

# Síndrome de abstinência associada à interrupção da infusão de fentanil e midazolam em pediatria

J.N. BICUDO, N. DE SOUZA, C.M.F. MÂNGIA, W.B. DE CARVALHO

Trabalho desenvolvido na UCI Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

**RESUMO - OBJETIVO.** Determinar a ocorrência de síndrome de abstinência em crianças internadas em UCI Pediátrica em uso de fentanil e midazolam.

**MÉTODOS.** Avaliadas 36 crianças internadas na UCI Pediátrica do Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo, no período de março a setembro de 1997, com idade variando de 5 dias a 22 meses (22 masc : 14 fem) que fizeram uso de fentanil e midazolam por mais de 24 horas. Utilizado o Escore Neonatal de Abstinência adaptado por Finnegan que determina a ocorrência de síndrome de abstinência em crianças menores de 2 anos. Escore maior ou igual a 8 é considerado como síndrome de abstinência. Correlacionados a síndrome de abstinência com a dose total acumulada, velocidade de infusão, dose diária e tempo de utilização do fentanil e do midazolam.

**RESULTADOS.** Determinada síndrome de abstinência em 18 (50%) das 36 crianças. Aplicado o teste estatístico de Mann Whitney para comparar os grupos com e sem síndrome de abstinência. Dose total acumulada de fentanil ( $5732.7 \pm 5114.91$

$vs. 624.2 \pm 591.2mcg, p<0.005$ ), dose diária de fentanil ( $98.54 \pm 6.12 vs. 36.23 \pm 23.42mcg/Kg/dia, p<0.005$ ), velocidade de infusão do fentanil ( $4.09 \pm 2.75 vs. 1.5 \pm 0.95mcg/Kg/hora, p<0.005$ ), tempo de utilização do fentanil ( $10.2 \pm 5.1 vs. 3.16 \pm 1.09$  dias,  $p<0.005$ ), dose total acumulada de midazolam ( $118.8 \pm 86.97 vs. 20.03 \pm 14.79mg, p<0.005$ ), dose diária de midazolam ( $2.32 \pm 0.86 vs. 1.21 \pm 0.68mg/Kg/dia, p<0.005$ ), velocidade de infusão de midazolam ( $0.13 \pm 0.16 vs. 0.05 \pm 0.02mg/Kg/hora, p<0.005$ ) e tempo de utilização do midazolam ( $9.20 \pm 4.67 vs. 2.55 \pm 1.54$  dias,  $p<0.005$ ) foram considerados significantes.

**CONCLUSÕES.** A síndrome de abstinência apresenta uma incidência elevada em crianças internadas em UCI Pediátrica devido a interrupção da infusão de fentanil e midazolam e nestes pacientes estava relacionada com a dose e com o tempo de utilização.

**UNITERMOS:** Fentanil. Midazolam. Síndrome de abstinência. Sedação. Analgesia.

## INTRODUÇÃO

A dor e a agitação psicomotora são problemas comuns em cuidados intensivos, em especial em pacientes submetidos a grandes intervenções cirúrgicas ou em insuficiência respiratória aguda.

Este quadro torna-se mais dramático em pediatria devido a algumas peculiaridades como a dificuldade de comunicação do paciente com a equipe assistente, a separação compulsória dos pais e a colocação abrupta em um ambiente desconhecido, frio e pessoal.

Crianças internadas em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) Pediátrica freqüentemente necessitam do uso de sedativos e analgésicos, principalmente aquelas em ventilação pulmonar mecânica e em pós-operatório.

Em nosso meio as drogas freqüentemente utilizadas são o fentanil e o midazolam, pois proporcionam uma adequada analgesia e sedação, podendo ser usadas em infusão intravenosa contínua sendo o seu pico de ação rápido.

O uso contínuo dessas drogas podem provocar dependência física e síndrome de abstinência quando da sua retirada. A dependência física: é uma condição caracterizada por alterações orgânicas funcionais que ocorrem quando, após o uso continuado de uma droga, a sua administração é abruptamente interrompida, ou quando se administra um antagonista. A síndrome de abstinência é o conjunto de sinais e sintomas de natureza física decorrente da dependência física a determinado medicamento ou substância quando de sua retirada ou diminuição, cessando quando há retorno da sua administração ou o uso de drogas apropriadas. Este trabalho tem como objetivo determinar a ocorrência de síndrome de abstinência em crianças internadas em UCI Pediátrica em uso de fentanil e midazolam.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo realizado no período de março de 1997 a fevereiro de 1998 realizado em crianças

