminuir a sua movimentação espontânea e induzir o sono. A indicação mais freqüente do uso de sedativos no recém-nascido é a realização de procedimentos diagnósticos que requerem algum grau de imobilidade do paciente, como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e o eletroencefalograma, entre outros. O grupo de neonatos que mais se beneficia do uso continuado de sedativos, por dias ou semanas, parece ser aquele portador de patologias cirúrgicas, como os defeitos de fechamento da parede abdominal, que necessita ficar imobilizado às vezes por longos períodos de tempo, e os recém-nascidos a termo, agitados, com hipoxemia persistente e que necessitam de um suporte ventilatório agressivo. Na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, antes da prescrição do sedativo, todas as possíveis causas de agitação devem ser pesquisadas e tratadas adequadamente, o que inclui a presença de dor, a hipoxemia, a hipertermia, as lesões inflamatórias, etc.

Os medicamentos usados para a sedação do recém-nascido, de maneira ideal, devem ter as seguintes características: segurança, via de administração indolor, início rápido de ação, duração da ação previsível, reversibilidade, ausência de efeitos colaterais, especialmente depressão respiratória ou cardiovascular e ausência de efeito residual. Pode-se perceber que, infelizmente, não se dispõe de drogas que cumpram todos esses requisitos simultaneamente. Dentre os sedativos disponíveis para uso no recém-nascido, destacam-se o hidrato de cloral, os barbitúricos e os diazepínicos.

1. Hidrato de Cloral: trata-se de um sedativo-hipnótico utilizado para a realização de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos de curta duração, cujo mecanismo de ação ainda não está bem elucidado. Quando o paciente apresenta dor, o hidrato de cloral pode desencadear um efeito paradoxal, com hiperexcitabilidade e agitação. Existe uma grande preocupação em relação ao uso repetido da droga e possíveis efeitos carcinogênicos. Dessa maneira, não se recomenda a sua administração repetitiva ou continuada. Em recém-nascido, o acúmulo de metabólitos ativos pode desencadear o aparecimento de acidose metabólica e hiperbilirrubinemia direta e indireta. Em razão desses efeitos, alguns serviços têm advogado a suspensão do hidrato de cloral como componente do receituário infantil. Além disso, a droga pode, entre outros efeitos colaterais, levar a:

- irritação gástrica, com o aparecimento de náuseas, vômitos e diarreia;

- excitação paradoxal do sistema nervoso, com delírios, ataxia, alucinações e cefaléia;

- depressão residual do sistema nervoso, com sonolência;

- depressão miocárdica e arritmia cardíaca;

- obstrução de vias aéreas, por sonolência e flexão do pescoço, acompanhada de depressão respiratória, especialmente se o paciente está em uso de opióides ou outros depressores do sistema nervoso central.

Se o médico decidir pela sedação com hidrato de cloral, a dose é de 25 a 100 mg/kg por via oral, após a alimentação. A absorção do medicamento por via retal é errática. O início da ação do fármaco ocorre em 30 a 60 minutos e o término em 2 a 8 horas. Deve-se lembrar que a eliminação do hidrato de cloral é dependente da idade, sendo prolongada em recém-nascidos. Pode-se observar, em prematuros, efeitos residuais da droga até 64 horas após a sua administração. É necessário, portanto, ter cuidado especial com doses múltiplas de hidrato de cloral para evitar a sobreposição de suas ações farmacológicas e a potencialização de efeitos colaterais.

2. Barbitúricos: são potentes depressores do sistema nervoso central, além de apresentarem também um efeito anticonvulsivante. O nível de depressão da atividade neurológica depende da farmacocinética da droga, da sua dosagem, da via de administração, da idade do paciente,

da sua condição clínica e do uso simultâneo de outros fármacos. Deve-se lembrar que todos os barbitúricos não apresentam atividade analgésica intrínseca e podem até intensificar a sensação de dor. De maneira geral, eles são divididos em:

- *Barbitúricos de ação curta:* são utilizados principalmente para a anestesia geral, sendo seu representante mais conhecido o tiopental. O tiopental pode induzir sedação profunda, quando utilizado por via retal. Nesse caso, emprega-se a dose de 20 a 30 mg/kg, devendo ser administrada na concentração de 100 mg/ml. O início da sedação ocorre em 7 a 10 minutos e a duração do efeito é de 30 a 90 minutos. Mesmo por via retal, eventualmente, pode ocorrer depressão respiratória e obstrução de vias aéreas.

