

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

**MIDAZOLAM E REMIFENTANIL *VERSUS***  
**PROPOFOL E REMIFENTANIL PARA INTUBAÇÃO**  
**TRAQUEAL EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS COM**  
**SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO**

**MÁRCIA GOMES PENIDO MACHADO**

**Belo Horizonte**  
**2010**

**MÁRCIA GOMES PENIDO MACHADO**

**MIDAZOLAM E REMIFENTANIL *VERSUS*  
PROPOFOL E REMIFENTANIL PARA INTUBAÇÃO  
TRAQUEAL EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS COM  
SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Carlos Tavares.

Coorientador: Dr. Yerkes Pereira e Silva.

**Belo Horizonte  
Faculdade de Medicina - UFMG  
2010**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Ronaldo Tadêu Pena

**Vice-Reitora:** Prof<sup>a</sup>. Heloísa Maria Murgel Starling

**Pró-Reitora de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Elizabeth Ribeiro da Silva

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Francisco José Penna

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:**

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

**Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:**

João Lúcio dos Santos Jr.

**Chefe do Departamento de Pediatria:**

Prof<sup>a</sup>. Maria Aparecida Martins

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –**

Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Joel Alves Lamounier

**Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde -**

Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –**

Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof<sup>a</sup>. Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof<sup>a</sup>. Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

Prof<sup>a</sup>. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof<sup>a</sup>. Regina Lunardi Rocha

Gustavo Sena Sousa (Repr. Discente)

Aos “bebês” do “Júlia e do HC”,  
por inspirarem os momentos de pesquisa e reflexão.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Eduardo Carlos Tavares, meu orientador, profissional exemplar cujas características marcantes são a competência, dignidade e criatividade. Obrigada pela orientação experiente e pela presença sempre. Obrigada pela amizade incondicional, apoio, incentivo e por estar ao meu lado nos momentos mais importantes da minha vida.

Ao Dr. Yerkes Pereira e Silva, meu coorientador, pela competência e segurança na orientação. Obrigada pela oportunidade da rica e estimulante convivência diária com uma mente brilhante e uma alma de ouro. A disponibilidade foi infinita e o acolhimento inicial decisivo na minha vida. Obrigada pela amizade, força e coragem e por abrir-me uma janela para o mundo acadêmico.

Ao Prof. Reynaldo Gomes de Oliveira, por me despertar para o estudo da dor no recém-nascido, pela compreensão e estímulo decisivos.

Às enfermeiras Débora Francione Oliveira Silva e Paula Cristina Barcelos Vasconcelos, pela dedicação, responsabilidade e amizade, imprescindíveis para a realização desta pesquisa. Obrigada pela participação e motivação constantes.

Aos coordenadores Prof<sup>a</sup> Maria Albertina Santiago Rego e Dr. José Augusto Almeida Barbosa, pelo apoio e aprovação da pesquisa. Às equipes de profissionais das Unidades Neonatais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Hospital Júlia Kubitscheck, da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), pela colaboração, interesse e respeito durante a coleta de dados.

À Julienne Borges Fujii, pela competente e constante consultoria de estatística.

À Prof<sup>a</sup>. Magda Barbosa Roquette Taranto, pela cuidadosa e segura revisão.

À Yanne Pereira e Silva, pela colaboração valiosa na randomização dos pacientes.

Aos colegas do consultório, juntos há 20 anos, pela amizade preciosa e fraterna.

Ao Lincoln Freire, pela valiosa e saudosa companhia. “Não há falta na ausência”, segundo Carlos Drumond de Andrade.

Aos queridos Felipe, Isabel, Mariana e André, minha família, fonte de amor e incentivo, meu maior orgulho.

A Luciana e Adriana, minhas irmãs e companheiras.

Ao Henrique e Raquel, pelo constante apoio e amizade.

A minha mãe, Edelweiss, pelo belíssimo exemplo de vida e dignidade. Obrigada pela presença e ajuda diárias.

Ao meu pai, Guido, e minha irmã, Heloisa, meus anjos da guarda.

Enfim, agradeço a todos que compartilharam comigo e contribuíram para a realização deste projeto de vida.

“ A vida só é possível  
reinventada”.

Cecília Meireles.

## RESUMO

**Objetivo:** comparar o uso do midazolam e remifentanil *versus* propofol e remifentanil na qualidade da intubação traqueal em recém-nascidos pré-termos portadores da síndrome do desconforto respiratório. **Método:** ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-encoberto. Foram estudados 20 pacientes recém-nascidos pré-termos, com idades gestacionais entre 28 e 34 semanas, peso ao nascimento igual ou superior a 1.000 gramas, internados nas unidades neonatais do Hospital das Clínicas da UFMG e do Hospital Júlia Kubitscheck da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), no período de agosto de 2008 a abril de 2009. O protocolo do estudo foi aprovado pelos comitês de ética das instituições. **Resultados:** não foi registrada diferença significativa entre os dois grupos em relação à qualidade e ao número de tentativas de intubação. Não houve diferença significativa em relação aos escores de dor e sedação e em relação aos parâmetros hemodinâmicos avaliados; não se verificaram efeitos adversos relevantes e significativos em ambos os grupos. **Conclusão:** os resultados preliminares deste estudo sugerem que, além do midazolam, o propofol pode ser uma alternativa válida como droga hipnótica para intubação traqueal em neonatos. São necessários mais ensaios clínicos randomizados multicêntricos para avaliar a eficácia e os efeitos adversos das drogas e comparar os diferentes esquemas terapêuticos utilizados para a intubação traqueal neonatal.

Palavras-chave: Intubação. Pré-medicação. Midazolam. Propofol. Analgésicos. Opioides. Recém-nascido prematuro.

## ABSTRACT

**Objective:** the aim of this study was to compare the intubation conditions following the use of either propofol or midazolam in combination to remifentanyl as premedication for tracheal intubation in premature neonates with respiratory distress syndrome (RDS). **Method:** a double blind, randomized, controlled trial was performed. Interventions and patients: 20 preterm neonates (28-34 wk) admitted to two tertiary NICUs with RDS, were submitted to tracheal intubation following the use of remifentanyl associated to either propofol (n=10) or midazolam (n=10) as premedication. The Ethics Committee of both institutions has approved the study and an informed consent was obtained from the parents of all selected subjects. Main outcome measures: intubation conditions were scored based on a four-point scale according to: the ease of laryngoscopy, position of vocal cords, coughing, jaw relaxation, and movement of the limbs. **Results:** considering the specific intubations conditions according to the score used, there were no statistical differences among the parameters valuated. According to our findings there are no differences in the quality or difficulty of intubation; in the presence of adverse effects; in the hemodynamic variables and in the quality of sedation and analgesia achieved when midazolam or propofol are used as hypnotic associated to remifentanyl as premedication for tracheal intubation in premature neonates (28-34 weeks gestation). **Conclusion:** besides midazolam, propofol might be a valid alternative as hypnotic drug to the regimen of premedication for endotracheal intubation in neonates. Further RCT enrolling different centers are warranted to confirm our preliminary data.

Key words: Intubation. Premedication. Midazolam. Propofol. Analgesics. Opioids. Premature, Infant.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIG	Adequado para a idade gestacional
BP	<i>Blood pressure</i>
bpm	Batimentos por minuto
BSA	Boletim de <i>Silverman Andersen</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CI	<i>Continuous infusion</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DBP	Displasia broncopulmonar
EIPPAIN	<i>Epidemiology of procedural pain in neonates</i>
EUA	Estados Unidos da América
EV	Endovenoso
FC	Frequência cardíaca
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio
GA	<i>Gestational age</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GIG	Grande para a idade gestacional
HPIV	Hemorragia peri-intraventricular
HR	<i>Heart rate</i>
IG	Idade gestacional
IGC	Idade gestacional calculada
IGE	Idade gestacional estimada
InSurE	<i>Intubation Surfactant Extubation</i>
IV	<i>Intravenous</i>
ML	Máscara laríngea
MMSS	Membros superiores

nCPAP	<i>Nasal continuous positive airway pressure</i>
NEOPAIN	<i>Neurologic Outcome and Preemptive Analgesia in Neonates</i>
NICU	<i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
NIPS	<i>Neonatal Infant Pain Scale</i>
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
NOPAIN	<i>Neurologic Outcome and Prolonged Analgesia</i>
PA	Pressão Arterial
PA	<i>Postnatal age</i>
PC	Perímetro cefálico
PIC	Pressão intracraniana
PICC	<i>Percutaneous intravenous central catheter</i>
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RDS	<i>Respiratory distress syndrome</i>
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
RNT	Recém-nascido a termo
SatO <sub>2</sub>	Saturação arterial de oxigênio
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
T <sub>1/2</sub> Ke0	Meia-vida de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
Vdss	Volume de distribuição
VM	Ventilação mecânica
VPP	Ventilação com pressão positiva
VS	<i>Versus</i>

# SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 INTRODUÇÃO.....	14
Referências.....	18
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1 Artigo de revisão	
Pré-medicação para intubação traqueal em neonatos.....	20
Referências.....	44
3 OBJETIVOS.....	51
3.1 Objetivo geral.....	51
3.2 Objetivos específicos.....	51
4 PACIENTES E MÉTODO.....	52
4.1 Pacientes.....	52
4.1.1 Faixa etária.....	52
4.1.2 Procedência dos pacientes.....	52
4.1.3 Critérios de inclusão.....	52
4.1.4 Critérios de exclusão.....	53
4.2 Método.....	53
4.2.1 Desenho do estudo.....	53
4.2.1.1 Amostragem.....	54
4.2.1.2 Randomização duplamente encoberta.....	54
4.2.2 Monitoração.....	56
4.2.3 Variáveis dependentes.....	57
4.2.4 Análise estatística.....	57
4.2.5 Aspectos éticos.....	58
Referências.....	59

---

<sup>1</sup> Esta tese foi revisada de acordo com as novas regras ortográficas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	60
5.1 Artigo original	
<i>Propofol versus midazolam for intubating preterm neonates</i> .....	60
Referências.....	71
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
Referências.....	77
ANEXOS E APÊNDICES.....	79

## 1 INTRODUÇÃO

A intubação traqueal em recém-nascidos pré-termos é realizada frequentemente na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e na sala de parto. Esse procedimento desencadeia respostas fisiológicas e bioquímicas no recém-nascido (RN) e, atualmente, há fortes evidências de que a sedação e a analgesia como pré-medicação promovem a estabilidade fisiológica do paciente, diminuem a duração e a dificuldade do procedimento, além de reduzirem o potencial de lesão das vias aéreas (GREENWOOD; COLBY, 2009).

Em verdade, a intubação traqueal eletiva em pacientes adultos não deve ser realizada sem sedação, analgesia e muitas vezes sem o uso de relaxantes neuromusculares (e/ou sem uso de anestesia da via aérea), pois tentativas de fazê-lo produzem efeitos e respostas fisiológicas indesejáveis causadas pela dor e sofrimento. Por outro lado, a prática de intubação traqueal sem pré-medicação continua sendo comum em neonatologia, apesar da evidência de que o procedimento é doloroso, estressante e potencialmente prejudicial (CARBAJAL; EBLE; ANAND, 2007).

A nocicepção no feto ocorre a partir de 20 semanas de idade gestacional (ANAND, 2001) e há evidências sobre o surgimento da consciência e capacidade de memória em fases precoces da vida-uterina (LAGERCRANTZ; CHANGEUX, 2009). O impacto neurológico sobre a reorganização da arquitetura cerebral final dos recém-nascidos pré-termos (RNPTs) submetidos a inúmeros procedimentos invasivos é imprevisível (STEVENS *et al.*, 2003). A exposição prolongada e repetida a procedimentos dolorosos sem sedação e analgesia adequadas pode causar sequelas em longo prazo, tais como hiperatividade, déficits de atenção, distúrbios de comportamento e hiperalgesia nesses pacientes (STEVENS *et al.*, 2003; ANAND; HALL, 2007).

A abordagem adequada da dor e do estresse nos RNs é indispensável, tanto por razões éticas e humanitárias, quanto para diminuição da morbidade e mortalidade em curto e longo prazos (ANAND; SCALZO, 2000; GUINSBURG, 2000).

A realização de um estudo sobre o uso de medicações para facilitar a intubação traqueal em RNPT portadores de síndrome do desconforto respiratório (SDR) justifica-se pela elevada frequência de intubações traqueais nas UTINs (PRESTES *et al.*, 2005). Atualmente, a literatura ressalta que a maioria dos RNs pré-termos portadores de síndrome do desconforto respiratório (SDR) em ventilação mecânica (VM) não necessitaria de analgésicos e sedativos em infusão contínua (VERDER *et al.*, 2009). Após o uso do surfactante, o retorno à ventilação espontânea seguido de extubação e o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) nasal seria a abordagem mais indicada, com os mais baixos índices de comorbidades e sequelas (VERDER *et al.*, 2009). Para que essa técnica seja viável é necessário utilizar drogas para a intubação que não causem sedação residual (WELZING *et al.*, 2009).

