

Sedação e Analgesia em Neonatologia*

Sedation and Analgesia in Neonatology

Yerkes Pereira e Silva¹, Renato Santiago Gomez, TSA², Thadeu Alves Máximo³, Ana Cristina Simões e Silva⁴

RESUMO

Silva YP, Gomez RS, Máximo TA, Silva ACS — Sedação e Analgesia em Neonatologia.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A importância do estudo da dor em Neonatologia se deve ao fato de que a sensação de dor e estresse significa sofrimento e desconforto para os recém-nascidos e, apesar desse conhecimento, pouco tem sido feito para minimizá-los. Nessa revisão foram discutidas: a prevenção da dor, as medidas não-farmacológicas e farmacológicas para o seu tratamento e a sedação em recém-nascidos.

CONTEÚDO: Várias são as medidas não-farmacológicas que podem ser tomadas com intuito de prevenir a dor nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal e também para tornar o ambiente mais humanizado e menos estressante para os pacientes e seus familiares. O tratamento da dor no recém-nascido consiste em medidas não-farmacológicas (sucção não-nutritiva, glicose) e farmacológicas (analgésicos não-opioides, opioides e anestésicos locais). A sedação em recém-nascidos é produzida por fármacos que agem diminuindo a atividade, a ansiedade e a agitação do paciente, podendo levar à amnésia de eventos dolorosos ou não-dolorosos. A sedação pode ser feita pela administração de hidrato de cloral, barbitúricos, propofol e benzodiazepínicos.

CONCLUSÕES: A prevenção da dor e a indicação de analgesia devem ser individualizadas e sempre consideradas em todos os recém-nascidos portadores de doenças potencialmente dolorosas e/ou submetidos a procedimentos invasivos, cirúrgicos ou não.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opióides: morfina, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil; ANALGÉSICOS, Não-opioides: paracetamol, dipirona, indometacina; ANESTÉSICOS: Local; DOR, Tratamento: não-farmacológico, farmacológico; SEDAÇÃO: recém-nascido.

SUMMARY

Silva YP, Gomez RS, Máximo TA, Silva ACS — Sedation and Analgesia in Neonatology.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The study of pain in neonatology is important because pain and stress mean suffering and discomfort for newborns and, despite it, very little has been done to minimize them. In this revision we discuss: prevention of pain, non-pharmacological and pharmacological treatment, and sedation in newborns.

CONTENTS: Several non-pharmacological measures can be taken to prevent pain in Neonatal Intensive Care Units, and to humanize and reduce the stress on the environment for patients and their families. Pain treatment in the newborn consists of non-pharmacological (non-nutritive suckling, glucose) and pharmacological (non-opioid analgesics, opioids, and local anesthetics) measures. Sedation in the newborn is achieved with drugs that decrease activity, anxiety, and agitation of the patient, and that could lead to amnesia of painful and non-painful events. Sedation can be accomplished with chloral hydrate, barbiturates, propofol, and benzodiazepines.

CONCLUSIONS: Prevention of pain and the indication of analgesia should be individualized and always considered in every newborn with potentially painful disorders and/or undergoing invasive procedures, surgical or not.

Key Words: ANALGESICS, Opioids: morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanyl; ANALGESICS: Non-opioids: paracetamol, dipyrone, indomethacin; ANESTHETICS: Local; PAIN, Treatment: non-pharmacologic, pharmacologic; SEDATION: newborn.

*Recebido do (Received from) Hospital Life Center e Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG), Belo Horizonte, MG

1. Anestesiologista e Neonatologista do Hospital Life Center, Belo Horizonte, MG
2. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da FM/UFMG
3. Aluno de Graduação da FM/UFMG
4. Professora Adjunto do Departamento de Pediatria da FM/UFMG

Apresentado (Submitted) em 12 de julho de 2006
Aceito (Accepted) para publicação em 25 de junho de 2007

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Yerkes Pereira e Silva
Rua Santa Rita Durão, 865, Apto. 903, Funcionários
30315-560 Belo Horizonte, MG
E-mail: yerkesps@uol.com.br ou yerkes@lifec.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

INTRODUÇÃO

O alívio da dor e o conforto do paciente são missões médicas primordiais, envolvendo questões éticas e humanitárias do exercício da medicina e, assim, a dor do recém-nascido também deve ser reconhecida e tratada^{1,2}. A importância do estudo da dor em neonatologia deve-se ao fato de que a sensação de dor e estresse significa sofrimento e desconforto para os recém-nascidos e, apesar desse conhecimento, pouco tem sido feito para minimizá-los³.

A indicação de analgesia deve ser individualizada e sempre considerada em todos os recém-nascidos portadores de doenças potencialmente dolorosas e/ou submetidos a procedimentos invasivos, cirúrgicos ou não. Atualmente, há consenso mundial sobre a importância do controle da dor no recém-nascido, porém vários trabalhos evidenciam que médicos e enfermeiros mostram-se quase sempre incapazes de identificar e tratar a dor do recém-nascido e do lac-

tente que não se queixa verbalmente ⁴⁻⁷. Assim, a falta da verbalização é um dos maiores obstáculos ao diagnóstico e tratamento adequado da dor em neonatos na unidade de terapia intensiva ¹.

O consenso de especialistas da área, realizado em 2001, definiu alguns princípios gerais da sedação e analgesia em neonatologia ⁸: a) a dor no recém-nascido é, em geral, não-reconhecida e subtratada, devido à falta de condições verbais da criança em expressá-la; b) se um procedimento é doloroso nos adultos ele deve ser considerado doloroso em recém-nascidos e em prematuros; c) comparados com crianças maiores e adultos, os recém-nascidos, sobretudo os prematuros, podem apresentar sensibilidade maior à dor e serem mais suscetíveis aos efeitos de longo prazo da estimulação nociceptiva; d) o tratamento adequado da dor em recém-nascidos está associado à diminuição de morbidade e da mortalidade; e) o uso apropriado de intervenções ambientais, comportamentais e farmacológicas pode prevenir, reduzir ou eliminar a dor do recém-nascido em muitas situações clínicas; f) a sedação não proporciona alívio da dor e pode mascarar a resposta do recém-nascido ao estímulo doloroso; g) os profissionais de saúde têm a responsabilidade de avaliação, prevenção e manuseio da dor em recém-nascidos.

PREVENÇÃO DA DOR NO RECÉM-NASCIDO

Várias são as medidas comportamentais (não-farmacológicas) que podem ser realizadas com o intuito de prevenir a dor nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal e também para tornar o ambiente mais humanizado e menos estressante para os pacientes e seus familiares: controlar a incidência de luzes fortes sobre o recém-nascido; diminuir o ruído a sua volta (alarmes e conversas); racionalizar a manipulação do paciente (preservar períodos livres para o sono e evitar múltiplas coletas de sangue que devem ser agrupadas), utilizando protocolos de manipulação mínima; estimular o uso de cateteres centrais; diminuir a quantidade de esparadrapos e outras fitas adesivas sobre a pele; posicionar de forma adequada o tubo traqueal evitando sua tração ou movimentação desnecessária; cuidados com o material de monitoração (observar a adaptação do manguito de pressão não-invasiva reduzindo os intervalos de medição, dos eletrodos do eletrocardiograma, dos sensores do oxímetro de pulso promovendo seu rodízio); e sempre que possível prover o contato pele a pele entre os pais e o recém-nascido ⁹⁻¹⁰.

TRATAMENTO DA DOR NO RECÉM-NASCIDO

Tratamento Não-Farmacológico

Uso de Sucção Não-Nutritiva

Pode ser utilizada em pequenos procedimentos. Embora haja controvérsias a respeito do uso da chupeta em unidades neonatais devido a sua associação a 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, diminuindo as repercussões fisiológicas e comportamentais ^{1,10}. Assim, acredita-se que o seu uso deva ser estimulado de maneira seletiva em populações específicas de recém-nascidos. Constitui-se em medida coadjuvante para o tratamento da dor do recém-nascido, parecendo não apresentar propriedades analgésicas intrínsecas ¹¹.