**Tabela 1 – Escore de Finnegan para abstinência**

Sinais e sintomas	Escore
Choro:	
Excessivo	2
Contínuo	3
Dormir após alimentação:	
<1 Hora	3
<2 Horas	2
<3 Horas	1
Reflexo de Moro:	
Hiperatividade	2
Marcadamente Hiperativo	3
Tremores:	
Grave	4
Moderado a Grave	3
Leve	2
Sem tremor	1
Aumento do tônus muscular	2
Bocejos freqüentes	1
Escoriação	1
Convulsões	5
Suor	1
Febre:	
37,8-38,3°C	1
>38,3°C	2
Cútis marmórea	1
Espirros freqüentes	1
Prurido nasal	1
Batimento de asa de nariz	2
Freqüência respiratória:	
>60 rpm	1
>60+Retrações	2
Sucção excessiva	1
Come pouco	2
Regurgitação	2
Vômitos em jato	3
Fezes: semi pastosas	2
líquidas	3

internadas na UCI Pediátrica do Hospital São Paulo - UNIFESP.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: idade menor de 2 anos e utilização de fentanil e midazolam por mais de 24 horas.

Utilizado o Escore Neonatal de Abstinência adaptado por Finnegan<sup>1,2</sup> que determina a presença da síndrome de abstinência em crianças menores de 2 anos (Tabela 1). O escore foi aplicado por um período de 72 horas após a retirada da droga, sendo realizado a cada 6 horas e considerado como síndrome de abstinência um escore maior ou igual a 8 durante a avaliação.

Os seguintes dados foram avaliados: idade, sexo, hipóteses diagnósticas, dose total acumulada, dose

**Tabela 2 – Distribuição quanto a idade, sexo e diagnóstico**

Idade	5 dias a 22 meses
Sexo (M/F)	22 / 14
<b>Diagnósticos</b>	
- Cirurgia Cardíaca	14
- Cirurgia Pediátrica	4
- Neurocirurgia	1
- Insuficiência / Broncopneumonia	9
- Sepsis	3
- Politrauma / Traumatismo Craneoencefálico	1
- Insuficiência Cardíaca Congênita	1
- Meningite	1
- Insuficiência Hepática	1
- Edema agudo de pulmão/ Insuficiência Renal Crônica	1

**Tabela 3 – Frequência de aparecimento dos sinais e sintomas do escore para abstinência**

Sinais e sintomas	%	Sinais e sintomas	%
Insônia após alimentação	100	Vômitos em jato	11,1
Tremores	100	Choro excessivo	5,5
Taquipnéia	100	Bocejos freqüentes	5,5
Febre	83,3	Escoriações	5,5
Sucção excessiva	77,7	Espirros freqüentes	5,5
Batimento de asa de nariz	50	Comer pouco	5,5
Aumento do tônus muscular	50	Regurgitação	5,5
Moro hiperativo	16,6	Fezes líquidas	5,5
Sudorese	16,6	Convulsões	0
Prurido nasal	11,1	Cútis marmórea	0

diária, velocidade de infusão e tempo de utilização de fentanil e midazolam.

Análise realizada através do teste estatístico de Mann Whitney comparando os grupos com e sem síndrome de abstinência, sendo o nível de significância considerado como  $p < 0,005$ .

## RESULTADOS

Avaliadas 36 crianças internadas na UCI Pediátrica do Hospital São Paulo - UNIFESP, no período de março a setembro de 1997, com idade variando de 5 dias a 22 meses onde a distribuição por sexo foi a seguinte: 22 do sexo masculino e 14 do feminino, que fizeram uso de fentanil e midazolam por mais de 24 horas (Tabela 2).

Os sinais e sintomas mais freqüentes nas 18 crianças que apresentaram síndrome de abstinência foram insônia após alimentação (100%), tremores (100%), taquipnéia (100%), febre (83,3%) e sucção excessiva (77,7%) (Tabela 3).