- *Barbitúricos de ação intermediária:* são utilizados principalmente para produzir imobilidade em pacientes pediátricos, que necessitam permanecer parados para a realização de procedimentos não dolorosos, sendo seu representante mais conhecido o pentobarbital. A dose endovenosa é de 0,5 a 1,0 mg/kg, seguido de incrementos de 1 mg/kg a cada 3 a 5 minutos. Nesse caso, o início de ação do fármaco ocorre em 1 a 10 minutos e a duração é de 1 a 4 horas. Quando se utiliza a via endovenosa, a droga deve ser infundida lentamente para evitar a depressão respiratória, a obstrução de vias aéreas e a hipotensão. Por via oral, retal ou intramuscular, a dose é de 2 a 6 mg/kg. Após, a ingestão oral do pentobarbital, o início de sua ação sedativa ocorre em 15 a 60 minutos e a duração da sedação é de 2 a 4 horas.

- *Barbitúricos de ação prolongada:* o principal medicamento desse grupo é o fenobarbital. Trata-se de um anticonvulsivante que apresenta um leve efeito sedativo. O nível terapêutico da droga, como anticonvulsivante, encontra-se entre 15 e 30 µg/ml de soro e o tóxico acima de 30 µg/ml. A sedação ocorre com cerca de 40 µg/ml e, portanto, muito próxima ao nível tóxico da droga. Além disso, a tolerância ao efeito sedativo ocorre rapidamente, em 2 a 7 dias. O fenobarbital não deve ser utilizado para a sedação de neonatos criticamente doentes, restringindo-se a sua indicação para a terapêutica das síndromes convulsivas.

3. Diazepínicos: constituem-se no grupo de drogas mais empregado como sedativo, ansiolítico e indutor de amnésia. Deve-se lembrar, entretanto, que esses fármacos não possuem qualquer atividade analgésica. Os diazepínicos potencializam a ação do ácido g-aminobutírico (GABA), um potente neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central, sendo indicados, no recém-nascido, para a sedação antes de procedimentos dolorosos ou não e para a sedação do paciente criticamente doente. Os benzodiazepínicos podem levar ao aparecimento de depressão respiratória, obstrução de vias aéreas, hipotensão e excitação paradoxal. Esses efeitos são potencializados por outros depressores do sistema nervoso central, como os opióides. Dentre os medicamentos mais utilizados no

período neonatal, destacam-se o diazepam, o midazolam e o lorazepam, sendo seu principal antagonista o flumazenil.

- *Diazepam*: é um potente sedativo e ansiolítico, com ação anticonvulsivante. No entanto, a tolerância ao efeito sedativo da droga ocorre rapidamente. Após doses repetidas, o diazepam leva à depressão do sistema cardiovascular e respiratório. Além disso, ele interfere na ligação bilirrubina-albumina, aumentando a quantidade de bilirrubina livre circulante. Por esses motivos, o diazepam raramente é utilizado nas unidades de terapia intensiva neonatais, sendo indicado, eventualmente, em situações onde são necessárias doses isoladas do medicamento para promover sedação de duração prolongada. Nesses casos, o diazepam pode ser usado por via endovenosa, na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg, com início de ação em 2 a 3 minutos e duração de 2 a 6 horas. O fármaco pode também ser administrado por via oral ou retal, na dose de 0,2 a 0,3 mg/kg, com início de ação em 7-15 minutos para a via retal e 30 a 60 minutos para a via oral. Em ambos os casos, a duração do efeito sedativo é de 2 a 6 horas.