Solução Glicosada

Nos últimos anos, vem-se discutindo a utilização da água com açúcar como analgésico ¹². Demonstrou-se, em modelos animais, que o efeito analgésico da glicose pode ser revertido com antagonistas de opióides, o que sugere um mecanismo de ação envolvendo a liberação de endorfinas ¹³. A revisão do Cochrane Group ¹⁴ mostra redução significativa dos indicadores de dor quando a glicose foi usada como analgésico em recém-nascidos prematuros e de termo submetidos à coleta de sangue. O efeito mais consistente é a redução do tempo total de choro. Poucos trabalhos consideram efeitos adversos e ressaltam que esses são mínimos, como a diminuição temporária de saturação da hemoglobina pelo oxigênio. Não existe um consenso sobre a dose adequada de glicose a ser usada (0,012 a 0,12 g) e doses repetidas parecem ser mais eficazes que uma dose única. Além disso, parece haver sinergismo entre o uso de chupetas (sucção não-nutritiva) com a glicose ¹⁵. Assim, é possível recomendar o emprego clínico de soluções glicosadas por via oral, cerca de um a dois minutos antes de pequenos procedimentos, como punções capilares, venosas ou arteriais.

Tratamento Farmacológico

Analgesicos Não-Opióides

Antiinflamatórios não-hormonais são os principais medicamentos do grupo. Esses fármacos agem inibindo a ciclooxigenase, diminuindo a síntese de prostaglandinas e, conseqüentemente, o processo inflamatório ¹⁶. São indicados para dor leve ou como adjuvante no tratamento da dor moderada e intensa ou quando a dor está associada a algum processo inflamatório.

Paracetamol

O paracetamol é um medicamento seguro para uso no período neonatal. O início da ação analgésica é lento, cerca de uma hora, sendo pouco efetivo em processos dolorosos intensos ¹. A dose preconizada em neonatologia é de 10 a 15 mg.kg⁻¹ em recém-nascidos de termo e 10 mg.kg⁻¹ em prematuros; com intervalo de seis horas não devendo exceder cinco doses do fármaco ao dia ¹. Deve ser administrado por via oral uma vez que o paracetamol venoso não está dispo-

nível no Brasil. Ele está indicado no tratamento de dor com intensidade leve e moderada, é útil como coadjuvante na analgesia pós-operatória de recém-nascidos, pois não interfere na agregação plaquetária nem induz irritação gástrica¹⁷. Apresenta baixa hepatotoxicidade em recém-nascidos, uma vez que as vias enzimáticas hepáticas responsáveis pela produção do metabólito tóxico estão imaturas. O fármaco está contra-indicado em recém-nascidos portadores de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase¹.

Dipirona

Em decorrência da falta de estudos clínicos e farmacológicos que respaldem seu uso, o fármaco não é recomendado nessa faixa etária¹. Porém, a grande experiência com seu uso no Brasil demonstra a segurança e eficácia analgésica e antitérmica, inclusive no período neonatal, sem incidência aumentada de efeitos colaterais comprovados¹⁰. A dose é de 10 a 15 mg.kg⁻¹ a cada seis horas, podendo ser administrada por via oral ou venosa¹⁰.

Indometacina

Seu uso está indicado em recém-nascidos para tratamento da persistência do canal arterial, não havendo estudos que justifiquem seu emprego como analgésico no período neonatal¹⁶.

Analgésicos Opióides

Constituem a mais importante arma para o tratamento da dor em recém-nascidos gravemente enfermos. Os analgésicos opióides ligam-se aos três maiores grupos de receptores de membrana na medula espinal e no córtex: μ , κ e δ . O estímulo aos receptores inibe a transmissão do estímulo nociceptivo aos centros superiores de processamento. Os opióides inibem a aferência da dor na medula espinal e ativam as vias descendentes inibitórias¹⁸. Devido à ação em outros receptores opióides, podem causar depressão respiratória, sedação, íleo, retenção urinária, náusea, vômitos e dependência física^{18,19}. A via oral é de mais fácil administração e proporciona níveis séricos constantes, mas não é apropriada para pacientes gravemente enfermos ou após grandes procedimentos cirúrgicos. Nesse caso, a via venosa deve ser usada ponderando-se o uso em infusão contínua a fim de se evitar flutuações nos níveis séricos do fármaco. Deve-se evitar a aplicação intramuscular porque ela causa dor, mas esses agentes podem ainda ser usados pelas vias transdérmica, transmucosa, retal, subcutânea, intratecal e peridural¹.

Morfina

É o padrão dentre os agonistas do receptor μ , sendo potente analgésico e sedativo, além de apresentar baixo custo¹⁸. O

início de ação varia de três a cinco minutos com $T_{1/2,Ke0}$ (meia vida de equilíbrio entre o plasma e o local de ação — cérebro) de 30 minutos²⁰. Estudos de farmacocinética após doses em *bolus* mostraram que em recém-nascidos prematuros, menores e maiores de 30 semanas de gestação, observa-se meia-vida de eliminação maior e depuração diminuída nos pacientes mais prematuros, apesar de variações individuais importantes terem sido notadas nos dois grupos²¹. Avaliando-se a meia-vida de eliminação, a depuração e o metabolismo da morfina em recém-nascidos de 24 a 40 semanas, de idade gestacional do primeiro ao sexagésimo dia de vida, notou-se um espectro amplo de variação nos parâmetros farmacocinéticos, e a meia-vida tende a diminuir e a depuração a aumentar com o aumento da idade gestacional^{21,22}. Todos os recém-nascidos excretaram mais de 20% da morfina de forma não-metabolizada e um terço deles não metabolizou a morfina em seus metabólitos primários²². Considerando-se o uso da morfina em infusão contínua em recém-nascidos, os estudos de farmacocinética mostraram também aumento do *clearance* e da meia-vida de eliminação se comparados com os pacientes adultos²³. O aumento do *clearance* da morfina nos primeiros seis meses de vida se deve mais à elevação do poder de glicuronidação do que às mudanças na ligação a proteínas ou à percentagem de sulfatação. Assim, a concentração plasmática da morfina mostrou-se duas a três vezes maior em recém-nascidos de termo e quatro vezes maior no prematuro do que em crianças maiores. Além disso, o nível plasmático do fármaco tende a aumentar mesmo depois que ele tenha sido descontinuado devido à recirculação entero-hepática²⁴.

Poucos investigadores têm tentado caracterizar a concentração mínima de morfina necessária para analgesia em recém-nascidos. Chay e col. mostraram que uma concentração de morfina de 125 ng.mL⁻¹ era necessária para produzir sedação adequada em 50% dos recém-nascidos estudados (de termo e prematuros)²⁵. Como concentrações de 4 a 65 ng.mL⁻¹ são consideradas como analgésicas em crianças maiores, uma explicação para a discrepância entre as necessidades aumentadas de morfina no período neonatal são as baixas concentrações do metabólito morfina-6-glicuronídeo (M6G) que são produzidas e a imaturidade do sistema receptor opióide (diminuição da concentração de receptores e/ou da afinidade pelos receptores) no encéfalo do recém-nascido¹⁸. Além dos efeitos colaterais comuns a todos os opióides (depressão respiratória, náuseas, vômitos e retenção urinária), a morfina desencadeia liberação de histamina, podendo provocar broncoespasmo em recém-nascidos portadores de doença pulmonar crônica. A liberação de histamina e a inibição do tônus adrenérgico podem levar à hipotensão arterial, sobretudo em recém-nascidos hipovolêmicos. A tolerância e a síndrome de abstinência podem ser observadas dependendo do tempo de utilização e da estratégia empregada para a suspensão do fármaco¹⁸. As doses recomendadas para o período neonatal são¹:

- administração intermitente de 0,05 a 0,20 mg.kg⁻¹ por dose até a cada quatro horas por via venosa;
- administração contínua para recém-nascidos de termo de 5 a 20 µg.kg⁻¹.h⁻¹ e para recém-nascidos prematuros de 2 a 10 µg.kg⁻¹.h⁻¹.