Aplicado o teste estatístico de Mann Whitney

Fentanil	Com Sd. Abstinência	Sem Sd. Abstinência	p
Idade (meses)	5,5±7,2 (0,7 a 22)	6,4±6,2 (0,16 a 18)	NS
Dose total acumulada (mcg)	5732,7±5114,9	624,2±591,26	<0,005
Dose diária (mcg/kg/dia)	98,54±66,12	36,23±23,42	<0,005
Velocidade de infusão (mcg/kg/hora)	4,09±2,75	1,5±0,95	<0,005
Tempo de utilização (dias)	10,2±5,1 (2 a 22 dias)	3,16±1,09 (2 a 5 dias)	<0,005

Midazolam	Com Sd. Abstinência	Sem Sd. Abstinência	p
Idade	5,5±7,2	6,4±6,2	NS
Dose total acumulada (mg)	118,8±86,97	20,03±14,79	<0,005
Dose diária (mg/kg/dia)	2,32±0,86	1,21±0,68	<0,005
Velocidade de infusão (mg/kg/hora)	0,13±0,16	0,05±0,02	<0,005
Tempo de utilização (dias)	9,2±4,67 (2 a 17 dias)	2,55±1,54 (1 a 5 dias)	<0,005

para comparar os grupos com e sem síndrome de abstinência (Tabelas 4 e 5) com os seguintes resultados em relação a cada droga.

Fentanil: dose total acumulada ( $5732.7 \pm 5114.91$  vs.  $624.2 \pm 591.2$ mcg,  $p < 0.005$ ), dose diária ( $98.54 \pm 66.12$  vs.  $36.23 \pm 23.42$ mcg/kg/dia,  $p < 0.005$ ), velocidade de infusão ( $4.09 \pm 2.75$  vs.  $1.5 \pm 0.95$ mcg/kg/hora,  $p < 0.005$ ) e tempo de utilização ( $10.2 \pm 5.1$  vs.  $3.16 \pm 1.09$  dias,  $p < 0.005$ ) considerados significantes.

Midazolam: dose total acumulada ( $118.8 \pm 86.97$  vs.  $20.03 \pm 14.79$ mg,  $p < 0.005$ ), dose diária ( $2.32 \pm 0.86$  vs.  $1.21 \pm 0.68$ mg/kg/dia,  $p < 0.005$ ), velocidade de infusão ( $0.13 \pm 0.16$  vs.  $0.05 \pm 0.02$ mg/kg/hora,  $p < 0.005$ ) e tempo de utilização ( $9.2 \pm 4.6$  vs.  $2.5 \pm 1.5$ ,  $p < 0.005$ ) considerados significantes.

## DISCUSSÃO

Uma grande parte das crianças internadas em UCI Pediátrica em uso de sedação e analgesia desenvolve dependência física e síndrome de abstinência na retirada da droga, estando geralmente associadas à altas doses e tempo de utilização prolongado dessas drogas<sup>3</sup>.

Das 36 crianças avaliadas foi determinada uma incidência de 50% de síndrome de abstinência, resultado semelhante ao encontrado na literatura<sup>1,2,4,5,8,10</sup>. Não houve diferença significativa quanto à idade e ao sexo.

Demonstrou-se que a dose total acumulada, a dose diária, a velocidade de infusão e o tempo de utilização foi significativa na determinação da síndrome de abstinência. Alguns trabalhos demonstram significância para a dose total acumulada e a velocidade de infusão enquanto que o pico de

infusão e a dose diária não foi considerado significativo. O tempo de utilização foi considerado significativo na literatura, onde a duração de infusão maior que 7 a 9 dias como 100% preditivo para síndrome de abstinência<sup>1-3,6,7,9-11</sup>.

Analisando os sinais e sintomas da síndrome de abstinência, observamos uma predominância de alterações do sistema nervoso central (tremores, insônia, sucção excessiva), respiratório (taquipnéia e batimento de asa de nariz) e inespecíficos (febre, sudorese) mostrando as mesmas características quando confrontado com a literatura onde os sinais e sintomas mais frequentes são distúrbios cardiorespiratórios, do sistema nervoso central e gastrointestinais<sup>3-8,10,11</sup>.

As crianças geralmente desenvolvem sinais e sintomas de síndrome de abstinência dentro das primeiras 24 horas após a interrupção da droga de acordo com a literatura<sup>8-10</sup>, como foi visto em nosso estudo onde todas as crianças apresentaram síndrome de abstinência com menos de 18 horas após a interrupção da droga.

## CONCLUSÃO

A síndrome de abstinência apresenta uma incidência elevada em crianças internadas em UCI Pediátrica devido à interrupção da infusão de fentanil e midazolam e nestes pacientes estava relacionada com a dose e o tempo de utilização.