- *Midazolam*: é uma droga com boa atividade sedativa e hipnótica, cerca de duas a quatro vezes mais potente do que o diazepam, largamente utilizada nas unidades de terapia intensiva neonatais. Os cuidados durante a sua administração referem-se à possibilidade do aparecimento de depressão respiratória e hipotensão, potencializadas pelo uso conjunto de opióides, convulsões durante infusões rápidas de doses muito elevadas e dependência física após 48 horas do início de sua utilização, implicando na necessidade de retirada gradual da droga para evitar a síndrome de abstinência. Além disso, o midazolam é o mais caro dos diazepínicos, com um custo econômico aproximado de US\$ 1,00 por cada miligrama do medicamento. O midazolam pode ser usado por via endovenosa intermitente, na dose de 0,05 a 0,15 mg/kg/dose, administrada lentamente, em 2 a 5 minutos, a cada 2 a 4 horas. O início da ação do fármaco ocorre em 1 a 3 minutos, o pico em 3 a 5 minutos, e a duração do efeito sedativo do midazolam, após a administração de dose única, é de 1 a 2 horas. Nos pacientes que requerem múltiplas doses do midazolam, é preferível a utilização da via endovenosa contínua, na dose de 0,1 a 0,6 mcg/kg/minuto, não devendo ser realizada dose de ataque no período neonatal. Neste caso, a droga pode ser infundida em soluções de glicose, salina ou água destilada, sendo compatível também com a nutrição parenteral. O fármaco pode, ainda, ser instilado por via intranasal na dose de 0,2 a 0,3 mg/kg do mesmo preparado endovenoso. O início da ação ocorre em 5 a 10 minutos e a duração do efeito sedativo é de 1 a 2 horas. A prescrição conjunta de midazolam e opióide requer extrema cautela, uma vez que existem relatos do aparecimento de encefalopatia, com diminuição da interação social, redução da atenção visual, posturas distônicas e corioatetose em crianças que utilizaram a combinação de fentanil e midazolam, por via endovenosa contínua, por 4 a 11 dias.

- *Lorazepam*: trata-se também de um anticonvulsivante, com um bom efeito sedativo e hipnótico. Como é uma droga de longa duração, o lorazepam é recomendado no recém-nascido apenas para a sedação na unidade de terapia intensiva ou para o tratamento do mal convulsivo, fazendo-se necessário o uso endovenoso do medicamento. A dose recomendada é de 0,03 a 0,05 mg/kg, podendo chegar, eventualmente a 0,1 mg/kg, por via endovenosa, devendo ser administrada lentamente, em 2 a 3 minutos. Esta dose pode ser repetida a cada 4 a 8 horas, de acordo com a indicação clínica. O início de sua ação ocorre em 1 a 5 minutos, o pico em 45 minutos e os efeitos farmacológicos duram, em geral, 3 e 4 horas, podendo eventualmente se prolongar até 24 horas. O lorazepam pode levar ao aparecimento de movimentos estereotipados, especialmente em prematuros, além da depressão respiratória, obstrução de vias aéreas e hipotensão, comuns a todos os diazepínicos. A droga vem sendo utilizada de maneira crescente como sedativo, em unidades de terapia intensiva neonatais e pediátricas da América do Norte. No entanto, o lorazepam não está disponível na forma injetável, no mercado brasileiro.

- *Flumazenil*: a administração de benzodiazepínicos pode levar à toxicidade aguda e crônica. Agudamente podem ocorrer desde alterações leves, como excitação paradoxal, até problemas graves, como depressão respiratória, hipotensão e coma. Quando algum desses efeitos é observado, há indicação de se interromper o uso do diazepínico, estabelecer uma via aérea pérvia, iniciar a ventilação com oxigênio a 100%, manter as condições cardiocirculatórias através de massagem cardíaca, expansores de volume e vasopressores, de acordo com a necessidade do paciente, e administrar o antagonista dos benzodiazepínicos. O flumazenil é um antagonista puro dos benzodiazepínicos, que inibe de forma competitiva o complexo receptor GABA-diazepínico no sistema nervoso central, sendo apresentado comercialmente em solução injetável de 10 ml, com 0,1 mg/ml. A dose inicial da droga é de 0,01 mg/kg, podendo ser repetida a cada 2 minutos, até a dose total de 1 mg (10 ml). Em geral, há reversão dos efeitos indesejados em 1 a 3 minutos e a duração do efeito do flumazenil é de 45 a 60 minutos. Como a duração do efeito do antagonista é inferior à do diazepínico, o paciente deve ser sempre observado por, no mínimo, 2 horas após o uso do flumazenil. Deve-se lembrar que o uso deste fármaco pode desencadear convulsões em recém-nascidos que recebem diazepínicos para o controle de convulsões.