Fentanil

É muito usado em neonatologia devido à sua capacidade de prover rápida analgesia com estabilidade hemodinâmica¹⁶. Apresenta início de ação mais rápido e duração mais curta (menos de duas horas) comparando-se com a morfina, sendo seu T_{1/2}Ke0 de 6,4 minutos e meia-vida contexto-sensitiva após quatro horas de infusão de 260 minutos^{20,23}. Redistribui-se dos receptores opióides para outros tecidos, como músculos, estômago e gordura. Assim, aumentos transitórios da concentração plasmática em virtude da redistribuição do fármaco a partir desses tecidos podem ocorrer. Apresenta alto metabolismo hepático e o *clearance* é primariamente dependente do fluxo hepático¹⁸. A farmacocinética pode estar alterada na presença de aumento da pressão intra-abdominal, pois nessas situações observa-se diminuição do fluxo hepático e do débito cardíaco, permitindo o acúmulo do fentanil em locais de má perfusão e recirculação posteriormente²⁴. Doses altas (acima de 5 µg.kg⁻¹), quando injetadas rapidamente, podem levar à rigidez muscular, em especial da caixa torácica, dificultando a ventilação e induzindo laringoespasmos em recém-nascidos²⁶. As doses recomendadas para o período neonatal são¹⁰:

- administração intermitente de 1 a 4 µg.kg⁻¹ por dose, a cada 2 a 4 horas, por via venosa;
- administração contínua em recém-nascidos de termo de 0,5 a 3 µg.kg⁻¹.h⁻¹ por via venosa e para recém-nascidos prematuros de 0,5 a 2 µg.kg⁻¹.h⁻¹ por via venosa. A desvantagem da infusão contínua é o aparecimento rápido do efeito de tolerância, sendo necessárias doses crescentes do fármaco para se obter o efeito analgésico desejado¹.

Sufentanil

Opióide sintético, agonista potente do receptor µ apresentando meia-vida curta. Sua meia-vida contexto sensitiva após quatro horas de infusão é de 30 min, apresentando meia-vida de eliminação de 2,2 a 4,6 horas e equilíbrio entre o plasma e o encéfalo de 6,2 minutos²³. Como o sufentanil é altamente ligado à glicoproteína ácida alfa-1, a ligação protéica do fármaco é dependente dos níveis séricos dessa proteína. Como a concentração plasmática dessa proteína é diminuída em recém-nascidos, o fármaco na forma livre é muito maior nesses pacientes do que em crianças maiores²⁷. Os estudos de farmacocinética do sufentanil mostram resultados semelhantes aos do fentanil, como *clearance* diminuído e meia-vida de eliminação aumentada nos recém-nascidos prematuros, comparados com os recém-nascidos

de termo e crianças maiores²⁴. A dose é de 0,5 a 1,5 µg.kg⁻¹ por dose. A injeção rápida pode levar a rigidez torácica, vômitos e convulsões¹⁰.

Alfentanil

Opióide sintético derivado do fentanil apresentando um quarto de sua potência. O início de ação após infusão venosa é imediato e o pico do efeito acontece em um minuto com um T_{1/2}Ke0 de 0,9 a 1,4 minuto^{20,23}. A meia-vida contexto sensitiva após quatro horas de infusão é de 60 minutos e a duração de ação é de cerca de um terço da do fentanil^{20,23}. De maneira geral, o *clearance* do alfentanil está diminuído nos recém-nascidos e sua meia-vida é prolongada^{18,20}. O volume de distribuição pode estar aumentado por causa da maior percentagem de água corporal e/ou pela diminuição da ligação às proteínas^{18,20}.

Remifentanil

Opióide sintético, agonista dos receptores µ, possuindo a mesma potência do fentanil. Apresenta todas as características farmacodinâmicas de sua classe (analgesia, estabilidade hemodinâmica, depressão respiratória e rigidez muscular), porém apresenta perfil farmacocinético único devido à estrutura éster que o torna suscetível ao rápido metabolismo por esterases plasmáticas e teciduais não-específicas e que redundam em sua ação ultracurta²⁸. A meia-vida contexto-sensitiva após quatro horas de infusão é de apenas quatro minutos, fazendo com que o término da ação independa do tempo de infusão²³. Assim, a recuperação dos efeitos do remifentanil ocorre rapidamente (dentro de cinco a dez minutos) e um nível fixo de concentração é atingido após cinco a dez minutos de uma mudança na velocidade de infusão. Durante a meia-vida de distribuição (0,9 minuto) e eliminação (6,3 minutos) é estimado que 99,8% do remifentanil seja eliminado. Portanto, ao contrário de outros análogos do fentanil a duração de ação do remifentanil não aumenta com a administração prolongada²³. Além disso, a farmacocinética não se altera na presença de insuficiência hepática ou renal desde que o metabolismo pelas esterases não-específicas esteja preservado²⁹. Os efeitos farmacodinâmicos seguem de perto as concentrações sanguíneas, permitindo correlação direta entre dose, níveis sanguíneos e a resposta^{30,31}. Podem ocorrer alterações hemodinâmicas (hipotensão arterial e bradicardia); respiratórias (depressão respiratória); rigidez muscular relacionada com a dose e a velocidade de infusão de um *bolus*. Por outro lado, não se observa liberação de histamina em doses convencionais²³. Samartino e col. avaliaram a eficácia e segurança do uso contínuo por via venosa de remifentanil em recém-nascido prematuro que seriam submetidos à laserterapia para tratamento da retinopatia da prematuridade. A recuperação rápida e o retorno ao *status* pré-operatório, associado à ausência de efeitos colaterais e aos excelentes níveis de anal-

gesia e anestesia obtidos confirmaram a eficácia e a segurança da administração contínua de remifentanil em recém-nascidos prematuros e dão substrato à escolha desse opióide ³².

As doses variam de acordo com o objetivo desejado ²³ e, em recém-nascidos a dose inicial em *bolus* para intubação varia de 1 a 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ e para infusão contínua de 0,1 a 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ³³.

Outros Opióides

O tramadol e a codeína também são utilizados para o tratamento da dor moderada. O tramadol tem 1/10 da potência da morfina e seu mecanismo de ação inclui características de opióides e não-opióides. Estimula a liberação de serotonina nas terminações nervosas e inibe a recaptção tanto de serotonina quanto de noradrenalina ³⁴. Causa pouca depressão respiratória e constipação intestinal, além de ter um menor potencial para desenvolver tolerância e dependência ³⁴. Apesar das vantagens potenciais do emprego, os estudos com a aplicação desse fármaco em crianças são escassos e por isso seu uso em neonatologia ainda é limitado. A meperidina, por outro lado, está praticamente proscrita para o tratamento da dor, sobretudo em decorrência da formação de metabólitos tóxicos (normeperidina) que podem diminuir o limiar convulsivo ¹⁰.

Anestésicos Locais

O EMLA[®] (mistura eutética de lidocaína e prilocaína) produz anestesia em pele intacta, é seguro no recém-nascido quando aplicado isoladamente em um único procedimento e é eficaz para reduzir a dor causada por circuncisão, punções arteriais, venosas e punção lombar ³⁵. Como desvantagens, pode-se citar a latência de cerca de 60 minutos; vasoconstrição que dificulta a punção venosa e o risco de metaemoglobinemia ³⁵. O ELA-Max creme é um anestésico local também para uso tópico sendo seu início de ação em cerca de 30 minutos. Causa menos vasoconstrição do que o EMLA ³⁶. A infiltração local de anestésico local (lidocaína) é indicada na punção lombar, inserção de cateter central, drenagem torácica e, eventualmente, na punção arterial. O início da ação é quase imediato e a duração do efeito, de 30 a 60 minutos após a infiltração. Deve-se sempre respeitar a dose máxima de 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ¹⁰.

SEDAÇÃO NO RECÉM-NASCIDO

A sedação em recém-nascidos é produzida por fármacos que agem diminuindo a atividade, ansiedade e a agitação do paciente, podendo levar à amnésia de eventos dolorosos ou não-dolorosos ¹. No entanto, tais medicamentos em geral não reduzem a dor e, pelo contrário, poderiam potencializá-la, apesar de alguns analgésicos opióides como a morfina também terem a capacidade de sedação ³⁷. Antes

da prescrição de qualquer sedativo, todas as possíveis causas de agitação devem ser pesquisadas e tratadas de forma adequada, como dor, fome, hipoxemia, hipotermia, hipertermia, lesões inflamatórias, inadequação dos parâmetros de ventilação mecânica, entre outras. As principais indicações de sedação no recém-nascido são a realização de procedimentos diagnósticos que exigem algum grau de imobilidade (tomografia computadorizada e ressonância magnética); suporte ventilatório agressivo em recém-nascidos agitados com hipoxemia persistente e pós-operatório de intervenções cirúrgicas como as de fechamento de parede abdominal ^{1,38}. Algumas escalas são mais apropriadas para avaliar o grau de sedação do paciente nessa faixa etária, como a escala de COMFORT ³⁹.