No nosso meio, quando se usa a pré-medicação para intubação traqueal, o midazolam tem sido o hipnótico mais utilizado nas UTINs, associado a um opioide com a finalidade de garantir sedação e analgesia adequadas (PRESTES *et al.*, 2005).

O propofol poderia ser usado no lugar do midazolam como uma boa opção para atenuar as reações fisiológicas e bioquímicas relacionadas à laringoscopia e à intubação traqueal. Trata-se de um hipnótico de ação ultrarrápida e que praticamente não deixa sedação residual (PAPOFF *et al.*, 2008).

Em estudos anteriores, o remifentanil foi superior à morfina na pré-medicação para intubação em RNPTs, possibilitando melhor qualidade de intubação e despertar mais precoce após interrupção da infusão contínua (SILVA *et al.*, 2007, 2008).

O objetivo deste estudo randomizado, controlado e duplo-encoberto foi comparar as condições de intubação após a utilização de propofol ou de midazolam em

associação com o remifentanil como pré-medicação para intubação traqueal em recém-nascidos pré-termos com SDR.

Esta tese de doutorado foi elaborada conforme o modelo aprovado pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, que permite sua confecção no formato de artigos a serem submetidos ou já submetidos a revistas científicas.

As referências estão dispostas após cada seção, de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), e após cada artigo, segundo as normas de publicação adotadas por cada periódico.

Sendo assim, a estruturação da tese obedeceu a seguinte forma:

1. Introdução (recém-apresentada)
2. Revisão sobre o tema da tese, apresentada sob a forma de artigo:
  - **Pré-medicação para intubação traqueal em neonatos**
3. Seção de objetivos
4. Seção de pacientes e método
5. Seção de resultados e discussão, apresentada sob a forma de artigo:
  - ***Propofol versus midazolam for intubating preterm neonates***  
Artigo original
6. Seção de considerações finais
7. Anexos
  - A. Escalas de avaliação de dor, sedação e da qualidade da intubação;
  - B. pareceres de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) e da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG);  
parecer de aprovação na Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG;
  - C. registro da pesquisa no *ClinicalTrials.gov*.
8. Apêndices
  - A. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE);
  - B. protocolo de coleta de dados.

## REFERÊNCIAS

ANAND, K.J.S. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. Chicago: **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 155, p. 173-80, 2001.

ANAND, K.J.S.; HALL R.W. Controversies in neonatal pain: an introduction. London: **Semin Perinatol**, v. 31, n. 5, p. 273-4, 2007.

ANAND, K.J.S.; SCALZO, F.M. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? North Caroline: **Biol Neonate**, v. 77, p. 69-82, 2000.

CARBAJAL, R.; EBLE, B.; ANAND, K.J.S. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? London: **Semin Perinatol**, v. 31, n. 5, p. 309-17, 2007.

GUINSBURG, R. Dor no recém-nascido. In: RUGOLO, L. Manual de Neonatologia. 2 th Ed. São Paulo. Revinter; 2000, p. 63-9.

GREENWOOD, C.S.; COLBY, C.E. Pharmacology review: Premedication for endotracheal intubation of the neonate: what is the evidence? Chicago: **Neoreviews**, v. 10, p. 31-5, 2009.

LAGERCRANTZ, H.; CHANGEUX, P. The emergence of human consciousness: from fetal to neonatal life. Nova Scotia: **Pediatr Res**, v. 65, p. 255-60, 2009.

PAPOFF, P. *et al.* Effectiveness and safety of propofol in newborn infants. Washington: **Pediatrics**, v. 121, p. 448, 2008.

PRESTES, A.C.Y. *et al.* Frequência do emprego de analgésicos em unidades de terapia intensiva neonatal universitárias. Rio de Janeiro: **J Pediatr**, v. 81, n. 5, p. 405-10, 2005.

SILVA, Y.P. *et al.* Early awakening and extubation with remifentanil in ventilated premature neonates. London: **Paediat Anaesth**, v. 18, p. 176-183, 2008.

SILVA, Y.P. *et al.* Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates. London: **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 92, p. 93-4, 2007.

STEVENS, B. *et al.* Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment. Amsterdam: **Pain**, v. 105, n. 1-2, p. 27-35, 2003.

VERDER, *et al.* Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. Copenhagen: **Acta Paediatr**, v. 98, p. 1400-08, 2009.

WELZING, L. *et al.* Remifentanil for InSurE in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. Copenhagen: **Acta Paediatr**, v. 98, n. 9, p. 1419-20, 2009.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Pré-medicação para intubação traqueal em neonatos (artigo de revisão enviado para publicação na Revista Brasileira de Anestesiologia)

Márcia Gomes Penido<sup>1</sup>

Eduardo Carlos Tavares<sup>2</sup>

Yerkes Pereira e Silva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestre e doutoranda em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da UFMG; Pediatra e Neonatologista Sociedade Brasileira de Pediatria; Professora de Pediatria da Universidade José do Rosário Vellano, UNIFENAS.

<sup>2</sup> Doutor em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da UFMG; Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG; Professor Adjunto da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade FUMEC; Neonatologista pela Sociedade Brasileira de Pediatria.

<sup>3</sup> Doutor em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da UFMG; Pediatra pela Sociedade Brasileira de Pediatria; Anestesiologista pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Anestesiologista do Hospital Lifecenter.

Essa revisão foi elaborada sem qualquer financiamento e os autores não têm conflitos de interesse relacionados ao seu conteúdo.

## RESUMO

**Justificativa e objetivos:** atualmente, a dor neonatal é amplamente reconhecida. A intubação traqueal é um procedimento extremamente estressante e doloroso, além do potencial de lesar as vias aéreas. A pré-medicação com sedativos, analgésicos e bloqueadores neuromusculares é uma prática padronizada para intubação em adultos e crianças maiores. Entretanto, a pré-medicação para a intubação em neonatos ainda é pouco utilizada e não há consenso quanto à escolha das drogas, suas doses ou a via de administração adequada. O objetivo deste estudo foi revisar o uso da pré-medicação para intubação traqueal neonatal. **Conteúdo:** são discutidos os resultados dos principais artigos sobre pré-medicação na intubação traqueal, os efeitos adversos da laringoscopia e intubação em neonato acordado, a evolução da conduta médica na última década e os levantamentos epidemiológicos mundiais sobre o assunto. Foram revistos os principais estudos clínicos existentes sobre os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das diferentes combinações de drogas utilizadas atualmente. **Conclusões:** há evidências disponíveis que sustentam a indicação do uso da pré-medicação para intubação eletiva neonatal. Os benefícios clínicos descritos nesses estudos e a necessidade de controle da dor e sofrimento nos neonatos indicam a utilização rotineira de pré-medicação apropriada para esse procedimento.

Palavras-chave: Intubação. Pré-medicação. Analgésicos. Hipnóticos e Sedativos. Recém-nascido.

## ABSTRACT

**Background and objectives:** Tracheal intubation is a distressing and painful procedure that may eventually result in airway injuries. Within this context, premedication with sedatives, analgesics and neuromuscular blockers has been a standard practice in adults and older children. Yet, there is no consensus regarding the selection of appropriate drugs, dosages or the adequate way of administration in neonates. Even though pain in neonates has been generally acknowledged, premedication for intubation is not commonly used in clinical practice. This study aims to review the use of premedication for tracheal intubation in neonates. **Contents:** The present study discusses the results of the main articles regarding premedication on tracheal intubation; the adverse effects of laryngoscopy and intubation in awake neonates; the evolution of medical approach in the last decade and the relevant global epidemiological surveys on the topic. Moreover, the main clinical studies about pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of the different combinations of drugs that have been used lately were reviewed. **Conclusions:** There are many evidences supporting the use of premedication for elective neonatal intubation. Both the clinical benefits here reported and the necessity to control pain indicate the routinely use of an appropriate premedication before intubation.

Key words: Intubation. Premedication. Analgesics. Hypnotics and sedatives. Newborn.

## **INTRODUÇÃO**

Embora atualmente a dor neonatal seja plenamente reconhecida, ainda é comum recém-nascidos (RNs) doentes, principalmente pré-termos, serem submetidos a múltiplos procedimentos dolorosos, diagnósticos ou terapêuticos, inclusive a intubação traqueal, sem adequada analgesia e sedação durante o atendimento de rotina ou de emergência<sup>1,2</sup>. Esses pacientes têm poucos recursos para apresentar uma resposta comportamental indicadora do estímulo doloroso, apesar do aumento da sensibilidade à dor, quando comparados a crianças maiores e adultos<sup>3,4</sup>. Infelizmente, os principais avanços na avaliação e no tratamento da dor em pediatria desde o início dos anos 80 não trouxeram mudanças significativas na prática clínica<sup>5</sup>.

### **Intubação traqueal**

A intubação traqueal em RNs é realizada frequentemente para anestesia geral em procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos, em RNs internados em unidades de terapia intensiva neonatal (UTINs) que necessitam de uma via aérea patente para reanimação ou para ventilação mecânica e na assistência ao RN na sala de parto, quando indicada. Trata-se de um procedimento extremamente estressante e doloroso, além do seu potencial de lesar as vias aéreas<sup>6</sup>. Entretanto, a pré-medicação para a intubação em neonatos ainda é pouco utilizada. Não há consenso quanto à escolha das drogas, suas doses ou a via de administração adequada, principalmente considerando-se a intubação nas UTINs<sup>7</sup>. Sete diferentes combinações de drogas são utilizadas de forma rotineira de acordo com um estudo australiano, em comparação com 14 diferentes combinações de drogas utilizadas no Reino Unido<sup>8</sup>.

Os riscos e benefícios da utilização da pré-medicação para intubação de RNs instáveis são muito discutidos, embora evidências recentes mostrem que o uso da pré-medicação na intubação eletiva ou semiurgente pode ser mais segura e eficaz do que a intubação com o paciente acordado (sem pré-medicação)<sup>9</sup>.

O objetivo deste artigo foi revisar o uso da pré-medicação para intubação traqueal neonatal, mais especificamente na UTIN e no bloco cirúrgico, os efeitos adversos da laringoscopia e da intubação no neonato acordado e os principais e mais recentes levantamentos epidemiológicos mundiais sobre o assunto.

Além disso, foram revistos os principais estudos clínicos existentes sobre os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das diferentes combinações de drogas usadas como pré-medicação para intubação traqueal em neonatos.

### **Uso de medicação para intubação no período de 1990 a 2000**

A conduta anestésica foi descrita em 100 pacientes submetidos à cirurgia de estenose hipertrófica do piloro em um hospital canadense entre 1986 e 1987<sup>10</sup>. Dessas crianças, 44% (média de idade de 45 semanas após a concepção) foram intubadas acordadas (sem o uso de pré-medicação)<sup>7,10</sup>.

Há 15 anos, uma pesquisa em 74 UTINs nos Estados Unidos da América (EUA) revelou que 57% das UTINs nunca usaram sedativos, 27% usaram raramente, 13% usaram ocasionalmente e em apenas 3% delas os sedativos foram usados rotineiramente. Destas que utilizaram sedativos, 76% direcionaram o uso para recém-nascidos a termo (RNTs), que foram considerados de intubação "difícil". O levantamento excluiu a intubação na sala de parto. Em 97% das instituições, bloqueadores neuromusculares nunca ou raramente foram usados<sup>6</sup>.

Em 1994, a partir de um levantamento retrospectivo de 30 UTINs canadenses, observou-se que os analgésicos raramente ou nunca foram utilizados em 88% das intubações de emergência e em 84% das intubações eletivas. Os valores correspondentes para o não-uso de sedativos foram 85 e 73%, respectivamente<sup>11</sup>.

No Brasil, nessa época, um estudo prospectivo com 22 recém-nascidos pré-termos (RNPTs) internados em UTIN concluiu que esses pacientes gravemente doentes, intubados e em ventilação mecânica apresentavam dor e que a mesma fora atenuada com o uso de analgésico opioide<sup>12</sup>.

Em 2000, foram avaliadas 239 unidades neonatais no Reino Unido, detectando-se que sedativos foram administrados como pré-medicação na intubação traqueal em apenas 37% das unidades. Mais ainda, 78% das unidades que normalmente transferiam seus pacientes intubados e ventilados não usaram qualquer pré-medicação para intubação traqueal. Apenas 14% das unidades neonatais tinham protocolos escritos para pré-medicação em situações de intubação eletiva. Entre estas, 66% usavam morfina, 11,5% diazepam e 6,5% midazolam<sup>13</sup>.