Conclusão

Sabe-se, atualmente, que o recém-nascido, mesmo prematuro, apresenta todo o substrato anatômico e bioquímico para sentir dor. A dor sentida pelos recém-nascidos criticamente doentes pode alterar a sua estabilidade respiratória, cardiovascular e metabólica, aumentando os índices de morbidade e mortalidade neonatais. A dor sentida pelos recém-nascidos significa desconforto e sofrimento, podendo ter repercussões a longo prazo, em termos de

interação com a sua família e em termos de cognição e aprendizado. Dessa maneira, do ponto de vista médico, ético e humanitário, a dor do recém-nascido deve ser considerada e tratada. Apesar da existência de um arsenal terapêutico relativamente reduzido para a analgesia nessa faixa etária, existem alternativas seguras e eficazes para o tratamento da dor do recém-nascido doente.

Referências bibliográficas

- Aigrain EJ, Daoud P, Burtin P, Desplanques L, Beauvils F. Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet* 1994;344:646-50.
- Allen KD, White DD, Walburn JN. Sucrose as an analgesic agent for infants during immunization injections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:270-4.
- Anand KJS, Carr B. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborns and children. *Ped Clin North Am* 1989;36:795-822.
- Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *New Engl J Med* 1987;317:1321-9.
- Anand KJS. Analgesia and sedation in ventilated neonates. *Neon Resp Dis* 1995;5:1-12.
- Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain* 1994; 56:95-101.
- Barr RG, Young SN, Wrigth JH, Cassidy KL, Hendricks L, Bedard Y, et al. Sucrose analgesia and DPT immunizations at 2 and 4 months. *Dev Behav Pediat* 1995;16:220-5.
- Belsey EM, Rosenblatt DB, Lieberman BA. The influence of maternal analgesia on neonatal behavior. I. Phetidine. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:398-406.
- Berde C. Anesthesia and analgesia In: Cloherty JP, Stark AR, editors. *Manual of neonatal care*. 4ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.667-76.
- Bergman I, Steeves M, Burckart G, Thompson A. Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. *J Pediatr* 1991;119:644-51.
- Beyer JE, Wells N. The assessment of pain in children. *Ped Clin North Am* 1989;36:837-54.
- Beyer JE, Knapp TR. Methodological issues in the measurement of children's pain. *CHC Spring* 1986;14:233-41.
- Bhat R, Harb-Abu M, Chari G, Gulati A. Morphine metabolism in acutely ill preterm newborn infants. *J Pediatr* 1992;150:795-9.
- Blass EM, Hoffmeyer LB. Sucrose as an analgesic for newborn infants. *Pediatrics* 1991; 87:215-18.
- Booker PD, Beechey A, Lloyd-Thomas AR. Sedation of children requiring artificial ventilation using an infusion of midazolam. *Br J Anaesth* 1986;58:1104-8.
- Chay PCW, Duffy BJ, Walker JS. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:334-42.
- Connors K, Terndrup TE. Nasal versus oral midazolam for sedation of anxious children undergoing laceration repair. *Ann Emerg Med* 1994;24:1074-9.
- Corwin MJ, Lester BM, Golub HL. The infant cry: what can it tell us? *Curr Probl Pediatr* 1996;26:325-34.