Hidrato de Cloral

O hidrato de cloral é sedativo e hipnótico, sendo utilizado para procedimentos diagnósticos ou terapêuticos de curta duração. Seu mecanismo de ação ainda não está bem elucidado e sua eliminação é dependente da idade, sendo lenta no recém-nascido ³⁸. Pode-se observar ainda, em prematuros, efeito residual do fármaco até 64 horas após a sua administração. Seu metabólito ativo, o tricloroetanol, é mutagênico e pode causar lesão cromossômica. Também pode levar a hiperbilirrubinemia direta e indireta e acidose metabólica em recém-nascidos. Pode causar irritação gástrica, com aparecimento de náuseas, vômitos e diarreia, alucinações, cefaléia, depressão residual do sistema nervoso com sonolência, depressão miocárdica com disritmia cardíaca, obstrução de vias aéreas e depressão respiratória. Por causa desses efeitos ele não é recomendado para uso no período neonatal ^{1,40}.

Barbitúricos

Os barbitúricos são potentes depressores do sistema nervoso central e têm efeito anticonvulsivante ⁴⁰. Não apresentam atividade analgésica intrínseca e podem até intensificar a sensação de dor ³⁷. O nível de depressão da atividade neurológica depende da farmacocinética do agente, da dose, da via de administração, da condição clínica e do uso simultâneo de outros fármacos ¹.

Propofol

O propofol é um potente depressor do sistema nervoso central, cuja ação é rapidamente reversível, sem deixar sedação residual ⁴¹. O início da ação ocorre, em geral, em cerca de um a três minutos após a infusão do fármaco, durando cerca de 15 a 20 minutos. O medicamento possui atividade antiemética, sendo indicado para sedação durante procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou para indução de anestesia geral em crianças maiores e adultos. Causa depressão respiratória e hipotensão arterial, potencializadas pelo uso con-

comitante de opióides, cetamina ou óxido nitroso. A segurança para o uso na população neonatal ainda é motivo de estudo ⁴². A síndrome de infusão do propofol é uma preocupação quando o fármaco é usado em infusão contínua por longos períodos de tempo (mais de 24 horas) e em altas doses (mais de $75 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) ^{41,43}.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são os fármacos mais empregados para sedação, ansiólise e indução de amnésia. Não apresentam qualquer atividade analgésica e podem, inclusive, exercer efeito antianalgésico ⁴⁴. Podem levar ao aparecimento de depressão respiratória, obstrução de vias aéreas, hipotensão arterial e excitação paradoxal e os seus efeitos são potencializados pelos opióides ⁴⁰.

Diazepam

É um potente sedativo ansiolítico com ação anticonvulsivante. No entanto, a tolerância ao efeito sedativo é rápida. Interfere na ligação albumina-bilirrubina aumentando a quantidade de bilirrubina livre circulante. Raramente é utilizado em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal, a não ser como dose isolada para promover sedação de duração prolongada, na dose de $0,05$ a $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por via venosa, apresentando início de ação em dois a três minutos e duração de duas a seis horas ⁴⁵.

Midazolam

É um benzodiazepínico com boa atividade sedativa hipnótica, que apresenta potência duas a quatro vezes maior do que o diazepam, tem rápido início de ação e pode causar amnésia ⁴⁶. Apresenta tempo de equilíbrio plasma-encéfalo ($T_{1/2, \text{Ke0}}$) entre $0,9$ e $5,6$ minutos, sendo de $2,7$ minutos o período de tempo necessário para que $87,5\%$ desse equilíbrio ocorra ⁴⁶. Em recém-nascidos gravemente enfermos a meia-vida de eliminação pode estar muito prolongada ($6,5$ a 12 horas) assim como seu *clearance* diminuído ($0,07$ a $0,12 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Pode ainda causar depressão respiratória e hipotensão arterial, potencializadas pelo uso concomitante de opióides, além de poder levar à dependência física se usado de forma contínua por mais de 48 horas ¹. Apesar de ser um sedativo eficaz comparado com o placebo, ainda não se podem tirar conclusões definitivas sobre sua efetividade e segurança no recém-nascido ^{47,48}. Quando usado por via venosa intermitente, as doses em *bolus* são de $0,05$ a $0,20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, administrado a cada duas a quatro horas, com início de ação de um a três minutos, pico de ação de três a cinco minutos e duração de uma a duas horas. Se usado por via venosa contínua, em geral as doses variam de 1 a $6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ^{1,10}. A via intranasal tem sido desaconselhada, devido ao risco de toxicidade ao sistema nervoso central ao ser absorvido, entrando em contato direto com o

nervo olfatório via placa crivosa ⁴⁹. Um possível efeito colateral é o aparecimento de convulsões quando é feita a administração rápida e em doses elevadas ⁵⁰. Pode ainda causar diminuição do fluxo sanguíneo para artéria cerebral média em recém-nascidos prematuros ^{51,52}, além de efeitos neurológicos transitórios (hipertonia, hipotonia, movimentos coréicos, movimentos discinéticos, mioclonia e atividade epileptiforme).

Não há dados suficientes para promover o uso de infusão contínua de midazolam como sedativo para recém-nascidos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Apesar de o midazolam ser usado muitas vezes de forma indiscriminada, de modo isolado ou em associação ao fentanil nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais, foi demonstrado que o seu uso em infusão contínua em recém-nascidos prematuros está associado a efeitos adversos graves, como morte, leucomalácia e hemorragia periintra-ventricular ⁴⁸.

Antagonistas de Benzodiazepínicos e de Opióides

A disponibilidade de antagonistas específicos para os benzodiazepínicos e para os opióides aumentou a segurança da sedação para procedimentos, já que a depressão respiratória pode ser revertida com rapidez ¹⁰.

A naloxona é um antagonista não-seletivo de opióides, extremamente potente e que deve ser usada na dose de 1 a $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ para reverter depressão respiratória causada pelo uso dos opióides. Como tem meia-vida curta (meia-vida de eliminação de 60 minutos) a maioria dos pacientes pode necessitar de doses repetidas, infusão contínua ou depósito intramuscular, além de monitoração, para evitar efeito rebote do quadro de sedação e depressão respiratória. É um antagonista não apenas dos efeitos adversos, como depressão respiratória, rigidez muscular e efeitos gastrintestinais, mas também da sedação e da analgesia ²³.

O flumazenil é um antagonista puro dos benzodiazepínicos que inibe de forma competitiva o complexo receptor GABA-diazepínico no sistema nervoso central. É utilizado para reverter os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos após sedação ou intoxicação. Tem duração de ação mais curta do que a maioria dos benzodiazepínicos. O antagonismo inicia-se em dois minutos após a dose por via venosa, com pico em seis a dez minutos. A dose utilizada varia de 4 a $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ e, como efeitos colaterais podem ocorrer náuseas, vômitos, zumbidos, cefaléia, convulsões, ansiedade e labilidade emocional ^{1,53}.

Síndrome de Abstinência no Recém-Nascido

Se durante a retirada ou após a suspensão dos fármacos utilizados para sedação e analgesia surgirem sinais e sintomas de abstinência, como taquicardia, agitação, sudorese, náusea, vômitos, diarreia, distúrbios do sono e mesmo rebote da dor, deve-se considerar a possibilidade de iniciar o tratamento de abstinência que envolve várias opções te-

rapêuticas, como a metadona, o fenobarbital, a clonidina, o lorazepam ou associações entre eles^{8,10}. A monitoração dos sintomas de abstinência pode ser feita por meio de escala própria, como a escala de Finnegan⁵⁴.

CONCLUSÃO

A morfina vem sendo preconizada como fármaco de escolha segundo os consensos mundiais de sedação e analgesia em recém-nascidos. Porém, a morfina não é sempre a melhor opção para analgesia e sedação de recém-nascidos prematuros uma vez que também nessas crianças (prematuros de 27 a 29 semanas de idade gestacional) foi observada uma diferença estatística significativa de hemorragia peri-intraventricular grave nos pacientes submetidos a infusão contínua de morfina⁵⁵. Além disso, a morfina apresenta o inconveniente de ter seu metabolismo dependente da função renal e hepática do recém-nascido, podendo manter grau de sedação residual que muitas vezes é implicada no retardo da extubação. Os estudos de farmacocinética da morfina mostraram variabilidade considerável em recém-nascidos de termo e também em prematuros, e o *clearance* plasmático da morfina está diminuído em recém-nascidos prematuros^{56,57}.

Assim, vários estudos têm mostrado a segurança e eficácia do remifentanil na analgesia e anestesia de crianças e recém-nascidos, assim como em recém-nascidos prematuros^{32,33,58}. Como o remifentanil não apresenta efeito de sedação residual após sua suspensão, pode-se tornar uma opção na sedação e analgesia de recém-nascidos prematuros^{59,60}.