### **Uso de medicação para intubação na última década**

Os levantamentos franceses salientaram que a situação da pré-medicação para intubação traqueal melhorou com o passar dos anos. Em 2004, num estudo prospectivo com 204 pacientes internados (75 RNs) em unidades de terapia intensiva pediátrica na França, referiu-se que a pré-medicação para intubação traqueal foi usada em 37% dos RNs, 67% dos lactentes e 92% das crianças<sup>14</sup>. Os RNTs receberam mais pré-medicação (66,7%) do que os pré-termos (31%), ou seja, ainda prevalecia a prática da subutilização da pré-medicação quanto menor a idade do paciente. Quanto às drogas, o midazolam foi a mais usada em RNs, enquanto que o propofol foi mais empregado em crianças maiores<sup>14</sup>.

Já o estudo francês *Epidemiology of procedural pain in neonates* (EPIPPAIN), multicêntrico e prospectivo, realizado entre 2005 e 2006, registrou 101 intubações em UTI neonatal e pediátrica. Analgesia e/ou sedação foram administradas antes da intubação em 55% dos pacientes. Entre os recém-nascidos, 42% estavam recebendo analgésicos e/ou sedativos em infusão contínua no momento da intubação traqueal<sup>7</sup>. Em 2007, outro estudo francês em 46 UTINs e 38 salas de parto revelou que 74% dos RNs intubados na UTIN receberam analgesia e/ou sedação, sendo que 60% das unidades tinham protocolos escritos para a utilização de opioides e/ou benzodiazepínicos. Por outro lado, apenas 21% dos RNs receberam analgesia e/ou sedação quando a intubação foi realizada na sala de parto<sup>7</sup>.

Na Itália, a situação em 2005 era um pouco diferente. Conforme pesquisa sobre o manejo da dor em 90 UTINs, apenas 13% das unidades administraram rotineiramente analgesia e sedação antes da intubação traqueal eletiva, 72% usaram pré-medicação somente se o RN estivesse agitado ou incapaz de tolerar o procedimento e 15% declararam não utilizar qualquer tipo de analgesia<sup>15</sup>. Nesse levantamento foram registradas mais de 10 drogas adotadas como pré-medicação, sendo o fentanil a de escolha mais frequente (63%), enquanto os bloqueadores neuromusculares foram utilizados em 16% das UTINs<sup>15</sup>.

Da mesma forma, na Irlanda, em 2005, a partir de um levantamento nacional sobre as práticas de intubação eletiva em 20 UTINs, apenas três unidades tinham protocolos específicos sobre a pré-medicação para intubação traqueal e 40% afirmaram que sedação e analgesia nunca foram empregadas em

sua UTIN. Morfina e midazolam foram as drogas mais frequentemente utilizadas<sup>16</sup>.

Nos EUA, procedeu-se a um levantamento por *e-mail* que incluiu 78 coordenadores de programas credenciados para *fellowship* em Medicina Neonatal e Perinatal. Esses autores reportaram que em 43,6% das unidades a pré-medicação era sempre usada para a intubação eletiva e que 24% tinham protocolo escrito sobre pré-medicação. Morfina ou fentanil foram as drogas mais usadas (57%), 25% dos centros entrevistados utilizaram bloqueadores neuromusculares junto à sedação e 16% preferiram bloqueador neuromuscular combinado com atropina e sedação<sup>17</sup>.

Revisão retrospectiva das práticas de intubação incluída no estudo multicêntrico *Neurologic Outcome and Preemptive Analgesia in Neonates - NEOPAIN* (que envolveu 16 UTINs da Europa e dos EUA) ressaltou que apenas 6,5% dos 898 RNPTs com idade gestacional entre 23 e 32 semanas participantes do estudo receberam sedação/analgesia no momento da intubação<sup>7</sup>. As UTINs europeias usaram mais frequentemente sedação e analgesia antes da intubação (28,9%) do que as UTINs norte-americanas (1,6%)<sup>7</sup>.

Em Portugal, os resultados de uma pesquisa feita por entrevista por telefone revelaram que 73% das 55 UTINs participantes utilizaram sedação e analgesia antes da intubação traqueal de RNs; 40% delas como rotina da unidade e 55% de modo ocasional, sendo o midazolam o fármaco mais utilizado. O bloqueio neuromuscular foi empregado em 22% das unidades, sendo o vecurônio o bloqueador mais usado. Apenas 11% das unidades tinham protocolo para analgesia e sedação<sup>18</sup>.

No Brasil há poucos estudos publicados sobre a administração de analgesia e sedação em neonatologia, especialmente sobre a pré-medicação para intubação traqueal. O uso de analgésicos e sedativos não é prática rotineira em unidades de terapia intensiva neonatal, apesar da disponibilidade de vários guias práticos e consensos a respeito do manejo da dor no neonato de risco<sup>19</sup>. Em Recife (PE), foi realizado um estudo transversal e retrospectivo a partir de levantamentos de prontuários sobre o manejo da dor e uso de analgesia sistêmica em neonatologia em sete UTINs (n=249). Analgesia para pré-medicação na intubação traqueal foi realizada em apenas 3,6% dos pacientes<sup>19</sup>. No estudo transversal realizado em duas UTINs e duas unidades de terapia intensiva

pediátricas em Porto Alegre (RS), foram avaliadas todas as intubações traqueais ocorridas durante seis meses para apurar o uso de sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular durante o procedimento. Os resultados revelaram que em 134 procedimentos pediátricos foram utilizados, respectivamente, sedativos e bloqueadores musculares em 89,5 e 3% dos casos *versus* (vs) 24 e 0,9% dos 116 procedimentos neonatais ( $p < 0,001$ ). Apenas 53,7% das crianças maiores e 31,9% dos RNs apresentaram relaxamento neuromuscular adequado no momento da intubação<sup>20</sup>. Em uma coorte prospectiva realizada em quatro UTINs universitárias de São Paulo (SP), cujo objetivo foi avaliar a frequência e o perfil do uso de analgésicos no alívio da dor desencadeada por procedimentos invasivos nos RNs internados, apenas 25% dos 1.025 pacientes-dia receberam alguma dose de analgésico por via sistêmica. Não foi administrada medicação específica para o alívio da dor aguda durante os seguintes eventos dolorosos: intubações traqueais, punções arteriais, venosas, capilares e lombares<sup>21</sup>.

No Reino Unido, em 2009, foi investigada a frequência da pré-medicação na intubação e os tipos de drogas usadas nas UTINs<sup>22</sup>. Estudo de metodologia semelhante foi feito anteriormente pelos mesmos autores e desejava-se a comparação entre a década que separava cada um deles, analisando-se as mudanças ocorridas na prática da analgesia e sedação. Em 2007, mais da metade das UTINs do Reino Unido (93%) empregou alguma pré-medicação na intubação eletiva em neonatos, enquanto em 1998 apenas 37% delas o fizeram. A maioria das UTINs (78%) administrou um bloqueador neuromuscular e um sedativo como pré-medicação, sendo essa diferença significativa entre as duas décadas. A combinação de drogas mais utilizada pela maioria das UTINs (21%) foi morfina e succinilcolina. Algumas usaram atropina de forma rotineira e outras somente com indicação clínica. Houve diminuição do uso da morfina como monoterapia e aumento do uso do midazolam associado ou não a outras drogas. A maioria das UTINs tinha protocolo de analgesia e sedação (76%). Registrou-se significativo aumento no uso combinado do fentanil e bloqueador neuromuscular<sup>22</sup>.

Esses dados epidemiológicos mostram que, apesar de ter-se obtido melhora na última década, a situação da pré-medicação para intubação traqueal em neonatos ainda é delicada. Há acentuada discrepância entre alguns países e mesmo em relação a diferentes centros dentro de um mesmo país.

Nota-se, ainda, que mesmo em alguns países onde a pré-medicação é frequentemente realizada, existe tendência ao seu uso ser menos frequente nos RNPTs<sup>7</sup>.

Além disso, existem algumas divergências entre os dados coletados por meio de questionários e por levantamento de práticas clínicas<sup>7</sup>.

### **Efeitos adversos da laringoscopia e intubação traqueal**

A laringoscopia direta distorce a anatomia das vias aéreas superiores e o alongamento da faringe desencadeia reflexos simpáticos e parassimpáticos, provocando respostas cardiovasculares. No RNPT vigoroso e acordado, o esforço muscular para resistir à laringoscopia e as tentativas de chorar são acompanhados pelo aumento da pressão intratorácica e redução do retorno venoso. Mais ainda, como o aumento das pressões intratorácicas pode comprometer o retorno venoso cerebral, pode ocorrer hipertensão venosa intracraniana e, em última instância, hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e suas sequelas<sup>23</sup>.

As respostas fisiológicas podem ser muito prejudiciais para os RNs intubados sem pré-medicação. Além disso, um ciclo vicioso se forma, uma vez que a técnica de intubação se torna também mais difícil com o RN acordado, levando a inúmeras tentativas de intubação e prolongamento do tempo para realização do procedimento.

Em 1998, os autores que avaliaram o uso de tiopental e succinilcolina ou tiopental associado a outros bloqueadores neuromusculares (vecurônio, rocurônio ou atracúrio) como pré-medicação compararam com pacientes nos quais nenhuma pré-medicação foi administrada. Apenas 64% dos pacientes que não receberam pré-medicação foram intubados na primeira tentativa vs 93% dos pacientes pré-medicados com tiopental associado à succinilcolina ( $p=0,028$ ). O tempo necessário para o procedimento também foi mais longo (63s x 30s) nos pacientes sem pré-medicação ( $p=0,004$ )<sup>24</sup>. Em 2000, também foi avaliado o uso do tiopental como pré-medicação vs placebo. Os autores registraram menos tempo para o procedimento no grupo que recebeu a droga (2,7 x 5,08 min, em média -  $p=0,002$ ) e baixo número de tentativas de intubação ( $p=0,01$ )<sup>25</sup>. Oei *et al.* (2002) mostraram que a morfina associada à atropina e à succinilcolina diminui o número de tentativas de intubação ( $p=0,01$ ) e o tempo para realizar o

procedimento ( $p=0,002$ ), quando comparada com a tentativa de intubação em pacientes que não foram pré-medicados<sup>26</sup>.

Vale ressaltar nesses estudos que, apesar dos possíveis efeitos adversos das drogas utilizadas como pré-medicação para intubação, o uso da hipnose e analgesia, sejam elas quais forem, promoveu rapidez e facilidade na intubação. Algumas pesquisas mais recentes compararam a eficácia e a segurança de esquemas de drogas diferentes quanto à qualidade da intubação, avaliada por escalas próprias. Em 2007, Carbajal *et al*<sup>7</sup> ressaltam em um artigo de revisão que algumas associações parecem ser mais adequadas que outras nesse quesito.

Foi descrito, em 10 RNPTs, que a laringoscopia esteve associada a: apneia, arritmias cardíacas, obstrução das vias aéreas, aumento da pressão arterial sistólica e diminuição da tensão de oxigênio transcutânea<sup>27</sup>.

Em relação às alterações da pressão intracraniana (PIC) e da perfusão cerebral, por meio de técnica não-invasiva para medir a PIC durante a intubação em recém-nascidos, constatou-se que a PIC média aumentou de 16,5 cmH<sub>2</sub>O (valor basal) para 89,7 cmH<sub>2</sub>O durante a intubação não precedida por pré-medicação. Os autores encontraram PIC média de 33,6 cmH<sub>2</sub>O em pacientes que receberam bloqueadores neuromusculares antes da intubação<sup>28</sup>.

Estudo randomizado envolvendo 13 recém-nascidos divididos em dois grupos (intubação sem pré-medicação ou após uso de tiopental e succinilcolina) encontrou PIC aumentada 254% do valor basal nos pacientes sem pré-medicação em relação a 44% no grupo pré-medicado ( $p=0,05$ )<sup>23</sup>. Também já foi notificado que a intubação traqueal foi mais estressante em neonatos acordados do que naqueles anestesiados com tiopental, atropina e succinilcolina. Houve média alta de aumento na pressão da fontanela anterior no grupo que não foi pré-medicado (33,5 vs 15,8 mmHg, respectivamente)<sup>29</sup>. Resultados de outro estudo constataram que não houve alterações significativas da PIC em RNPTs que receberam atropina, pancurônio e um dos anestésicos (isoflurano 0,75%, halotano 0,5%, fentanil 20 µg/Kg ou cetamina 2mg/Kg) como pré-medicação para intubação. Entretanto, pacientes intubados acordados tiveram importante aumento da PIC ( $p<0,05$ )<sup>30</sup>.