## SUMMARY

**Withdrawal syndrome associated with cessation of fentanyl and midazolam in pediatrics.**

**PURPOSE.** To determine the incidence of abstinence syndrome in children interned in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) in fentanyl use and midazolam

**METHODS.** Evaluation of 36 children interned in PICU of the Hospital São Paulo - Federal University of São Paulo, in the period from March to September 1997, with age varying from 5 days to 22 months (22 masc: 14 fem) who used fentanyl use and midazolam for more than 24 hours. Used the Escore Neonatal of Abstinence adapted by Finnegan determines the occurrence of abstinence syndrome in was used to children 2 years old or less. Sustain larger or equal for 8 is considered as abstinence syndrome. Correlated the abstinence syndrome with the accumulated total dose, infusion velocity, daily dose and time of use of the fentanyl and midazolam.

**RESULTS.** Certain abstinence syndrome in 18 (50%) of the 36 children. Applied Mann Whitney's statistical test to compare the groups with and without abstinence syndrome. Dose accumulated of fentanyl total ( $5732.7 \pm 5114.91$  vs  $624.2 \pm 591.2$  mcg,  $p < 0.005$ ), dose daily of fentanyl ( $98.54 \pm 6.12$  vs  $36.23 \pm 23.42$  mcg/Kg/dia,  $p < 0.005$ ), velocity of infusion of the fentanyl ( $4.09 \pm 2.75$  vs  $1.5 \pm 0.95$  mcg/Kg/hora,  $p < 0.005$ ), time of use of the fentanyl ( $10.2 \pm 5.1$  vs  $3.16 \pm 1.09$  days,  $p < 0.005$ ), dose accumulated of midazolam total ( $118.8 \pm 86.97$  vs  $20.03 \pm 14.79$  mg,  $p < 0.005$ ), dose daily of midazolam ( $2.32 \pm 0.86$  vs  $1.21 \pm 0.68$  mg/Kg/dia,  $p < 0.005$ ), velocity of midazolam infusion ( $0.13 \pm 0.16$  vs  $0.05 \pm 0.02$  mg/Kg/hora,  $p < 0.005$ ) and time of use of the midazolam ( $9.20 \pm 4.67$  vs  $2.55 \pm 1.54$  days,  $p < 0.005$ ) they were considered significant.

**CONCLUSION.** The abstinence syndrome presents an elevated incidence in children interned in PICU owing to the interruption of the fentanyl infusion and midazolam and in these patients it

was related with the dose and the time of use. [Rev Ass Med Brasil 1999; 45(1): 15-8.]

**KEY WORDS:** Fentanyl. Midazolam. Infants. Withdrawal syndrome. Sedation. Analgesia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Finnegan LP, Kron RE, Connaughton JF Jr et al: A scoring system for evaluation and treatment of the neonatal abstinence syndrome: A new clinical and research tool. In: Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology. Morselli PL, Garattini S, Sereni F (Eds). New York, Raven Press, 1975, pp 139-52
2. Katz R, Kelly HW, Hsi A : Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994;22 (5):763-7
3. Tobias JD, Deshpande JK, Gregory DF: Outpatient of iatrogenic drug dependency following prolonged sedation in pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1994; 20: 504-7
4. Arnold JH, Troug RD, Scavone JM, Fenton T. Changes in the pharmacodynamic response to fentanyl in neonates during continuous infusion. *J Pediatr* 1991; 119: 639-43
5. Miser AW, Chayt KJ, Sandlund JT et al. Narcotic withdrawal syndrome in young adults after the therapeutic use of opiates. *Am J Dis Child* 1986; 140: 603-4
6. Rosen DA, Rosen KR. Midazolam for sedation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991; 17:S15-S19
7. Bergman I, Steeves M, Burckart G, Thompson A. Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. *J Pediatr* 1991; 119: 644-9
8. Duchame MP, Munzenbreger P. Severe withdrawal syndrome possibly associated with cessation of a midazolam and fentanyl infusion. *Pharmacotherapy* 1995; 15(5): 665-8.
9. Partridge JC, Wall SN. Analgesia for dying infants whose life support is withdrawn or withheld. *Pediatrics* 1997; 99(1): 76-9
10. French JP, Nocera M. Drug withdrawal symptoms in children after continuous infusion of fentanyl. *J Pediatr Nurs* 1994;9 (2):107-13
11. Hughes J, Gill A, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliff J, et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 1994; 83:1194-9