Sedation and Analgesia in Neonatology

Yerkes Pereira e Silva, M.D.; Renato Santiago Gomez, TSA, M.D.; Thadeu Alves Máximo, M.D.; Ana Cristina Simões e Silva, M.D.

INTRODUCTION

Pain relief and the comfort of the patient are basic missions of the physician, involving ethical and humanitarian issues of the medical practice. Therefore, pain in the newborn should also be recognized and treated^{1,2}. The importance of the study of pain in neonatology derives from the fact that pain and stress mean suffering and discomfort for newborns and, despite of this, very little has been done to minimize them³. The indication of analgesia should be individualized and always considered in every newborn with potentially painful disorders and/or undergoing invasive procedures, surgical or not. Currently, there is a consensus about the importance of pain control in the newborn. However, several studies have indicated that physicians and nurses are usually incapable

of identifying and treat pain in newborns and infants, who do not complaint verbally⁴⁻⁷. Thus, the lack of verbalization is one of the greatest obstacles for the diagnosis and proper treatment of pain in newborns in the intensive care unit¹.

In 2001, the specialists in the area defined some general principles of sedation and analgesia in newborns⁸: a) pain in the newborn is usually not recognized and, therefore, is undertreated, due to the incapacity of the children to verbalize it; b) if a procedure is painful in adults, it should be considered painful in newborns and premature neonates; c) compared with older children and adults, newborns, especially premature neonates, may have greater sensitivity to pain and may be more susceptible to the long-term effects of nociceptive stimulation; d) proper treatment of pain in newborns is associated with a reduction in morbidity and mortality; e) the appropriate use of environmental, behavioral, and pharmacological interventions can prevent, reduce, or eliminate pain in the newborn in many clinical situations; f) sedation does not offer pain relief, and may mask the response of the newborn to the painful stimulus; and g) health care professionals are responsible for evaluating, preventing, and managing pain in the newborn.

PREVENTION OF PAIN IN THE NEWBORN

Several behavioral measures (non-pharmacological) may be undertaken to prevent pain in the Neonatal Intensive Care Unit and to make the environment more humane and less stressful for patients and their families, such as: control the incidence of strong lights on the newborn; reduce the noise around the baby (alarms and conversation); rationalize patient handling (preserving free periods for sleep and avoiding several blood drawings, which should be made as a set), using protocols for minimal handling; stimulate the use of central catheters; decrease the amount of tape on the skin; adequate positioning of the tracheal tube, avoiding traction or unnecessary movement; care with monitoring devices (observe the adaptation of the blood pressure cuff, reducing the number of measuring intervals; electrocardiogram electrodes, and pulse oximetry sensors, alternating them); and, whenever possible, to promote skin contact between the newborn and its parents^{9,10}.

TREATMENT OF PAIN IN THE NEWBORN

Non-Pharmacological Treatment

Use of Non-Nutritive Suckling

It can be used in small procedures. Although there are controversies on the use of pacifiers in neonatal units due to the possible association with decreased stimulation to maternal breastfeeding, non-nutritive suckling in premature neonates that are intensively handled seems to be of great value in the neurological and emotional organization of the newborn after the aggressor stimulus, decreasing physiological and behavioral repercussions^{1,10}. Thus, it is believed that its use

should be selectively stimulated in specific populations of neonates. It constitutes an adjuvant measure in pain treatment in the newborn, and it seems that it does not have intrinsic analgesic properties ¹¹.

Glucose Solution

In the past few years the use of water with sugar as analgesic has been discussed ¹². It has been demonstrated, in animal models, that the analgesic effect of glucose can be reversed by opioid antagonists, suggesting a mechanism of action involving the release of endorphins ¹³. The revision of the Cochrane Group ¹⁴ shows a significant reduction in pain indicators when glucose was used as an analgesic for blood drawing in premature and term newborns. The most consistent effect is the reduction in the total time of crying. Few studies consider adverse effects, emphasizing that they are minimal and include a temporary reduction in hemoglobin saturation. A consensus on the adequate dose of glucose to be used (0.012 to 0.12 g) is lacking, and it seems that repeated doses are more effective than a single dose. Besides, there seems to be a synergism between the use of pacifiers (non-nutritive suckling) and glucose ¹⁵. Therefore, it is possible to recommend the clinical use of oral glucose solutions one to two minutes before small procedures, such as capillary, venous, or arterial punctures.

Pharmacological Treatment

Non-Opioid Analgesics

Non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs) are the main group of drugs. They inhibit the cyclooxygenase, decreasing the synthesis of prostaglandins and, consequently, the inflammatory process ¹⁶. They are indicated in the treatment of mild pain, as adjuvant in the treatment of moderate and severe pain, or when pain is associated with an inflammatory process.

Paracetamol

Paracetamol is a safe drug to be used in neonates. It has a slow onset of analgesia, approximately one hour, having little efficacy in severe pain ¹. The doses recommended in neonatology are 10 to 15 mg.kg⁻¹ in newborns at term and 10 mg.kg⁻¹ in premature neonates, every 6 hours, and should not exceed 5 doses a day ¹. It should be administered orally, since intravenous paracetamol is not available in Brazil. It is indicated in the treatment of mild to moderate pain, it is useful as an adjuvant in postoperative analgesia in newborns because it does not interfere with platelet aggregation and does not cause gastric irritation ¹⁷. It has low hepatotoxicity in newborns, since enzymatic liver pathways responsible for the production of the toxic metabolite are immature. This drug is contra-indicated in newborns with deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase ¹.

Dypirone

Due to the lack of clinical and pharmacological studies that validate its use, the drug is not recommended in this age group ¹. However, the large experience with its use in Brazil has demonstrated its safety and analgesic and antipyretic efficacy, including in the neonatal period, without an increased incidence of proven side effects ¹⁰. The dose recommended is 10 to 15 mg.kg⁻¹ every 6 hours, and it can be administered orally or intravenously ¹⁰.

Indomethacin

Its use is indicated in newborns for the treatment of patent ductus arteriosus, but there are no studies that justify its use as analgesic in the neonatal period ¹⁶.

Opioid Analgesics

They constitute the most important weapon for the treatment of pain in severely ill newborns. Opioid analgesics bind the three major groups of membrane receptors in the spinal cord and cortex: μ , κ , and δ . Stimulation of the receptors inhibits the transmission of the nociceptive stimulus to upper processing centers. Opioids inhibit afferent pain in the spinal cord and activate descending inhibitory pathways. Due to their action in other opioid receptors, they can cause respiratory depression, sedation, ileus, urinary retention, nausea, vomiting, and physical dependence ^{18,19}. The oral route is easier to use and provides constant serum levels, but it is not appropriate for severely ill patients or after large surgeries. In this case, the intravenous route should be used, preferentially in continuous infusion to avoid fluctuations in serum levels. Intramuscular administration should be avoided because it causes pain, but their administration can also be transdermal, transmucous, rectal, subcutaneous, intrathecal, and epidural ¹.

Morphine

Morphine is the standard among μ -receptors antagonists, it is a potent analgesic and sedative, and has a low cost ¹⁸. It has an onset of action of 3 to 5 minutes and $T_{1/2,KeO}$ (equilibrium half-life between the plasma and its site of action – brain) of 30 minutes ²⁰. Pharmacokinetics studies after a bolus dose showed that, in premature neonates, younger than and older than 30 weeks of gestation, the elimination half-life is greater and more premature patients have reduced depuration, although both groups presented important individual variations ²¹. Evaluating the elimination half-life, depuration, and metabolism of morphine in newborns with 24 to 40 weeks, from the first to the 60th day of life, a wide variation in pharmacokinetic parameters was noted, but the half-life tends to decrease and depuration to increase with increased gestational age ^{21,22}. All newborns excreted more

than 20% of non-metabolized morphine and one third of them did not metabolized morphine in its primary metabolites²². Considering the use of morphine in continuous infusion in newborns, pharmacokinetic studies also demonstrated an increase in clearance and elimination half-life when compared with adults²³. The increase in morphine clearance in the first six months of life is due to an increase in glucuronidation rather than in changes in protein binding or percentage of sulfatation. Thus, the plasma concentration of morphine is twice to three times greater in newborns at term and four times greater in premature neonates than in older children. Besides, its plasma level tends to increase, even after it is discontinued, due to the enterohepatic recirculation²⁴.