Pode-se dizer que a intubação traqueal sem pré-medicação em RNPT é acompanhada por aumentos significativos da PIC que, associados a flutuações na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, podem contribuir decisivamente para

HPIVs com possíveis sequelas definitivas para os pacientes<sup>31</sup>. Corroborar essa ideia o fato de haver reduções na incidência e na gravidade de HPIV após a administração de bloqueadores neuromusculares para eliminar flutuações da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em RNPTs ventilados<sup>32</sup>; HPIV grau III ocorreu em 70% dos pacientes do grupo-controle e em nenhum dos que receberam bloqueadores neuromusculares. Esses estudos<sup>26,27,28</sup> mostram claramente que a intubação sem pré-medicação no recém-nascido pode causar, entre outros danos, expressivo aumento da pressão arterial sistêmica e da PIC, assim como bradicardia e hipoxemia<sup>7</sup>.

Entretanto, os efeitos fisiológicos adversos da laringoscopia e da intubação traqueal podem ser atenuados com o uso adequado de pré-medicação. Em verdade, é praticamente impossível realizar uma intubação traqueal eletiva em pacientes adultos sem o uso de medicação anestésica da via aérea. Tentativas de fazê-lo produzem vários efeitos e respostas fisiológicas indesejáveis<sup>23</sup>. No entanto, a prática de intubação traqueal sem pré-medicação continua sendo comum em neonatologia, apesar da evidência de que o procedimento é doloroso, estressante e potencialmente prejudicial<sup>7</sup>.

Essa realidade é diferente considerando-se as intubações realizadas no bloco cirúrgico e as realizadas nas UTINs. A prática de intubação traqueal não precedida por pré-medicação é rara em recém-nascidos que se submetem a algum procedimento cirúrgico<sup>7</sup>. Conforme mostram os estudos epidemiológicos, isso não é o que ocorre nas UTINs. Resta o questionamento dos motivos que ainda levam a essa má-prática, pois o recém-nascido, incluindo o pré-termo, já apresenta a arquitetura do sistema nervoso central para nocicepção, assim como estudos já demonstram a capacidade de memória e o surgimento da consciência em fases precoces da vida intrauterina<sup>2,3</sup>. Como o pré-termo, em especial, apresenta as vias inibitórias da dor ainda imaturas, eles seriam, então, os que mais se beneficiariam da adequada pré-medicação no sentido de se evitarem, inclusive, as sequelas tardias da dor não tratada durante o período neonatal.

Os benefícios do uso da pré-medicação em situações eletivas já foram mostrados e são suficientes para contra-argumentar a possibilidade de rápida queda de saturação arterial de oxigênio (SatO<sub>2</sub>), seguida da pré-medicação, que é secundária ao aumentado consumo de oxigênio e à diminuição na capacidade residual funcional do recém-nascido.

A pré-oxigenação adequada, assim como a assistência ventilatória, são passos obrigatórios no processo de intubação dos recém-nascidos, sendo que todos os profissionais que se prontifiquem a realizar esse procedimento estão e devem estar familiarizados com as rotinas da reanimação neonatal.

Outro aspecto a ser questionado seriam os efeitos neurotóxicos das drogas agonistas dos receptores gama-amino-butírico (GABA), como os benzodiazepínicos, os barbitúricos e os halogenados, e das que agem como antagonistas dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA), como a cetamina e o óxido nítrico, já demonstrado em modelos animais<sup>33</sup>. Essas drogas aumentam o processo natural de neuroapoptose, principalmente durante o período de estirão sinaptogênico. Porém, os estudos em animais ainda não possuem comprovada correspondência em humanos, pois as doses utilizadas para animais, além de serem muito altas, foram usadas durante longo período, o que não apresenta correspondência clínica principalmente no contexto da pré-medicação quando as drogas são usadas em dose única (*bolus*)<sup>34</sup>.

### **Intubação traqueal na sala de parto e a transição para UTIN**

A intubação traqueal para reanimação neonatal foi definitivamente estabelecida em 1798, pelo obstetra dinamarquês Paul Scheel. Em 1928, o anestesista Paluel Flagg descreveu o primeiro laringoscópio infantil com lâmina reta e movido à bateria<sup>35</sup>.

Devido ao acentuado avanço da anestesia no século XX, foram desenvolvidos vários dispositivos para intubação traqueal e para suporte ventilatório, como a máscara laríngea (ML) para reanimação e ventilação neonatal<sup>35</sup>.

A intubação traqueal durante a assistência ao recém-nascido na sala de parto apresenta algumas particularidades e as rotinas para essa assistência são recomendadas pela *American Heart Association* (AHA). De acordo com a AHA em sua última recomendação sobre o tema, as indicações de intubação logo após o nascimento, durante a assistência ao recém-nascido na sala de parto, são: líquido amniótico meconial em recém-nascido deprimido; hérnia diafragmática com indicação de ventilação com pressão positiva; ventilação com bolsa e máscara ineficaz ou prolongada; necessidade de compressões torácicas; necessidade de administração de drogas por via endotraqueal (p.ex: adrenalina, surfactante); e

em circunstâncias especiais, como a do RN de extremo baixo peso ao nascimento (<1.000g)<sup>36</sup>. As indicações de intubação de emergência na sala de parto são indiscutíveis. Entretanto, vale acentuar uma situação específica que é relativamente comum: dos RNPTs e com peso inferior a 1.000 g que apresentam desconforto respiratório. Muitas vezes a estabilização clínica inicial - se possível com ventilação com bolsa e máscara seguida do transporte do paciente para a UTIN e implantação de acesso venoso - seria o mais indicado em contrapartida a uma intubação realizada com paciente acordado, sem o uso de pré-medicação<sup>5</sup>. Mesmo à luz das recomendações atuais, o momento exato para a intubação depende da habilidade e da experiência de quem provê a assistência. Entretanto, é importante ressaltar que tentativas de intubações desnecessárias sem as condições técnicas apropriadas (impossibilidade de se obter qualidade para intubação adequada por meio de pré-medicação) durante a assistência ao recém-nascido são indesejadas e podem trazer malefícios.

Uma possibilidade de evitar tais intubações sem pré-medicação talvez fosse o uso precoce, na sala de parto, de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) nasal, nesses RNPTs ou naqueles de extremo baixo peso com quadro de desconforto respiratório. Estudos recentes têm demonstrado as vantagens do uso precoce de CPAP nasal, tais como a diminuição do número de intubações e de seus efeitos deletérios, além da possibilidade de reduzir a possibilidade de sequelas secundárias à ventilação mecânica (VM), como a displasia broncopulmonar (DBP)<sup>37</sup>. Um estudo comparativo entre um grupo de RNPT extremos tratado com CPAP nasal e um grupo tratado com intubação observou significativa redução no uso de surfactante nos RNPTs tratados com CPAP nasal em comparação com RNPTs intubados (38% vs 77%)<sup>38</sup>.

Além disso, outra possibilidade frente a essa situação, respaldada nas recomendações da *American Heart Association* (AHA), seria também o uso da ML. Há vários estudos publicados principalmente na última década sobre o uso da ML clássica ou até a *ProSeal* para neonatos, como alternativa para evitar os efeitos adversos da intubação traqueal. Pode ser ainda uma opção para administração de drogas por via endotraqueal, inclusive o surfactante<sup>39, 42</sup>.

No sentido do tratamento da doença mais frequente na UTIN – a síndrome do desconforto respiratório (SDR), têm-se visto evidentes benefícios com a diminuição do tempo de ventilação mecânica do recém-nascido. Como o

tratamento para SDR implica o uso do surfactante e como, na maioria das vezes, para o uso do surfactante a intubação traqueal se faz necessária, postulou-se que o ideal seria o mínimo tempo possível de permanência do tubo traqueal após o uso do surfactante. Nesse contexto, foram realizadas pesquisas com o objetivo de avaliar a eficácia da intubação, administração precoce de surfactante seguida imediatamente pela extubação e estabilização no CPAP nasal<sup>43, 44</sup>. Duas coortes de RNPTs com menos de 32 semanas de idade gestacional (IG) foram comparadas retrospectivamente antes (1996-7) e depois (2003-4) da introdução do CPAP nasal e administração do surfactante precoce. Houve redução na necessidade de intubação na sala de parto (69% vs 46%,  $p < 0,001$ ) e nas primeiras 72 horas de vida (73% vs 57%,  $p < 0,001$ ), porém não houve alterações em relação à displasia broncopulmonar (14,3% vs 15,2%,  $p = 0,82$ )<sup>43</sup>.

Em 2009, ponderou-se que a questão de intubar ou não pré-termos na sala de parto ainda é bastante fundamentada em estudos experimentais em animais, que apesar de bem conduzidos não são suficientes para permitir conclusões relacionadas à prática clínica. Além disso, os resultados favoráveis em relação à diminuição da incidência de displasia broncopulmonar (DBP) poderiam ainda ser questionados, talvez porque sua etiologia seja multifatorial<sup>45</sup>.

Assim, a técnica descrita como ***Intubation Surfactant Extubation (InSurE)*** foi sugerida como padrão para tratamento da SDR, com o intuito de diminuir o tempo de ventilação mecânica, que frequentemente está associada a barotrauma, volumotrauma e DBP. Evidências sugerem efeito benéfico devido à administração do surfactante nas primeiras duas horas de vida seguida de rápida extubação e uso de CPAP nasal, com significativa redução da necessidade de ventilação mecânica e menos morbidade. O uso de CPAP nasal e de surfactante precoces reduz a gravidade e a mortalidade associadas à SDR e DBP. Isto ocorre principalmente devido à redução na utilização de ventilação mecânica nos primeiros dias de vida<sup>44,46</sup>.

O receio de não ser possível extubar precocemente o RN devido à sedação residual da pré-medicação pode ser evitado pela escolha criteriosa dos fármacos a serem empregados. Dependendo da farmacocinética dos medicamentos escolhidos, além da analgesia e sedação adequadas, é possível, ainda, atingir excelente qualidade de intubação e rápida extubação do recém-nascido<sup>4</sup>.

Não seria, então, adequado proceder à intubação com o paciente acordado, em função dos efeitos prejudiciais do procedimento nessas condições.

### **Drogas usadas para intubação traqueal**

O conhecimento de conceitos básicos da farmacologia neonatal é imprescindível para a escolha e melhor utilização das drogas usadas para intubação traqueal. A combinação ideal dessas drogas deve atender aos objetivos clássicos da anestesia geral: analgesia, inconsciência (sedação) e relaxamento neuromuscular. Além disso, as drogas devem ser capazes de manter esses objetivos de maneira adequada durante o tempo necessário para a realização do procedimento, assim como permitir rápida recuperação, se assim for desejado<sup>47</sup>. Para esse fim, diferentes opioides, hipnóticos e bloqueadores neuromusculares, em conjunto ou isoladamente, já foram usados em neonatos.

Para a compreensão da farmacocinética e a farmacodinâmica das drogas usadas por via venosa, considera-se o modelo de três compartimentos: central, local de efeito e local de acúmulo das drogas para posterior liberação das mesmas para o plasma.

Em relação à pré-medicação, alguns conceitos farmacocinéticos são essenciais na escolha das drogas (Tabela 1): a) tempo de equilíbrio ( $K_e0$ ): tempo decorrido entre a administração do fármaco por via venosa e seu efeito terapêutico máximo, ou seja, sua concentração máxima no sítio efetor; b)  $t_{1/2} ke0$ : meia-vida de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor da droga; c) meia-vida sensível ao contexto: descreve o tempo necessário para que a concentração plasmática seja reduzida 50% após o fim de determinada infusão; d)  $t_{1/2} \beta$ : reflete a meia-vida de eliminação do compartimento central; e) volume de distribuição ( $V_{dss}$ ): volume de distribuição no estado de equilíbrio; f) histerese: equilíbrio entre a concentração plasmática e a concentração no local de ação, dado pela fórmula ( $t_{1/2} Ke0 \times 4,32$ ); g) biofase: sítio no qual o fármaco venoso exerce a sua atividade farmacodinâmica; h) pico de ação é o tempo para se obter o efeito máximo da droga quando administrada em *bolus*<sup>48,49</sup>.

Tabela 1 - Farmacocinética dos opioides e hipnóticos mais utilizados em neonatologia

<b>Droga</b>	<b>T<sub>1/2 ke0</sub> (min)</b>	<b>Pico de ação (min)</b>	<b>t<sub>1/2 β</sub> (h)</b>
<b>Morfina</b>	30	20-30	6,8
<b>Fentanil</b>	4,7	3,6	3-5
<b>Remifentanil</b>	1,0	1,5	0,1-0,2
<b>Propofol</b>	2,4	2,2	4-8
<b>Tiopental</b>	1,5	1,7	6-12
<b>Midazolam</b>	4,0	2,8	1,7-2,6

t<sub>1/2 ke0</sub>:meia-vida de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor; pico de ação é o tempo para se obter o efeito máximo da droga quando administrada em *bolus*;

t<sub>1/2 β</sub>: meia-vida de eliminação: reflete a eliminação do compartimento central<sup>49</sup>.