- Craig KD, Hadjistavropoulos HD, Grunau RVE, Whitfield MF. A comparison of two measures of facial activity during pain in the newborn child. *J Pediatr Psychol* 1994; 19:305-18.
- Craig KD, Whitfield MF, Grunau RVE, Linton J, Hadjistavropoulos HD. Pain in the preterm neonate: behavioral and physiological indices. *Pain* 1993;52:287-99.
- Ellis DJ, Steward DJ. Fentanyl dosage is associated with reduced blood glucose in pediatric patients after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1990; 72:812-5.
- Fernandez CV, Rees EP. Pain management in Canadian level 3 neonatal intensive care units. *Can Med Assoc J* 1994;150:499-504.
- Finley GA, McGrath PJ. Introduction: the roles of measurement in pain management and research. In: Finley GA, McGrath PJ, editors. *Measurements of pain in infants and children*. Seattle: IASP Press; 1998. p.1-4.
- Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anesthesia. *Pain* 1989; 39:31-6.
- Franck LS. A new method to quantitatively describe pain behavior in infants. *Nurs Res* 1986;35:28-31.
- Golub HL, Corwin MJ. Infant cry: a clue to diagnosis. *Pediatrics* 1982;69:197-201.
- Greeley WJ, Bruijn NP. Changes in sufentanil pharmacokinetics within the neonatal period. *Anesth Analg* 1988;67:86-90.
- Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 1987; 28:395-410.
- Grunau RVE, Holsti L, Whitfield MF, Ling EY. Clinical bedside assessment of procedural pain in extremely low birth weight neonates: which body movements indicate distress? *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*; 1996; Vancouver, Canada. p.180 (Abstract, 232).
- Grunau RVE, Johnston CC, Craig KD. Neonatal facial responses to invasive and non-invasive procedures. *Pain* 1990;42:295-305.
- Grunau RVE, Whitefield M, Petrie J. Pain sensitivity and temperament in extremely low birthweight premature toddlers and preterm and full-term controls. *Pain* 1994;58:341-6.
- Guinsburg R, Berenguel RC, Xavier RC, Almeida MFB, Kopelman BI. Are behavioral scales suitable for preterm and term neonatal pain assessment? In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press; 1997. p.893-902.
- Hadjistavropoulos HD, Craig KD, Grunau RVE, Johnston CC. Judging pain in newborns: facial and cry determinants. *J Pediatr Psychol* 1994;19:485-91.
- Hamilton J. Premature babies and pharmacology. *Can Med Assoc J* 1995;153:1745-8.
- Hartley R, Gree M, Quinn MW, Rushforth JA, Levene MI. Development of morphine glucuronidation in premature neonates. *Biol Neonate* 1994;66:1-9.
- Hertzka RE, Gauntlett IA, Fisher DM, Spellman MJ. Fentanyl-induced ventilatory depression: effects of age. *Anesthesiology* 1989;70:213-8.
- Hickey PR, Hansen DD, Cramolini GM, Vincent RN, Lang P. Pulmonary and systemic hemodynamic responses to ketamine in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 1985;62:287-93.
- Hodgkinson R. Double-blind comparison of maternal analgesia and neonatal neurobehavior following intravenous butorphanol and meperidine. *J Int Med Res* 1979; 7:224.
- Howard CR, Howard FM, Weitzman ML. Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision: the effect on pain. *Pediatrics* 1994; 93:641-6.