Very few researchers tried to characterize the minimum concentration of morphine necessary for analgesia in newborns. Chay et al. demonstrated that a concentration of morphine of 125 ng.mL⁻¹ was necessary to produce adequate sedation in 50% of newborns studied (at term and premature)²⁵. Since concentrations of 4 to 65 ng.mL⁻¹ are considered analgesic in older children, an explanation for the discrepancy in the increased need of morphine in the neonatal period include low concentration of the metabolite morphine-6-glucuronide (M6G) produced and the immaturity of the opioid receptor system (reduction in receptor concentration and/or affinity for the receptors) in the brain of newborns¹⁸. Besides the collateral effects common to all opioids (respiratory depression, nausea, vomiting, and urinary retention), morphine triggers the release of histamine, and can cause bronchospasm in newborns with chronic pulmonary disease. The release of histamine and the inhibition of the adrenergic tone could lead to hypotension, especially in hypovolemic newborns. Tolerance and withdrawal syndrome could be present, depending on the duration of morphine use and the strategy used to discontinue the drug¹⁸.

The recommended doses for the neonatal period are¹:

- intermittent intravenous administration of 0.05 to 0.20 mg.kg⁻¹ per dose up to every 4 hours.
- continuous administration for newborns at term of 5 to 20 µg.kg⁻¹.h⁻¹ and 2 to 10 µg.kg⁻¹.h⁻¹ in premature neonates.

Fentanyl

Fentanyl is commonly used in neonatology for its capacity of providing fast analgesia with hemodynamic stability¹⁶. It has faster onset of action and shorter duration (less than 2 hours) than morphine, its T_{1/2}Ke0 is 6.4 min, and a context sensitive half-life of 260 min after four hours of infusion^{20,23}. It is redistributed from the opioid receptors to other tissues, such as muscles, stomach, and adipose tissue. Thus, transitory increases in plasma concentration can occur due to the redistribution of the drug from those tissues. It has a large hepatic metabolism and its clearance depends, primarily, on the liver blood flow¹⁸. Its pharmacokinetics can be altered in the presence of increased intra-abdominal pressure because of decreased hepatic blood flow and cardiac output, allowing its

accumulation in areas of poor perfusion and posterior recirculation²⁴. Fast administration of high doses (above 5 µg.kg⁻¹) could cause muscle rigidity, especially in the thorax, hindering ventilation and inducing laryngeal spasm in newborns²⁶. The recommended doses for the neonatal period are¹⁰:

- intermittent intravenous administration of 1 to 4 µg.kg⁻¹ every 2 to 4 hours.
- continuous intravenous administration in newborns at term of 0.5 to 3 µg.kg⁻¹.h⁻¹ and 0.5 to 2 µg.kg⁻¹.h⁻¹ in premature neonates. The downside of the continuous infusion is the fast development of tolerance with the need of increasing doses to achieve the desired analgesia¹.

Sufentanil

Sufentanil is a synthetic opioid, potent agonist of µ receptors, with a short half-life. It has a context sensitive half-life after four hours of infusion of 30 minutes, an elimination half-life of 2.2 to 4.6 hours, and a plasma-cerebral balance of 6.2 minutes²³. Sufentanil is highly bound to alpha-1 acid glycoprotein, and its binding depends on the serum level of this protein. And since the plasma concentration of this protein is reduced in newborns, the levels of free drug are significantly higher in those patients than in older children²⁷. Pharmacokinetic studies demonstrated results similar to fentanyl, with decreased clearance and increased elimination half-life in premature neonates when compared with newborns at term and older children²⁴. It is recommended the administration of 0.5 to 1.5 µg.kg⁻¹ per dose. Fast administration could lead to thoracic rigidity, vomiting, and seizures¹⁰.

Alfentanil

It is a synthetic opioid derived from fentanyl, with one fourth of its potency. The onset of action after venous infusion is immediate, and the peak occurs in one minute, with T_{1/2}Ke0 of 0.9 to 1.4 minutes^{20,23}. It has a context sensitive half-life after four hours of infusion of 60 minutes, and the duration of action is approximately one third of that of fentanyl^{20,23}. In general, the clearance of alfentanil is decreased in newborns and its half-life is prolonged^{18,20}. The volume of distribution might be increased due to the greater percentage of body water and/or reduction in binding to proteins^{18,20}.

Remifentanyl

A synthetic opioid, agonist of µ receptors, it has the same potency as fentanyl. It has all the pharmacodynamic properties of its class (analgesia, hemodynamic stability, respiratory depression, and muscle rigidity); however, its pharmacokinetic profile is unique, due to the ester structure that makes it susceptible to the fast metabolism by non-specific plasma and tissue esterases, which is responsible for its ultra-short action²⁸. It has a context sensitive half-life after four hours of infusion of four minutes, making the end of its action inde-

pendent of the duration of infusion²³. Thus, the recovery from the effects of remifentanil is fast (within 5 to 10 minutes), and a fix concentration level is achieved five to 10 minutes after a change in the speed of infusion. It is estimated that 99.8% of remifentanil is eliminated during the distribution (0.9 minute) and elimination (6.3 minutes) half-lives. Therefore, unlike other fentanyl analogues, the duration of action of remifentanil does not increase with prolonged administration²³. Besides, its pharmacokinetics does not change in the presence of liver or renal failure, unless the metabolism by non-specific esterases is not preserved²⁹. The pharmacodynamic effects follow closely blood concentrations, allowing the direct correlation among dose, blood levels, and response^{30,31}. Hemodynamic (hypotension and bradycardia), and respiratory (respiratory depression) changes; and muscular rigidity related to the dose and rate of infusion of a bolus dose might occur. On the other hand, histamine release is not seen with conventional doses²³.

Samartino et al. evaluated the efficacy and safety of the continuous intravenous use of remifentanil in premature neonates undergoing laser therapy for the treatment of retinopathy of prematurity. Fast recovery and the return to preoperative status, associated with the absence of side effects and the excellent levels of analgesia and anesthesia, confirmed the efficacy and safety of the continuous administration of remifentanil in premature neonates, reinforcing the choice for this opioid³².

The doses vary according to the objective²³ and, in newborns, the initial dose varies from 1 to 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ for a bolus and 0.1 to 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ for continuous infusion³³.

Other Opioids

Tramadol and codeine are used for the treatment of moderate pain. Tramadol has 1/10 of the potency of morphine and its mechanism of action includes characteristics of opioids and non-opioids. It stimulates the release of serotonin from nerve endings and inhibits re-uptake of both serotonin and noradrenaline³⁴. It causes little respiratory depression and constipation, besides having a lower potential to develop tolerance and to cause addiction³⁴. Despite the potential advantages of its use, studies with this drug in children are rare and for this reason, its use in neonatology is limited. On the other hand, the use of meperidine for the treatment of pain is practically proscribed, mainly due to the formation of toxic metabolites (normeperidine) that can decrease the seizure threshold¹⁰.

Local Anesthetics

EMLA® (an eutectic mixture of lidocaine and prilocaine) produces anesthesia on the skin, is safe to be used in newborns when applied isolatedly in one procedure, being effective in reducing the pain caused by circumcision, and arterial, venous, and lumbar punctures³⁵. Its disadvantages include the latency of approximately 60 minutes; vasocon-

striction, which hinders venous puncture; and the risk of methemoglobinemia³⁵. ELA-Max cream is also a topic local anesthetic, but it has an onset of action of 30 minutes. It causes less vasoconstriction than EMLA³⁶.

Infiltration of a local anesthetic (lidocaine) is indicated in lumbar punctures, introduction of central catheters, thoracic drainage and, eventually, in arterial punctures. The onset of action is almost immediate and lasts from 30 to 60 minutes. The maximal dose of 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ¹⁰ should always be observed.

SEDATION IN THE NEWBORN

Sedation in the newborn is accomplished with drugs that decrease activity, anxiety, and agitation of the patient, and could lead to amnesia of painful and non-painful events¹. However, those drugs usually do not reduce pain and, on the contrary, could potentiate it, although some opioids, like morphine, can also cause sedation³⁷. Before prescribing a sedative, all possible causes of agitation should be sought and properly treated, such as pain, hunger, hypoxemia, hypothermia, hyperthermia, inflammatory lesions, and inadequacy of mechanical ventilation parameters, among others. The main indications of sedation in newborns include diagnostic procedures that require some degree of immobility (CT and MRI); aggressive ventilatory support in agitated newborns with persistent hypoxemia, and postoperative management of surgeries, such as closure of the abdominal wall^{1,38}. Some scales are more appropriate than others to evaluate the degree of sedation in this age group, such as the COMFORT scale³⁹.