Fonte: Ross *et al.* (1997)<sup>49</sup>.

Infelizmente, são poucos os estudos prospectivos, randomizados sobre o uso de pré-medicação em intubação neonatal. Recentemente, têm surgido publicações sobre a farmacocinética e farmacodinâmica das drogas, especialmente no primeiro ano de vida, que descrevem a influência da idade, da maturidade do sistema enzimático e, inclusive, da farmacogenética no metabolismo e no potencial de toxicidade das drogas<sup>50</sup>. Os RNs têm menos gordura e músculos e mais conteúdo de água, além de menos concentração de proteínas e menos capacidade de ligação das drogas a elas. Esses conhecimentos devem ser considerados quando se deseja programar a administração de combinações de drogas como pré-medicação.

Porém, estudos adicionais bem controlados ainda serão necessários para determinar a eficácia e a segurança desse uso durante o período neonatal<sup>51</sup>.

Em relação às investigações específicas sobre pré-medicação no período neonatal, na literatura encontram-se três tipos de estudo: a) comparativos de intubação sem o uso de sedação e analgesia vs intubação com o uso de tais drogas como pré-medicação. De maneira geral, a principal conclusão que pode ser tirada desses estudos é que a pré-medicação parece atenuar as respostas neurovegetativas (bradicardia, hipertensão arterial, aumento da PIC, etc.)<sup>27</sup> secundárias ao estímulo da laringoscopia e da passagem do tubo pela traqueia. b) comparativos entre os diversos tipos de pré-medicação, incluindo sedativos,

analgésicos e anestésicos. Desses estudos, conclui-se basicamente que, embora a terapia ideal ainda não esteja definida, resultados interessantes são apresentados avaliando-se as vantagens e desvantagens das combinações de diferentes medicamentos. Um exemplo é a morfina, opioide mais utilizado como pré-medicação em diferentes centros pelo mundo, que, à luz dos estudos, se usada isoladamente<sup>52</sup> ou combinada com midazolam<sup>53</sup> ou com bloqueador neuromuscular<sup>54</sup>, é menos eficaz do que outros regimes de drogas para a intubação dos recém-nascidos; c) sobre a experiência com esquemas de pré-medicação específicos em série de casos em recém-nascidos<sup>7</sup>.

As principais drogas utilizadas e estudadas como pré-medicação na intubação traqueal em RNs<sup>7,55,56</sup> estão a descritas a seguir:

### Opioides

Entre os opioides mais utilizados e estudados em neonatologia, estão a morfina, o fentanil e o remifentanil (Tabela 1).

Inicialmente, em 1999, o estudo *Neurologic Outcome and Prolonged Analgesia* (NOPAIN) sugeriu que o uso de morfina em infusão contínua, em RNPTs em ventilação mecânica, poderia ser uma opção para analgesia e sedação considerando-se que o uso do midazolam<sup>57</sup> em infusão contínua foi relacionado à alta incidência de morbidades neurológicas, como HPIV e leucomalácia periventricular. Em contrapartida, segundo as conclusões do estudo NEOPAIN, multicêntrico, randomizado, duplo-encoberto - cujo objetivo foi comparar os efeitos adversos da morfina em infusão contínua em relação ao placebo em 898 RNPTs (23 a 32 semanas de IG) em ventilação mecânica -, a infusão da morfina preemptiva não reduziu a frequência de HPIV grave e leucomalácia periventricular ou morte em RNPTs ventilados. Mas os pacientes do grupo morfina que receberam *bolus* adicionais e intermitentes da droga (rótulo aberto) apresentaram significativamente mais incidência de HPIV grave (19% vs 9%),  $p=0,0024$ . O uso da morfina nesse estudo diminuiu os sinais clínicos de dor, entretanto, poderia causar efeitos adversos marcantes em RNPTs ventilados<sup>58</sup>.

Ao mesmo tempo, outros estudos postularam que a morfina não seria um analgésico adequado para os procedimentos dolorosos agudos nos RNPTs extremos<sup>59</sup>, uma vez que o seu uso em altas doses esteve associado à hipotensão<sup>60</sup>. Desse modo, a morfina pode ser adotada com segurança nos pré-

termos, mas com precaução em recém-nascidos de 23 a 26 semanas de IG ou com hipotensão preexistente<sup>61</sup>.

O início da ação analgésica da morfina administrada por via endovenosa ocorre em três a cinco minutos e o pico de ação em aproximadamente 20 a 30 minutos, com meia-vida de 10 a 20 horas em RNPTs e de aproximadamente oito horas em RNT<sup>55</sup>.

O fentanil é aproximadamente 50 a 100 vezes mais potente do que a morfina. É metabolizado principalmente no fígado e o seu clareamento é primariamente dependente do fluxo hepático. O fentanil tem início de ação em menos de cinco minutos, com a duração de ação de uma a duas horas. Na maioria dos estudos randomizados ele é utilizado combinado com sedativo e/ou bloqueador neuromuscular para analgesia neonatal<sup>54</sup>. Os efeitos adversos do fentanil incluem rigidez da parede torácica e laringoespasma<sup>62</sup>.

O remifentanil, opioide sintético, tem início de ação imediata e meia-vida de menos de cinco minutos devido ao rápido metabolismo promovido pelas esterases plasmáticas e teciduais inespecíficas. Por isso, o fármaco tem sido considerado uma opção eficaz e segura em neonatologia, principalmente como pré-medicação para intubação visando à técnica do InSurE<sup>44</sup>.

Estudo prospectivo, randomizado, duplo-encoberto, controlado, envolvendo 34 RNPTs comparou a morfina (0,2 mg/kg) com placebo para intubação traqueal eletiva. A intubação foi tentada cinco minutos após a administração da medicação. A duração do procedimento, a presença e duração de queda de SatO<sub>2</sub> e o tempo para o sucesso da intubação foram semelhantes entre os dois grupos. Esses resultados provavelmente são relacionados ao tempo relativamente longo para o início de ação da morfina<sup>52</sup>.

Estudo randomizado, duplo-encoberto envolvendo 20 RNPTs comparou a morfina (0,15 mg/kg) com o remifentanil (1 mcg/kg) e analisou a qualidade da intubação e os efeitos sobre os sinais vitais<sup>53</sup>. A avaliação da qualidade da intubação foi pontuada pelas condições da laringoscopia, a posição e o movimento das cordas vocais, tosse, o grau de relaxamento da mandíbula e o movimento dos membros<sup>63</sup>. Ambos os grupos de pacientes também receberam midazolam (0,2 mg/kg). O grupo que recebeu remifentanil teve melhores condições de intubação (p=0,0034). Além disso, nenhum dos recém-nascidos desse grupo necessitou de segunda tentativa de intubação. Não houve diferença

estatística na  $\text{SatO}_2$ , pressão arterial ou frequência cardíaca entre os grupos. Essas pesquisas indicam que fentanil e, principalmente, o remifentanil parecem ser preferíveis à morfina como pré-medicação na intubação traqueal, devido ao seu rápido início de ação e meia-vida mais curta.

### Hipnóticos

Os benzodiazepínicos, barbitúricos e o propofol são os mais usados como sedativos ou hipnóticos durante o período neonatal (Tabela 1). São agonistas dos receptores GABA. Entre essas classes, os benzodiazepínicos são os mais utilizados e, entre eles, o midazolam tem sido o mais adotado e dos mais avaliados como pré-medicação para intubação traqueal<sup>7,55</sup>.

O midazolam, que se torna lipossolúvel no sangue após sua administração, tem início de ação relativamente rápido, apresenta boa atividade sedativa e hipnótica, além de exibir poder amnésico. Pode causar depressão respiratória e hipotensão, que são potencializadas pelo uso concomitante de opioides.

Em 1999, o estudo NOPAIN, randomizado, multicêntrico (nove centros), duplo-encoberto, para análise dos efeitos do uso da morfina vs midazolam vs dextrose a 10% (placebo) em infusão contínua enfatizou mais incidência, estatisticamente significativa, de efeitos neurológicos adversos (morte neonatal, HPIV – graus III e IV e leucomalácia) no grupo que usou midazolam (32%), comparado ao que usou placebo (24%) ou morfina (4%), assim como mais tempo de internação na UTIN<sup>56</sup>. A partir de 2001, o *Consensus Statement* (ANAND, 2001) não recomenda o uso de midazolam em infusão contínua em RNPTs<sup>64</sup>.

Entre os barbitúricos avaliados para a intubação traqueal em recém-nascidos, incluem-se o tiopental e o methohexital. O tiopental tem início de ação em 20 a 30 segundos e pico de ação em torno de 1,7 minuto. Em um estudo controlado, aberto, envolvendo 30 neonatos, foram administrados tiopental (6 mg/kg) ou placebo um minuto antes da intubação<sup>25</sup>. Aqueles que receberam tiopental tiveram menos alterações dos sinais vitais e necessitaram de menos tempo total para o procedimento de intubação. A  $\text{SatO}_2$  foi semelhante em ambos os grupos.

Em outro estudo prospectivo, um grupo de 18 neonatos recebeu methohexital (2,6 mg/kg)<sup>65</sup> como pré-medicação. Todos os participantes foram intubados dentro de dois minutos. Não houve alterações significativas na pressão

arterial. Oito recém-nascidos apresentaram diminuição da  $\text{SatO}_2$  com duração acima de 30 segundos. Um pequeno estudo randomizado, duplo-encoberto, envolveu oito pacientes num total de 16 tentativas de intubação. Os pacientes foram divididos em três grupos. O grupo 1 recebeu placebo (n=3), o grupo 2 recebeu placebo e atropina (n=6) e o grupo 3 recebeu atropina e midazolam (n=7). O estudo foi interrompido precocemente devido à instabilidade cardiovascular no grupo do midazolam<sup>66</sup>.

O propofol é um hipnótico de ação ultrarrápida, brevemente reversível e que não deixa sedação residual. Esse fármaco não apresenta qualquer ação analgésica e, assim como o midazolam ou o tiopental, não deve ser usado isoladamente para intubação traqueal. O início de ação se dá em minutos e embora tenha meia-vida de horas, o efeito clínico desaparece em minutos após um *bolus* porque o agente é distribuído rapidamente para os tecidos periféricos. Quando aplicado em *bolus*, o propofol pode causar apneia após 30-90 segundos, sendo necessário manter a ventilação e oxigenação adequadas. Sua administração é usualmente associada a alterações cardiovasculares, principalmente hipotensão, que pode ser deletéria no neonato, particularmente em recém-nascidos com hipertensão pulmonar<sup>67</sup>, por favorecer o *shunt* direita-esquerda e piorar a hipoxemia<sup>68</sup>. 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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Os efeitos adversos são potencializados pelo uso concomitante de opioides, cetamina ou óxido nítrico<sup>69</sup>.

Apesar de ainda pouco usado em neonatologia, a eficácia e a segurança do propofol como pré-medicação para intubação neonatal foram demonstradas<sup>54</sup>. Foram acompanhados 63 neonatos de forma randômica, controlada e aberta. Desse total de pacientes, 33 receberam propofol (2,5 mg/Kg) e 30 receberam a associação de morfina (0,1 mg/Kg), atropina (0,01 mg/Kg) e succinilcolina (2 mg/Kg). O grupo que recebeu propofol teve o mesmo tempo de início da sedação e relaxamento muscular, menos tempo para a realização de uma intubação bem-sucedida, além de despertar mais rápido comparado ao outro grupo. As conclusões indicaram que o propofol, sem o uso de bloqueadores neuromusculares, provê condições adequadas de intubação traqueal em

neonatos<sup>54</sup>. Os autores usaram propofol isoladamente e não consideraram o fato da droga não ter ação analgésica<sup>54</sup>.

Estudo-piloto com 21 recém-nascidos com SDR, que foram temporariamente intubados para receber surfactante, foi conduzido com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da combinação fentanil e propofol como pré-medicação. A intubação traqueal foi realizada com sucesso na primeira tentativa em 86% dos pacientes e foi considerada fácil em todos eles. A qualidade da intubação foi avaliada pelo sistema de escore Helbo-Hansen<sup>68,70</sup>. A pressão da artéria pulmonar foi medida em 18 pacientes e estava mais alta que o valor normal em 77% dos casos<sup>68</sup>.