40. International Association for the Study of Pain Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1979;6:249-52.
41. Johnston CC, Stevens B, Craig KD, Grunau RVE. Developmental changes in pain expression in premature, full-term, two and four-month-old infants. *Pain* 1993;52:201-8.
42. Johnston CC, Strada ME. Acute pain response in infants: a multidimensional description. *Pain* 1986;24:373-82.
43. Johnston CC. Psychometric issues in the measurement of pain. In: Finley GA, McGrath PJ, editors. *Measurements of pain in infants and children*. Seattle: IASP Press; 1998. p.5-20.
44. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, McMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neon Net* 1993;12:59-66.
45. Lawson RA, Smart NG, Gudgeon AC, Morton NS. Evaluation of an amethocaine gel preparation for percutaneous analgesia before venous cannulation in children. *Br J Anaesth* 1995;75:282-5.
46. Levene M. Pain relief and sedation during neonatal intensive care. *Eur J Pediatr* 1995; 154:S22-3.
47. Levene MI, Quinn MW. Use of sedatives and muscle relaxants in newborn babies receiving mechanical ventilation. *Arch Dis Child* 1992;67:870-3.
48. Levine JD, Gordon NC. Pain in prelingual children and its evaluation by pain-induced vocalization. *Pain* 1982;14:85-93.
49. Lilley CM, Craig KD, Grunau RE. The expression of pain in infants and toddlers: developmental changes in facial action. *Pain* 1997;72:161-70.
50. Mather LE. Pharmacology of opioids. *Med J Austr* 1986; 144:424-7.
51. McGrath PA. An assessment of children's pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. *Pain* 1987;31:147-76.
52. McGrath PJ. Behavioral measures of pain. In: Finley GA, McGrath PJ, editors. *Measurements of pain in infants and children*. Seattle: IASP Press; 1998. p.83-102.
53. McIntosh N, Van Veen L, Brameyer H. The pain of heel prick and its measurement in preterm infants. *Pain* 1993;52:71-4.
54. Mendel HG, Guarnieri KM, Sundt LM, Torjman MC. The effects of ketorolac and fentanyl on postoperative vomiting and analgesic requirements in children undergoing strabismus surgery. *Anesth Analg* 1995;80:1129-33.
55. Mikkelsen S, Feilberg VL, Christensen CB, Lundstrom KE. Morphine pharmacokinetics in premature and mature newborn infants. *Acta Paediatr* 1994;83:1025-8.
56. Morselli PL, Principi N, Tognoni G, Reali E, Belvedere G, Standen SM, et al. Diazepam elimination in premature and full term infants, and children. *J Perinat Med* 1973;1:133-41.
57. Murray AD. Infant crying as an elicitor of parenteral behavior: an examination of two models. *Psychol Bull* 1979;86:191-215.
58. Owens ME. Pain in infancy: conceptual and methodological issues. *Pain* 1984;20:213-30.
59. Pokela ML, Olkkola KT, Koivisto M, Ryhänen P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous meperidine in neonates and infants. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:342-9.
60. Pokela ML, Ryhänen PT, Koivisto ME, Olkkola KT, Saukkonen AL. Alfentanil-induced rigidity in newborn infants. *Anesth Analg* 1992;75:252-7.
61. Pokela ML. Effect of opioid-induced analgesia on b-endorphin, cortisol and glucose responses in neonates with cardio-respiratory problems. *Biol Neonate* 1993;64:360-7.
62. Pokela ML. Pain relief can reduce hypoxemia in distressed neonates during routine treatment procedures. *Pediatrics* 1994;93:379-83.
63. Porter F. Pain assessment in children: infants. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M, editors. *Pain in infants, children and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p.87-96.
64. Porter F. Pain in the newborn. *Clin Perinatol* 1989;6:549-64.
65. Purcell-Jones G, Dormon F, Sumner E. The use of opioids in neonates. A retrospective study of 933 cases. *Anaesthesia* 1987;42:1316-20.
66. Quinn MW, Otoo F, Rushforth JA, Dean HG, Puntis JWL, Wild J, et al. Effect of morphine and pancuronium on the stress response in ventilated preterm infants. *Early Hum Dev* 1992;30:241-8.
67. Quinn MW, Wild J, Dean HG, Hartley R, Rushforth JA, Puntis JWL, et al. Randomized double-blind controlled trial of effect of morphine on catecholamine concentrations in ventilated pre-term babies. *Lancet* 1993;342:324-7.
68. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996;12:13-22.
69. Stevens B. Composite measures of pain. In: Finley GA, McGrath PJ, editors. *Measurements of pain in infants and children*. Seattle: IASP Press; 1998. p.161-78.
70. Stevens BJ, Johnston CC, Grunau RVE. Issues of assessment of pain and discomfort in neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1995;24:849-55.
71. Sweet SD, McGrath PJ. Physiological measures of pain. In: Finley GA, McGrath PJ, editors. *Measurements of pain in infants and children*. Seattle: IASP Press; 1998. p.59-82.
72. Taddio A, Ipp M, Goldbach N, Stevens B, Koren G. Effect of circumcision on pain responses during vaccination in male infants. *Lancet* 1995;345:291.
73. Taddio A, Shennan AT, Stevens B, Leeder JS, Koren G. Safety of lidocaine-prilocaine cream in the treatment of preterm neonates. *J Pediatr* 1995;127:1002-5.
74. Truog R, Anand KJS. Management of pain in the post-operative neonate. *Clin Perinatol* 1989;16:61-78.
75. Tyler DC. Pharmacology of pain management. *Ped Clin North Am* 1994;41:59-71.
76. Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 3^a ed. New York: Churchill Livingstone, 1994.
77. Yaster M, Krane EJ, Kaplan RF, Coté CJ, Lappe DG. *Pediatric pain management and sedation handbook*. Saint Louis: Mosby-Year Book, 1997.
78. Yaster M, Nichols DG, Deshpande JK, Wetzell, RC. Midazolam-fentanyl intravenous sedation in children: case report of respiratory arrest. *Pediatrics* 1990;86:463-7.
79. Zhang AZ, Pasternak GW. Ontogenic of opioid pharmacology and receptors. *Eur J Pharmacol* 1981;73:29-40.

Endereço para correspondência:

Dra. Ruth Guinsburg

Rua Vicente Félix, 77 - apto. 09

CEP 01410-020 - São Paulo - SP

Fone: (011) 576.4109 - Fone/Fax: (011) 570.1676

E-mail: dpn@mandic.com.br