Chloral Hydrate

Chloral hydrate is a sedative and hypnotic agent, being used in short diagnostic or therapeutic procedures. Its mechanism of action has not been elucidated yet and its elimination depends on the age of the patient, but is slow in newborns³⁸. In premature neonates one can observe residual effects of the drug up to 64 hours after its administration. Its active metabolite, trichloroethanol, is mutagenic and can cause chromosomal damage. It can also increase blood levels of direct and indirect bilirubin and metabolic acidosis in newborns. It can cause gastric irritation with nausea, vomiting, diarrhea, and hallucinations, headache, and residual depression of the central nervous system with somnolence, myocardial depression with cardiac arrhythmias, obstruction of the airways, and respiratory depression. For this reason, its use is not recommended in the neonatal period^{1,40}.

Barbiturates

Barbiturates are potent depressors of the central nervous system and also have an anticonvulsant effect⁴⁰. They do not have intrinsic analgesic activity and can even intensify the sensation of pain³⁷. The level of depression of the neurological activity depends on the pharmacokinetics of the drug,

route of administration, clinical condition, and simultaneous use of other drugs ¹.

Propofol

Propofol is a potent depressor of the central nervous system, whose action is rapidly reversible without residual sedation ⁴¹. In general, the onset of action occurs one to three minutes after administration of the drug, lasting approximately 15 to 20 minutes. The drug has antiemetic activity, being indicated for sedation during diagnostic or therapeutic procedures, or for the induction of general anesthesia in older children and adults. It causes respiratory depression and hypotension that are potentiated by the concomitant administration of opioids, ketamine, or nitrous oxide. The safety to be used in neonates is still being studied ⁴². Propofol infusion syndrome is a concern when the drug is used in continuous infusion for a long time (more than 24 hours) and in high doses (more than 75 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) ^{41,43}.

Benzodiazepines

Benzodiazepines are the drugs used more often for sedation, anxiety, and induction of amnesia. They do not have any analgesic activity, and they can even have an anti-analgesic effect ⁴⁴. They can cause respiratory depression, obstruction of the airways, hypotension, and paradoxical excitation, and their effects are potentiated by the opioids ⁴⁰.

Diazepam

It is a potent anti-anxiety sedative and anticonvulsant. However, patients develop tolerance to its sedative effect very rapidly. It interferes with the binding of albumin-bilirubin, increasing the amount of free circulating bilirubin. It is rarely used in Neonatal Intensive Care Units, but for isolated doses to promote prolonged sedation, in the dose of 0.05 to 0.2 mg.kg^{-1} intravenously, with fast onset of action, of 2 to 3 minutes, lasting 2 to 6 hours ⁴⁵.

Midazolam

It is a benzodiazepine with good sedative and hypnotic activities, being twice to four times more potent than diazepam, with fast onset of action, and can cause amnesia ⁴⁶. Its plasma-cerebral balance time ($T_{1/2}\text{Ke0}$) is between 0.9 and 5.6 minutes, and 87.5% of this balance occurs in 2.7 minutes ⁴⁶. The elimination half-life in severely ill newborns is prolonged (6.5 to 12 hours), and its clearance is decreased (0.07 to 0.12 $\text{L.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$). It can cause respiratory depression and hypotension, which are potentiated by the concomitant administration of opioids, and it can cause addiction if used continuously for more than 48 hours ¹. Although it is an effective sedative when compared with placebo, one cannot reach definitive conclusions about its safety in newborns ^{47,48}.

Its bolus, intermittent, intravenous, doses vary from 0.05 to 0.20 mg.kg^{-1} every 2 to 4 hours, with onset of action in 1 to 3 minutes, peak action in 3 to 5 minutes, and duration of 1 to 2 hours. The doses for continuous intravenous administration vary from 1 to 6 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ^{1,10}. Intranasal administration is not recommended due to the risk of central nervous system toxicity when it is absorbed, since it is in direct contact with the olfactory nerve through the cribriform plate ⁴⁹. A possible side effect is the development of seizures with fast administration of elevated doses ⁵⁰. It can also reduce blood flow to the medial cerebral artery in premature neonates ^{51,52}, besides transient neurological effects (hypertonia, hypotonia, choreic movements, dyskinetic movements, myoclonia, and epileptic activity).

The data available is not enough to promote its continuous infusion as a sedative in neonates in Neonatal Intensive Care Units. Although midazolam is often used indiscriminately in Neonatal Intensive Care Units, alone or associated with fentanyl, it has been demonstrated that the continuous infusion in premature neonates is associated with severe adverse effects such as death, leucomalacia, and peri-intraventricular hemorrhage ⁴⁸.

Antagonists of Benzodiazepines and Opioids

The availability of specific antagonists of benzodiazepines and opioids increased the safety of sedation for procedures, because respiratory depression can be reversed immediately ¹⁰. Naloxone is a non-selective opioid antagonist, extremely potent, and 1 to 4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ should be used to reverse the respiratory depression caused by opioids. Since it has a short half-life (elimination half-life of 60 minutes), most patients might need repeated doses, continuous infusion, or intramuscular deposit, besides monitoring, to avoid the rebound effect of sedation and respiratory depression. It counteracts not only respiratory depression, muscle rigidity, and gastrointestinal effects, but also sedation and analgesia ²³.

Flumazenil is a pure benzodiazepine antagonist that presents competitive inhibition of the GABA-diazepine complex in the central nervous system. It is used to reverse the sedative effects of benzodiazepines after sedation or intoxication. The duration of its action is shorter than most benzodiazepines. The antagonism begins one to two minutes after the intravenous administration, with a peak in six to 10 minutes. The dose varies from 4 to 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, and its side effects include nausea, vomiting, tinnitus, headache, seizures, anxiety, and emotional lability ^{1,53}.

Newborn Withdrawal Syndrome

If during the withdrawal or after discontinuation of the drugs used for sedation and analgesia signs and symptoms of withdrawal, such as tachycardia, agitation, diaphoresis, nausea, vomiting, diarrhea, sleep disorders, and even rebound pain develop, one should consider instituting withdrawal

treatment involving several therapeutic options like methadone, phenobarbital, lorazepam, or an association of those drugs^{8,10}. Monitoring of withdrawal symptoms can be done using the proper scale, as the Finnegan scale⁵⁴.

CONCLUSION

Morphine has been recommended as the drug of choice, according to a worldwide consensus on newborn sedation and analgesia. However, morphine is not always the best option for analgesia and sedation of premature neonates, since it has been observed in this age group (gestational age of 27 to 29 weeks) a statistically significant difference in the incidence of severe peri-intraventricular bleeding in patients who received continuous infusion of morphine⁵⁵. Besides, morphine metabolism depends on renal and hepatic function, and residual sedation has been implicated in the delay to extubate those patients. Pharmacokinetic studies of morphine present considerable variability in term newborns and premature neonates, and morphine clearance is reduced in premature neonates^{56,57}.

Besides, several studies have demonstrated the safety and efficacy of remifentanil in analgesia and anesthesia of newborns, at term and premature^{32,33,58}. Since remifentanil does not have residual sedation after it is discontinued, it became an option for sedation and analgesia of premature neonates^{59,60}.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