Mais investigações são necessárias para estabelecer-se a eficácia desse medicamento em neonatologia, mas o propofol parece ser medicação promissora para auxiliar na intubação de RNs.

### **Bloqueadores neuromusculares**

A intubação traqueal pode ser facilitada e algumas respostas neurovegetativas podem ser abolidas com o bloqueio da transmissão entre as terminações nervosas e as fibras musculares, o que leva à paralisia dos músculos esqueléticos, porém sem efeito analgésico, hipnótico ou amnésico. Desse modo, essas drogas devem ser associadas aos opioides<sup>71</sup> e hipnóticos quando usadas para pré-medicação, apesar de relatos de alguns estudos terem sido realizados em neonatos avaliando seu uso isoladamente. Entre os bloqueadores neuromusculares, os não-despolarizantes são os mais utilizados em ensaios clínicos neonatais. Apesar de a succinilcolina ter sido usada em alguns ensaios clínicos, seu emprego não deve ser recomendado de modo rotineiro em crianças, salvo nas situações de intubação em sequência rápida.

Estudo prospectivo, randomizado, controlado comparou atropina e fentanil com atropina, fentanil e mivacúrio<sup>72</sup>. O grupo que recebeu mivacúrio teve menos episódios de redução de SatO<sub>2</sub> (abaixo de 60%), baixo número de tentativas de intubação e menos tempo total de duração do procedimento.

Outra pesquisa envolvendo 20 neonatos comparou a associação de morfina (100 µg/kg), atropina (10 µg/kg) e succinilcolina (1 mg/kg) com intubação sem uso de pré-medicação<sup>26</sup>. O tempo de intubação com sucesso foi significativamente reduzido no grupo de pré-medicados. Porém, não foi possível

definir qual droga ou qual associação foi responsável por esse resultado. Embora o desvio da frequência cardíaca da linha de base tenha sido maior no grupo-controle, o grau de hipoxemia foi semelhante em ambos os grupos.

### **Cetamina**

A cetamina é um anestésico dissociativo, com efeito analgésico, sedativo e amnésico. Os efeitos analgésicos da cetamina são mediados pelo antagonismo aos receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e possivelmente também pelo antagonismo ao receptor  $\mu$ . Seu início de ação, quando administrado por via endovenosa, geralmente ocorre em segundos. A duração do efeito está em torno de 12 a 20 minutos<sup>55</sup>. O uso de cetamina no RNPT como agente alternativo ao opioide deveria ser evitado, por falta de dados a respeito dos riscos e/ou benefícios<sup>73</sup>. Estudos experimentais em animais levantaram questionamentos sobre os efeitos neurodegenerativos da cetamina<sup>74</sup>, embora as doses utilizadas sejam 100 vezes mais altas do que as doses usadas na prática clínica<sup>75</sup>. No entanto, a extrapolação de dados de animais para humanos é complicada e, até o momento, não houve evidência de que a cetamina seja prejudicial ao desenvolvimento cerebral humano, na presença de dor<sup>76</sup>.

Estudo randomizado, duplo-encoberto avaliou a ação e os efeitos adversos da cetamina para o alívio da dor causada pela aspiração endotraqueal de 16 RNs submetidos à ventilação mecânica. Os pacientes receberam aleatoriamente placebo ou 0,5, 1,0 ou 2 mg/Kg de cetamina cinco minutos antes do procedimento em quatro aspirações endotraqueais diferentes em intervalo mínimo de 12 horas entre elas. Após a avaliação de frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e escore de dor, os autores concluíram que nenhuma das doses de cetamina atenuou a taquicardia ou a hipertensão arterial causadas pela aspiração; e que somente a dose igual ou acima de 1 mg/Kg reduziu moderadamente a dor durante a aspiração. Portanto, a cetamina, em doses usuais, foi um método ineficaz no alívio da dor causada pela aspiração endotraqueal<sup>77</sup>. Segundo Anand<sup>78</sup>, há dados disponíveis sobre o uso da cetamina em neonatos<sup>79,80</sup>, demonstrando que ela mantém estabilidade hemodinâmica com mínimos efeitos no fluxo sanguíneo cerebral em pré-termos ventilados<sup>81</sup>. Porém, ainda não há pesquisas disponíveis sobre o uso da cetamina na intubação traqueal neonatal e grandes estudos

randomizados devem ser desenvolvidos para determinar a segurança e a eficácia dessa droga em neonatologia<sup>78</sup>.

## **Drogas adjuvantes na intubação traqueal neonatal**

### **Atropina**

A atropina é um anticolinérgico frequentemente usado como droga adjuvante na intubação traqueal junto às drogas analgésicas, sedativas e bloqueadores neuromusculares. Devido ao seu mecanismo de ação que consiste em diminuir a resposta do sistema nervoso parassimpático, ocorre redução dos episódios de bradicardia e diminuição da produção de secreções na cavidade oral, o que facilita a laringoscopia. A dose da atropina é de 0,02 mg/kg (dose máxima de 1 mg e mínima de 0,1 mg) um a dois minutos antes da intubação<sup>71,72</sup>.

### **Outras drogas**

Apesar de um estudo-piloto sinalizar que o óxido nitroso inalado na UTIN pode ser uma opção eficaz na pré-medicação em neonatos<sup>82</sup>, são necessárias mais pesquisas antes da recomendação dessa estratégia como rotina, especialmente devido às preocupações com a neurotoxicidade<sup>83,84</sup> e mielotoxicidade da droga<sup>85</sup>.

Estudos recentes sugerem, ainda, o uso de drogas anestésicas, como o sevoflurano, na UTIN<sup>86</sup>.

O Quadro 1 sumariza os estudos mais recentes sobre pré-medicação para intubação em neonatos.

Quadro 1 - Estudos sobre pré-medicação para intubação endotraqueal em neonatos<sup>56</sup>

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Drogas investigadas</b>	<b>Resultados</b>
Lemyre <sup>52</sup>	Randomizado, controlado, duplo-encoberto (n=34)	Morfina (0,2 mg/Kg) vs placebo	Nenhuma diferença.
Silva <sup>53</sup>	Randomizado, controlado, duplo-encoberto (n=20)	Morfina (0,15 mg/Kg) vs remifentanil (1 µg/Kg)	Melhor qualidade de intubação com remifentanil vs morfina.
Bhutada <sup>25</sup>	Controlado e aberto (n=30)	Tiopental (6 mg/Kg) vs placebo	Melhor qualidade de intubação no grupo do tiopental.
Naulers <sup>65</sup>	Prospectivo (n=18)	Methohexital (2,6 mg/Kg)	Nenhuma alteração na pressão arterial; 44,4% dos pacientes tiveram queda de SatO <sub>2</sub> .
Attardi <sup>66</sup>	Randomizado e duplo-encoberto (n=8)	Placebo vs atropina vs atropina e midazolam (doses não descritas no estudo)	Estudo interrompido devido à instabilidade cardiovascular no grupo do midazolam.
Dempsey <sup>71</sup>	Prospectivo e observacional (n=33)	Atropina (0,02 mg/Kg) e fentanil (5 µg/Kg) vs atropina (0,02 mg/Kg, fentanil (5 µg/Kg) e mivacúrio (0,2 mg/Kg)	Menos quedas de SatO <sub>2</sub> < 60% no grupo do mivacúrio. Menos tempo e menos tentativas de intubação no grupo do mivacúrio.
Roberts <sup>72</sup>	Randomizado, controlado, prospectivo envolvendo dois centros (n=41)	Atropina (0,02 mg/Kg) e fentanil (2 µg/Kg) vs atropina (0,02 mg/Kg), fentanil (2 µg/Kg) e mivacúrio (0,2 mg/Kg)	O uso de relaxante muscular de ação-curta como pré-medicação, deve ser considerado para todas as intubações eletivas na UTIN.
Oei <sup>26</sup>	Comparativo (n=20)	Intubação (sem-premedicação) vs morfina (0,1 mg/Kg), Atropina (0,01 mg/Kg) e suxamethonium (1 mg/Kg)	Menos tempo de intubação no grupo pré-medocado. Incidência de hipoxemia similar nos dois grupos.
Ghanta <sup>54</sup>	Randomizado, controlado, aberto (n=63)	Propofol (2,5 mg/Kg) vs suxamethonium (2 mg/Kg), morfina (0,1 mg/Kg) e atropina (0,01 mg/Kg)	Tempo de despertar mais curto no grupo do propofol.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A necessidade de realização de pré-medicação para a intubação traqueal neonatal continua sendo alvo de discussão, apesar dos autores ao longo dos últimos 25 anos recomendarem o seu uso. As razões pelas quais a pré-medicação para intubação eletiva ainda não foi amplamente adotada nas UTINs incluem o desconhecimento sobre a farmacologia das drogas, o receio dos efeitos adversos e a preocupação com o estabelecimento e manutenção adequadas de uma via aérea pérvia sem o risco de hipoxemia. Dados recentes mostram que a intubação com paciente acordado está associada a efeitos fisiológicos deletérios, que podem ser prevenidos ou atenuados pelo uso de pré-medicação adequada. Há evidências disponíveis que sustentam a indicação do uso da pré-medicação para intubação eletiva neonatal e que demonstram a redução do tempo e do número de tentativas para completar essas intubações. Além disso, a pré-medicação minimiza a resposta ao estresse e o risco de lesar as vias aéreas<sup>7</sup>.

Fica ainda a dúvida em relação à droga ou combinação de drogas mais adequadas para intubação traqueal eletiva no neonato e, mais ainda, o questionamento sobre a necessidade do uso de uma droga para prover hipnose associada em RNPTs extremos.

Outra ponderação importante diz respeito à real necessidade de intubação dos recém-nascidos na sala de parto. Se assim se fizer necessário, o recém-nascido estiver acordado e o tempo permitir, um acesso venoso deve ser obtido rapidamente permitindo o uso da pré-medicação intravenosa.

Finalmente, os benefícios clínicos descritos nesses estudos e a necessidade de controle da dor e sofrimento nos recém-nascidos corroboram a utilização rotineira de pré-medicação apropriada para intubações eletivas ou semiurgentes. São necessários ensaios clínicos bem elaborados, randomizados para avaliar a eficácia e os efeitos adversos da medicação pré-anestésica e comparar os diferentes esquemas terapêuticos usados para intubação neonatal.

## Referências

- 1 Simons SH, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:1058-1064.
- 2 Lagercrantz H. & Changeux P. The emergence of human consciousness: from fetal to neonatal life. *Pediatr Res* 2009; 65:255-260.
- 3 Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:173-180.
- 4 Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998; 73:1-9.
- 5 Duncan HP, Zurick NJ, Wolf AR. Should we reconsider awake neonatal intubation? A review of the evidence and treatment strategies. *Paediatr Anaesth* 2001; 11:135-145.
- 6 Ziegler JW. & Todres ID. Intubation of newborns. *Am J Dis Child* 1992; 146:147-149.
- 7 Carbajal R, Eble B, Anand KJS. Premedication for tracheal intubation. *Semin Perinatol* 2007; 31:309-317.
- 8 Hancock S, Newell S, Brierley J, Berry A. Premedication for neonatal intubation: current practice in Australia and the United Kingdom. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83:77.
- 9 Byrne E. & MacKinnon R. Should premedication be used for semi-urgent or elective intubation in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:79-83.
- 10 Bissonnette B. & Sullivan PJ. Pyloric stenosis. *Can J Anaesth* 1991; 38:668-676.
- 11 Fernandez CV. & Rees EP. Pain management in Canadian level 3 neonatal intensive care units. *CMAJ* 1994; 150:499-504.
- 12 Guinsburg R, Kopelman BI, Almeida MFB, Miyoshi MH. A dor do RN prematuro submetido à ventilação mecânica através de cânula traqueal. *J Pediatr* 1994; 70:82-90.
- 13 Whyte S, Birrell G, Wyllie J. Premedication before intubation in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:38-41.
- 14 Simon L, Trifa M, Mokhtari M, Hamza J, Treluyer JM. Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. *Crit Care Med* 2004; 32:565-568.

- 15 Lago P, Guadagni A, Merazzi D, Ancora G, Bellieni CV, Cavazza A. Pain management in the neonatal intensive care unit: a national survey in Italy. *Paediatr Anaesth* 2005; 15:925- 931.
- 16 O’Gorman CS, Bhatia R, Gorman WA, Twomey A. National audit of neonatal intubation practices. *Ir Med J* 2005; 98:118-119.
- 17 Sarkar S, Schumacher RE, Baumgart S, Donn SM. Are newborns receiving premedication before elective intubation? *J Perinatol* 2006; 26:286-289.
- 18 Eusébio M. & Fernandes E. O uso de pré-medicação na intubação traqueal não-emergente do recém-nascido em Portugal. *Acta Pediatr Portug* 2008; 39:3-7.
- 19 Aymar CLG. & Coutinho SB. Fatores relacionados ao uso de analgesia sistêmica em neonatologia. *Rev BrasTer Intens* 2008; 20:405-410.
- 20 Bonow FP, Piva JP, Garcia PCR, Eckert GU. Avaliação do procedimento de intubação traqueal em unidades de referência de terapia intensiva pediátricas e neonatais. *J Pediatr* 2004; 80(5):355-62.
- 21 Prestes ACY, Guinsburg R, Balda RCX, Marba STM, Rugolo LMSS, Pachi PR, Bentlin MR. Frequência do emprego de analgésicos em unidades de terapia intensiva neonatal universitárias. *J Pediatr* 2005; 81(5):405-410.
- 22 Kelleher J, Mallya P, Wyllie J. Premedication before intubation in UK neonatal units: a decade of change? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:332-335.
- 23 Millar C. & Bissonnette B. Awake intubation increases intracranial pressure without affecting cerebral blood flow velocity in infants. *Can J Anaesth* 1994; 41:281-287.
- 24 Cook-Sather SD, Tulloch HV, Cnaan A, Nicolson SC, Cubina ML, Gallagher P R *et al.* A comparison of awake *versus* paralyzed tracheal intubation for infants with pyloric stenosis. *Anesth Analg* 1998; 86:945-951.
- 25 Bhutada A, Sahni R, Rastogi S, Wung JT. Randomised controlled trial of thiopental for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:34-37.
- 26 Oei J, Hari R, Butha T, Lui K. Facilitation of neonatal nasotracheal intubation with premedication: a randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:146-150.
- 27 Marshall TA, Deeder R, Pai S, Berkowitz GP, Austin TL. Physiologic changes associated with endotracheal intubation in preterm infants. *Crit Care Med* 1984; 12:501-503.
- 28 Raju TN, Vidyasagar D, Torres C, Grundy D, Bennett EJ. Intracranial pressure during intubation and anesthesia in infants. *J Pediatr* 1980; 96:860-862.

- 29 Stow PJ, McLeod ME, Burrows FA, Creighton RE. Anterior fontanelle pressure responses to tracheal intubation in the awake and anaesthetized infant. *Br J Anaesth* 1988; 60:167-170.
- 30 Friesen RH, Honda AT, Thieme RE. Changes in anterior fontanel pressure in preterm neonates during tracheal intubation. *Anesth Analg* 1987; 66:874-878.
- 31 Bada HS, Miller JE, Menke JA, Menten TG, Bashiru M, Binstadt D *et al.* Intracranial pressure and cerebral arterial pulsatile flow measurement in neonatal intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1982; 100:291-296.
- 32 Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312:1353-1357.
- 33 Patel P. & Sun L. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity. Insight into molecular mechanisms and relevance to humans. *Anaesthesiol* 2009; 110:703-708.
- 34 McGowan FX. & Davis PJ. Anesthetic-related neurotoxicity in developing infant: of mice, rats, monkeys and possibly, humans. *Anesth Analg* 2008; 106:1599-1602.
- 35 Obladen M. History of neonatal resuscitation-part 3: endotracheal intubation. *Neonatology* 2009; 95 (3):198-202.
- 36 American Heart Association. Part 13: Neonatal Resuscitation Guidelines. *Circulation* 2005; 112; IV-188-IV-195; originally published online Nov 28, 2005.
- 37 Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2009; 98:1400-1408.
- 38 Nanan RK, Liu AJ, Poulton A. Nasal CPAP for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008; 358(23):2520-2521.
- 39 Trevisanuto D, Micaglio M, Pitton M, Magarotto M, Piva D, Zanardo V. Laryngeal mask airway: is the management of neonates requiring positive pressure ventilation at birth changing? *Resuscitation* 2004; 62:151-157.
- 40 Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, Micaglio M, Verghese C, Zanardo V. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2005; 87:217-220.
- 41 Micaglio M, Bonato R, De Nardin M, Parotto M, Trevisanuto D, Zanardo V *et al.* Prospective, randomized comparison of ProSeal and Classic laryngeal mask airways in anaesthetized neonates and infants. *Br J Anaesth* 2009; 103:263-267.
- 42 International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An Excerpt From the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency

Cardiovascular Care: International Consensus on Science. *Am Acad Pediatr* 2000; 106:e29.

43 Te Pas AB, Spaans VM, Rijken M, Morley CJ, Walther FJ. Early nasal continuous positive airway pressure and low threshold for intubation in very preterm infants. *Acta Paediatr* 2008; 97(8):1049-54. Epub 2008 May 14.

44 Welzing L, Kribs A, Huenseler C, Eifinger F, Mehler K, Roth B. Remifentanil for InSurE in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. *Acta Paediatr* 2009; 98(9):1416-1420.

45 Rimensberger PC. To intubate or not to intubate at birth, this is still the question! Will experimental studies give us the answer? *Pediatr Res* 2009; 65(1):19-20.

46 Welzing L. & Roth B. Experience with remifentanil in neonates and infants. *Drugs* 2006; 66(10):1339-1350.

47 Belzarena SD. A evolução da qualidade dos agentes anestésicos venosos. *Rev Bras Anestesiol* 1997; 5:477-486.

48 Bagatini A. Anestesia venosa total para procedimentos ambulatoriais. In: Cavalcanti IL, Cantinho FAF, Vinagre RCO. *Anestesia venosa*. 1. th Ed. Rio de Janeiro: SAERJ; 23, 2004, p. 307-331.

49 Ross AK. & Glass PSA. Pharmacology and Physiology of intravenous anesthetics *In*: Miller RD, Schwinn DA. *Atlas of anesthesia*. 1. th Ed. Philadelphia. Churchill Livingstone; v.15, 1997, p.2-12.

50 Allegaert K, de Hoon J, Naulaers G, Van De Velde M. Neonatal clinical pharmacology: recent observations of relevance for anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Belg* 2008; 59(4):1-5.

51 Sumpter A. & Anderson BJ. Pediatric pharmacology in the first year of life. *Cur Opin Anaesthesiol* 2009; 22:469-475.

52 Lemyre B, Doucette J, Kalyn A, Gray S, Marrin ML. Morphine for elective endotracheal intubation in neonates: a randomized trial. *BMC Pediatr* 2004; 4:20.

53 Silva YP, Gomez RS, Marcatto JO, Maximo TA, Barbosa RF, Silva ACS. Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(4):293-294.

54 Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, Awad J, Oei J. Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 119(6):1248-1255.

55 Hall RW. & Shbarou RM. Drugs of choice for sedation and analgesia in the neonatal ICU. *Clin Perinatol* 2009; 36:15-26.

56 Greenwood CS. & Colby CE. Pharmacology review: premedication for endotracheal intubation of the neonate: what is the evidence? *NeoReviews* 2009; 10:31-5.

57 Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE *et al.* Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:331-38.

58 Anand KJ. Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE *et al.* Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomized trial. *Lancet* 2004; 363:1673-82.

59 Carbajal R. Leclen R, Judie M, Paupe A, Barton BA, Anand KJS. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1494-1500.

60 Barclay L. Routine morphine use not justified for newborns on ventilator support. *JAMA* 2003; 290:2419-2427.

61 Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJS, Perlman JM. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics* 2005; 115(5):1416-8.

62 Fahnenstich H, Steffan J, Kau N, Bartmann P. Fentanyl induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med* 2000; 28:836-839.

63 Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, *et al.* Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:59-74.

64 Anand KJ. The 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(2):173-180.

65 Naulaers G, Deloof E, Vanhole C, Kola E, Devlieger H. Use of methohexital for elective intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77:61-64.

66 Attardi DM, Paul DA, Tuttle DJ, Greenspan JS. Premedication for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83:161.

67 Williams GD, Jones TK, Hanson KA, Morray JP. The hemodynamic effects of propofol in children with congenital heart disease. *Anesth Analg* 1999; 89(6):1411-1416.

68 Papoff P, Mancuso M, Caresta E, Moretti C *et al.* Effectiveness and safety of propofol in newborn infants. *Pediatrics* 2008; 121:448.

69 Charney DS, Mihic JS, Harris RA. Hypnotics and sedatives. *In*: Hardman JG, Limbird LE, Gilman GA. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10. th Ed. New York. Mc Graw-Hill; v.1 7, 2001, p. 399-427.

70 Helbo-Hansen S, Ravlo O, Trap-Andersen S. The influence of alfentanil on the intubating conditions after priming with vecuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32(1):41-44.

71 Dempsey EM, Al Hazzani F, Faucher D, Barrington KJ. Facilitation of neonatal endotracheal intubation with mivacurium and fentanyl in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:279-282.

72 Roberts KD, Leone TA, Edwards WH, Rich WD, Finer NN. Premedication for nonemergent neonatal intubations: a randomized, controlled trial comparing atropine and fentanyl to atropine, fentanyl, and mivacurium. *Pediatrics* 2006; 118:1583-1591.

73 Perlman JM. Morphine, hypotension and intraventricular hemorrhage in the ventilated premature infant (commentary). *Pediatrics* 2005; 115:1416-1418.

74 Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, Tenkova T, Wang H, Labruyere J, *et al.* Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol* 2005; 146(2):189-97.

75 Anand KJ. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2007; 27(Suppl. 1):S4-11.

76 Bhutta AT, Venkatesan AK, Rovnaghi CR, Anand KJS. Anaesthetic neurotoxicity in rodents: is the ketamine controversy real? *Acta Paediatr* 2007; 96(11):1554-6.

77 Saarenmaa E, Neuvonen P, Huttunen P, Fellman. Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(1):53-56.

78 Anand KJS. & Hall WR. Morphine, hypotension, and intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 2006; 117:250-252.

79 Anand KJS, Johnston CC, Oberlander T, Taddio A, Tutag-Lehr V, Walco GA. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. *Clin Ther* 2005; 27:844–876.

80 Berde CB, Jaksic T, Lynn AM, Maxwell LG, Soriano SG, Tibboel D. Anesthesia and analgesia during and after surgery in neonates. *Clin Ther* 2005; 27:900-921.

81 Betremieux P, Carre P, Pladys P, Roze O, Lefrançois C, Mallédant Y. Doppler ultrasound assessment of the effects of ketamine on neonatal cerebral circulation. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20:9-13.

82 Milesi C, Pidoux O, Sabatier E, Badr M, Cambonie G, Picaud JC. Nitrous oxide analgesia for intubating preterm neonates: a pilot study. *Acta Paediatr* 2006; 95:1104-1108.

83 Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, *et al.* Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23:876-882.

84 Lu LX, Yon JH, Carter LB, Jevtovic-Todorovic V. General anesthesia activates BDNF-dependent neuroapoptosis in the developing rat brain. *Apoptosis* 2006; 11:1603-1615.

85 Weimann J. Toxicity of nitrous oxide. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17:47-61.

86 Hassid S, Nicaise C, Michel F, Vialet R, Thomachot L, Lagier P *et al.* Randomised controlled trial of sevoflurane for intubation in neonates. *Paediatr Anesth* 2007; 17:1053-8.

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo geral

Comparar o uso de midazolam e remifentanil vs propofol e remifentanil na qualidade da intubação traqueal em RNs pré-termos portadores da SDR.

### 3.2 Objetivos específicos

- Avaliar e comparar a qualidade e o número de tentativas de intubação após o uso da associação de propofol e remifentanil vs midazolam e remifentanil antes da intubação traqueal.
- Avaliar e comparar a presença de dor e estresse antes e após a intubação, assim como no momento da realização do surfactante e a cada 10 minutos, pelo período máximo de seis horas.
- Verificar e comparar, qualitativa e quantitativamente, os efeitos adversos durante e após o uso do *bolus* de propofol e remifentanil vs midazolam e remifentanil para intubação traqueal.
- Avaliar o perfil hemodinâmico (FC, PA e SatO<sub>2</sub>) dos pacientes a cada 10 minutos, pelo período máximo de seis horas, após a administração da medicação para intubação traqueal.

## **4 PACIENTES E MÉTODO**

### **4.1 Pacientes**

#### **4.1.1 Faixa etária**

Recém-nascidos pré-termos de 28 a 34 semanas de idade gestacional calculada (IGC) de acordo com a data da última menstruação e/ou ultrassom precoce na gestação. Avaliação de idade gestacional estimada (IGE) pelo *New Ballard Score* (BALLARD *et al.*, 1991). Quando houve concordância entre a IGC e IGE, utilizamos a primeira e quando não houve concordância entre as duas, utilizamos a IGE.