- Guinsburg R — Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. *J Pediatr (RJ)*, 1999;75:149-160.
- Franck LS, Lawhon G — Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. *Semin Perinatol*, 1998; 22:434-443.
- Anand KJ — Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate*, 1998;73:1-9.
- Chermont AG, Guinsburg R, Balda RCX et al. — O que os pediatras conhecem sobre avaliação e tratamento da dor no recém-nascido? *J Pediatr (RJ)*, 2003;79:265-272.
- Walco GA, Cassidy RC, Schechter NL — Pain, hurt and harm. The ethics of pain control in infants and children. *N Engl J Med*, 1994;293:918-919.
- Bauchner H, May A, Coates E — Use of analgesic agents for invasive medical procedures in pediatric and neonatal intensive care units. *J Pediatr*, 1992;121:647-649.
- Barker DP, Rutter N — Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care admissions. *Arch Dis Child*, 1995;72:47-48.
- Anand KJ — International Evidence-Based Group for Neonatal Pain — Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001; 155:173-180.
- Menon G, Anand KJ, McIntosh N — Practical approach to analgesia and sedation in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol*, 1998;22:417-424.
- Machado MGP, Barbosa RFB, Silva YP — A dor em neonatologia, em: Silva YP, Silva JF — Dor em Pediatria. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006;105-115.
- Gray L, Miller LW, Philipp BL et al. — Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics*, 2002;109:590-593.
- Blass EM, Hoffemeyer LB — Sucrose as an analgesic for newborn infants. *Pediatrics*, 1991;87:215-218.
- Rebouças EC, Segato EN, Kishi R et al. — Effect of the blockade of mu1-opioid and 5HT2A-serotonergic/alpha1-noradrenergic receptors on sweet-substance-induced analgesia. *Psychopharmacology*, 2005;179:349-355.
- Stevens B, Yamada J, Ohlsson A — Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;3:CD001069.
- Stevens B, Yamada J, Beyene J et al. — Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: is it effective and safe for repeated use over time? *Clin J Pain*, 2005;21:543-548.
- Aranda JV, Carlo W, Hummel P et al. — Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther*, 2005;27: 877-899.
- Lyn YC, Sussman HH, Benitz WE — Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paediatr Anaesth*, 1997;7:457-459.
- Taddio A — Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*, 2002;29:493-509.
- Bellu R, de Waal KA, Zanini R — Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 1:CD004212.
- Camu F, Vanlersberghe C — Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2002;16:475-488.
- Bhat R, Chari G, Gulati A et al. — Pharmacokinetics of a single dose of morphine in preterm infants during the first week of life. *J Pediatr*, 1990;117:477-481.
- Bhat R, Chari G, Iver R — Postconceptual age influences pharmacokinetics and metabolism of morphine in sick neonates. *Pediatr Res*, 1994;35:81A.
- Stoelting RK, Hiller SC — Opioids agonists and antagonists, em: Stoelting RK, Hiller SC — Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 4th Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;87-126.
- Franck LS, Miaskowski C — The use of intravenous opioids to provide analgesia in critically ill, premature neonates: a research critique. *J Pain Symptom Manage*, 1998;15:41-69.
- Chay PC, Duffy BJ, Walker JS — Pharmacokinetics-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates. *Clin Pharmacol Ther*, 1992;51:334-342.
- Fahnenstich H, Steffan J, Kau N et al. — Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med*, 2000;28:836-839.
- Meistelman C, Benhamou D, Barre J et al. — Effects of age on plasma protein binding of sufentanil. *Anesthesiology*, 1990; 72:470-473.
- Glass PS — Remifentanil: a new opioid. *J Clin Anesth*, 1995;7:558-563.
- Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M et al. — Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997; 87:533-541.
- Eck JB, Lynn AM — Use of remifentanil in infants. *Paediatr Anaesth*, 1998;8:437-439.
- Ross AK, Davis PJ, Dear GD et al. — Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg*, 2001;93:1393-1401.
- Sammartino M, Bocci MG, Ferro G et al. — Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanil in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity:

- clinical experience. *Paediatr Anaesth*, 2003;13:596-602.
33. Silva YP, Gomez RS, Barbosa RF et al. — Remifentanyl for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. *Paediatr Anaesth*, 2005;15:993-996.
 34. Anderson BJ, Palmer GM — Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006;19:285-292.
 35. Acharya AB, Bustani PC, Phillips JD et al. — Randomised controlled trial of eutectic mixture of local anaesthetics cream for venepuncture in healthy preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998;78:F138-142.
 36. Kleiber C, Sorenson M, Whiteside K et al. — Topical anesthetics for intravenous insertion in children: a randomized equivalency study. *Pediatrics*, 2002;110:758-761.
 37. Stoelting RK, Hiller SC — Barbiturates, em: Stoelting RK, Hiller SC — *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;127-139.
 38. Wolf AR — Neonatal sedation: more art than Science. *Lancet*, 1994;344:628-629.
 39. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM et al. — Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatric Psychol*, 1992;17:95-109.
 40. Charney DS, Mihic JS, Harris RA — Hypnotics and sedatives, em Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th Ed, New York, Mc Graw-Hill, 2001:569-620.
 41. Stoelting RK, Hiller SC — Nonbarbiturate Intravenous Anesthetic Drugs, em: Stoelting RK, Hiller SC — *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;155-178.
 42. Murdoch S, Cohen A — Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med*, 2000;26:922-928.
 43. Badr AE, Mychaskiw GH 2nd, Eichhorn JH — Metabolic acidosis associated with a new formulation of propofol. *Anesthesiology*, 2001;94:536-538.
 44. Gear RW, Miaskowski C, Heller PH et al. — Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain*, 1997;71:25-29.
 45. Lago PM, Piva JP, Garcia PC et al. — Analgesia e sedação em situações de emergência e unidades de tratamento intensivo pediátrico. *J Pediatr (RJ)*, 2003;79:223-230.
 46. Stoelting RK, Hiller SC — Benzodiazepines, em: Stoelting RK, Hiller SC — *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;140-154.
 47. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N et al. — Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN Trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999;153:331-338.
 48. Ng E, Taddio A, Ohlsson A — Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal Intensive Care Unit. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 1:CD002052.
 49. Coté CJ — Premedication and induction of anesthesia. *ASA Refresher course*, 2001;164:1-5.
 50. Montenegro MA, Guerreiro MM, Caldas JP et al. — Epileptic manifestations induced by midazolam in the neonatal period. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001;59:242-243.
 51. Harte GJ, Gray PH, Lee TC et al. — Haemodynamic responses and population pharmacokinetics of midazolam following administration to ventilated, preterm neonates. *J Paediatr Child Health*, 1997;33:335-338.
 52. Van Straaten HL, Rademaker CM, de Vries LS — Comparison of the effect of midazolam or vecuronium on blood pressure and cerebral blood flow velocity in the premature newborn. *Dev Pharmacol. Ther*, 1992;19:191-195.
 53. Zaw W, Knoppert DC, da Silva O — Flumazenil's reversal of myoclonic-like movements associated with midazolam in term newborns. *Pharmacotherapy*, 2001;21:642-646.
 54. Finnegan LP — Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy, em: *Neonatal Therapy: an update*. *Excerpta Medica*, 1986;122-146.
 55. Anand KJ, Hall RW, Desai N et al. — Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*, 2004;363:1673-1682.
 56. Lynn AM, Slattery JT — Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology*, 1987;66:136-139.
 57. McRorie TI, Lynn AM, Nespeca MK et al. — The maturation of morphine clearance and metabolism. *Am J Dis Child*, 1992;146:972-976.
 58. Stoppa F, Perrotta D, Tomasello C et al. — Low dose remifentanyl infusion for analgesia and sedation in ventilated newborns. *Minerva Anesthesiol*, 2004;70:753-761.
 59. Silva YP, Gomez RS, Marcatto JO et al. — Morphine versus remifentanyl for intubation preterm neonates. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed*, 2007;92:F293-294.
 60. Silva YP, Gomez RS, Marcatto JO et al. — Early awakening and extubating with remifentanyl in ventilated preterm neonates. *Pediatric Anaesthesia*, 2007 (no prelo).

RESUMEN

Silva YP, Gomez RS, Máximo TA, Silva ACS — Sedación y Analgesia en Neonatología.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *La importancia del estudio del dolor en neonatología se debe al hecho de que la sensación de dolor y de estrés significa sufrimiento e incomodidad para los recién nacidos y, a pesar de ese conocimiento poco se ha hecho para reducirlo. Dentro de esa revisión se discutieron: la prevención del dolor, las medidas no farmacológicas y farmacológicas para su tratamiento y la sedación en recién nacidos.*

CONTENIDO: *Varias son las medidas no-farmacológicas que pueden ser tomadas con el objetivo de prevenir el dolor en Unidades de Terapia Intensiva Neonatal y también para hacer el ambiente más humanizado y menos estresante para los pacientes y sus familiares. El tratamiento del dolor en el recién nacido consiste en medidas no farmacológicas (succión no nutritiva, glicosidosis) y farmacológicas (analgésicos no-opioides, opioides y anestésicos locales). La sedación en recién nacidos es producida por fármacos que actúan disminuyendo la actividad, la ansiedad y la agitación del paciente, pudiendo conllevar a la amnesia de eventos dolorosos o no dolorosos. La sedación puede ser hecha a través del uso de hidrato de cloral, barbitúricos, propofol y benzodiazepínicos.*

CONCLUSIONES: *La prevención del dolor y la indicación de analgesia deben ser individualizadas y siempre consideradas en todos los recién nacidos portadores de enfermedades potencialmente dolorosas y/o sometidos a procedimientos invasivos, quirúrgicos o no.*