#### **4.1.2 Procedência**

Recém-nascidos pré-termos com diagnóstico da síndrome do desconforto respiratório (SDR) nascidos nas Maternidades do Hospital das Clínicas - UFMG e do Hospital Júlia Kubitschek - FHEMIG.

#### **4.1.3 Critérios de inclusão**

- Recém-nascidos pré-termos com idade gestacional de 28 a 34 semanas;
- internação nas unidades neonatais do Hospital Júlia Kubitschek, no período de agosto de 2008 a abril de 2009, e do Hospital das Clínicas, no período de fevereiro a abril de 2009;
- diagnóstico clínico e radiológico de SDR do recém-nascido (BHAKTA, 2008);
- indicação de intubação traqueal e uso de surfactante devido à SDR pelo médico responsável pelo paciente na unidade neonatal;

- recém-nascidos com estabilidade hemodinâmica no momento de início do estudo (KOUREMBANAS, 2008);
- concordância com o estudo por parte dos pais ou responsável e assinatura do TCLE (APÊNDICE A);

#### **4.1.4 Critérios de exclusão**

- Malformações congênitas maiores;
- peso ao nascimento inferior a 1.000 gramas;
- uso prévio de opioides ou hipnóticos por qualquer motivo;
- ter sido intubado por qualquer motivo anteriormente ou mesmo em sala de parto;
- impossibilidade de monitoração adequada ao recém-nascido, de acordo com a programação;
- extubação acidental durante o período de observação;
- crise convulsiva antes do uso das drogas do estudo;
- asfixia perinatal. Apgar inferior a sete no 5º minuto de vida (APGAR, 1953; MOSTER; MARKESTAD, 2007).

## **4.2 Método**

### **4.2.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-encoberto.

#### 4.2.1.1 Amostra

O cálculo amostral foi de 10 pacientes em cada grupo, número suficiente para detectar uma alteração em 50% entre a qualidade de intubação entre os dois grupos, com um poder amostral de 80% e nível de significância (alfa) de 0,05 (bicaudal).

#### 4.2.1.2 Randomização duplamente encoberta

Foi efetuada randomização duplamente encoberta baseada nas orientações do *The Consolidated Standards of Reporting Trials CONSORT Statement* - CONSORT (MOHER; SCHULZ; ALTMAN, 2001) para o uso do propofol ou do midazolam numa população de 10 pacientes em cada grupo, por meio de uma tabela de números aleatórios.

Todas as intubações traqueais foram realizadas pelo mesmo pesquisador treinado para realização do procedimento, sendo encoberta quanto à droga utilizada e com técnica padronizada. A primeira droga a ser injetada por via endovenosa (EV) foi o propofol (2 mg/Kg) ou midazolam (0,2 mg/Kg) em *bolus* em 30 segundos, seguido do remifentanil (1 µg/Kg) em *bolus* durante 30 segundos. Seguiu-se um *bolus* de 2 mL de SF0,9% e, então, aguardaram-se 90 segundos para fazer a primeira tentativa de intubação.

O hipnótico e o analgésico foram previamente preparados pela enfermeira da UTIN em seringas (triplicatas). O equipo de soro e as seringas foram encobertos com papel alumínio porque o propofol, sendo branco, permitiria com facilidade ser identificado pelos pesquisadores. A enfermeira administrou o hipnótico de acordo com sorteio baseado numa tabela de números aleatórios para os 20 pacientes do estudo.

A qualidade da intubação foi medida e anotada de acordo com as escalas de Viby-Mogensen e de Viby-Mogensen modificada (ANEXO A). Nova tentativa de intubação foi sempre necessária se a qualidade da intubação foi considerada ruim (escore três ou quatro em algum parâmetro avaliado).

Nesse caso, as tentativas de intubação se realizaram com intervalos de 30 segundos para ventilação com bolsa e máscara seguida de novo *bolus* de propofol (2 mg/Kg) ou midazolam (0,2 mg/Kg) em 30 segundos e *bolus* de 2 mL de SF 0,9%, entre intervalo de 60 segundos. Foi registrado, então, o número total de *bolus* necessário para se conseguir analgesia e sedação adequadas.

Imediatamente após a intubação traqueal foi realizada a radiografia de tórax, com o objetivo de checar o correto posicionamento do tubo traqueal e logo depois a aplicação do surfactante.

Após a intubação traqueal, quando o despertar foi muito precoce (anterior à realização da radiografia de tórax e do surfactante), o RN recebeu um *bolus* de propofol 1 mg/Kg, sendo anotados o horário e o número de *bolus* administrados.

A avaliação da dor e do estresse foi feita (pela escala NIPS e COMFORT, respectivamente) após a intubação traqueal e a cada 10 minutos até o despertar e a extubação, assim como antes, durante e após a realização do surfactante, pelo período máximo de seis horas. Nos casos em que o paciente não despertou até seis horas após a pré-medicação, a observação e anotação de dados foram interrompidas, pois foi padronizado o período máximo de seis horas de observação para viabilização do estudo.

Todos os procedimentos realizados durante a pesquisa tais como intubação, avaliação da qualidade da intubação e do grau de analgesia e sedação, foram realizados e anotados pelo mesmo pesquisador neonatologista, que não teve conhecimento prévio sobre a droga utilizada para a intubação. O protocolo de coleta de dados encontra-se no APÊNDICE B.

#### 4.2.2 Monitoração

Foi realizado cateterismo umbilical venoso em todos os recém-nascidos. (RINGER; GRAY, 2008). A medicação somente foi administrada após a checagem da posição central do cateter umbilical com base na radiografia de tórax-abdome.

Os recém-nascidos foram monitorados de modo não-invasivo nas duas unidades neonatais (monitor DX 2010. LCD, Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda, Manaus, Brasil). A monitoração da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) não-invasiva e da oximetria de pulso foi feita em intervalo máximo de 10 minutos.

Em relação aos parâmetros vitais, os pontos de corte utilizados como referência foram:

- Hipotensão - definida como pressão arterial média abaixo de 25 mmHg (DEMPSEY; BARRINGTON, 2009; WELZING; ROTH, 2006);
- bradicardia - definida como FC inferior a 100 batimentos por minuto (bpm) (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2005);
- saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) arterial baixa - definida como SatO<sub>2</sub> abaixo de 85% nas primeiras horas de vida (ADAMS, 2008).

Em relação aos eventos respiratórios, as referências utilizadas foram:

- Apneia patológica definida como aquela de duração superior a 20 segundos ou inferior a 20 segundos, porém associada à bradicardia ou cianose (STARK, 2008);
- depressão respiratória definida como padrão respiratório irregular ou ineficaz (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2005).

O nível de sedação e analgesia após os *bolus* de pré-medicação foi medido com base nas escalas COMFORT e NIPS, respectivamente (ANEXO A). Essa avaliação foi feita antes e após cada tentativa de intubação, após a intubação e fixação do tubo traqueal e a cada 10 minutos até o despertar; e a extubação do paciente pelo período máximo de seis horas.

### 4.2.3 Variáveis dependentes

- Número de tentativas de intubação, de acordo com a combinação de drogas usadas na pré-medicação;
- alterações hemodinâmicas durante e após a intubação, de acordo com a combinação de drogas usadas na pré-medicação até seis horas;
- eventos adversos (rigidez torácica, hipotensão arterial, vômitos, bradicardia, arritmia, *rash* cutâneo e convulsão) após a intubação, de acordo com a combinação de drogas usadas na pré-medicação;
- avaliação qualitativa da intubação, do grau de sedação e analgesia de acordo com a associação de drogas usadas na pré-medicação.

### 4.2.4 Análise estatística

Foi criado um banco de dados próprio no programa *Microsoft Excel* para *Windows* e a partir daí os dados foram exportados para o pacote estatístico Epi-Info versão 3.2.2. Os dados foram analisados de forma descritiva e relacionados aos achados clínicos.

As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, sendo posteriormente comparadas em relação aos dois grupos por meio do teste T de Student, Mann-Whitney test e Wilcoxon rank test. Os dois grupos foram comparados quanto às variáveis qualitativas utilizando-se o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. O teste Student-Newman-Keuls foi utilizado para a análise de variância para medidas repetidas.

Os testes estatísticos foram escolhidos respeitando-se os critérios e suposições quanto ao uso de cada um deles. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

#### 4.2.5 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pela Câmara Departamental do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG (ANEXO B) e pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG e da FHEMIG (ANEXO B).

Os pais ou responsável pelo paciente foram devidamente esclarecidos sobre a natureza do estudo, por intermédio do TCLE (APÊNDICE A).

O sigilo e a confidencialidade foram mantidos e os pacientes não foram identificados por nome ou número de registro do hospital e o estudo foi realizado de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Este estudo foi registrado no *Clinicaltrials.gov* (ANEXO C).

## REFERÊNCIAS

ADAMS, J.M. Blood gas and pulmonary function monitoring. *In*: CLOHERTY, J.P.; EICHENWALD, E.; STARK, A.R. **Manual of neonatal care**. 6. th Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Williams; v. 24C, p. 343-6, 2008.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Part 13: Neonatal resuscitation guidelines. **Circulation**, v. 112, p. IV-188-IV-195, 2005. Originally published online Nov 28, 2005. Disponível: <http://www.circulationaha.org>. Acesso em fevereiro de 2010.

APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Philadelphia: **Curr Res Anesth Analg**, v. 32, p. 260-7, 1953.

BALLARD, J.L. *et al.* New Ballard Score expanded to include extremely premature infants. Saint Louis: **J Pediatr**, v. 119, p. 417-23, 1991.

BHAKTA, K.Y. Respiratory distress syndrome. *In*: CLOHERTY J.P.; EICHENWALD, E.; STARK, A.R. Manual of neonatal care. 6. th Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Williams; v. 24 A, p. 323-30, 2008.

DEMPSEY, E.M.; BARRINGTON, K.J. Evaluation and treatment of hypotension in the preterm infant. Philadelphia : **Clin Perinatol**, v. 36, p. 75-85, 2009.

KOUREMBANAS, S. *In*: CLOHERTY, J.P.; EICHENWALD, E.; STARK, A.R. Manual of neonatal care. 6. th Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Williams; v. 24A, p. 176-80, 2008..

MOHER, D.; SCHULZ, K.F.; ALTMAN, D. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. Chicago: **JAMA**, v. 285, n. 15, p. 1987-91, 2001.

MOSTER, D.; MARKESTAD, T. The potential use of apgar score and neonatal encephalopathy in registry based studies. Trondheim: **Norsk Epidemiol**, v. 17, n. 2, p. 181-4, 2007.

RINGER, S.A.; GRAY, J.E. Common neonatal procedures. *In*: CLOHERTY, J.P.; EICHENWALD, E.; STARK, A.R. Manual of neonatal care. 6. th Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Williams; v. 36, p. 649-64, 2008.

SILVA, Y.P. *et al.* Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates. London: **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 92, p. 293-4, 2007.

SILVA, Y.P. *et al.* Early awakening and extubation with remifentanil in ventilated premature neonates. London: **Paediatr Anaesth**, v. 18, p. 176-183, 2008.

STARK, A.R. Apnea. *In*: CLOHERTY, J.P.; EICHENWALD, E.; STARK, A.R. Manual of neonatal care. 6. th Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Williams; v. 24I, p. 369-73, 2008.

WELZING, L.; ROTH, B. Experience with remifentanil in neonates and infants. Auckland: **Drugs**, v. 66, n. 10, p. 1339-50, 2006.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### ***5.1 Propofol versus midazolam for intubating preterm neonates: a randomized controlled trial***

Márcia Gomes Penido MD, MSc;<sup>1,2</sup> Débora Francione de Oliveira Silva RN;<sup>2</sup>  
Eduardo Carlos Tavares, MD, PhD;<sup>1,4</sup> Yerkes Pereira e Silva MD, MSc, PhD.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics of Medical Faculty from Federal University of Minas Gerais. Avenida Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, MG, Brazil, 30130-100;

<sup>2</sup> Department of Neonatology of Julia Kubitschek Hospital. R. Dr. Cristiano Rezende, 2.745, Belo Horizonte, MG, Brazil, 30622-020;

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology of Lifecenter Hospital. Avenida do Contorno, 4.747, Belo Horizonte, MG, Brazil, CEP 30110-100;

<sup>4</sup> Faculty of Health Sciences from University of Education and Culture of Minas Gerais. Afonso Pena Avenue, 3.880, Belo Horizonte, MG, Brazil, CEP 30130-009.

(Artigo original submetido para publicação no *Journal of perinatology*).

**Abstract**

A double blinded, randomized, controlled trial evaluated the intubation conditions in 20 preterm neonates following the use of remifentanil associated to either propofol or midazolam. Our preliminary findings suggest that the number of attempts and the overall intubation conditions were not different among the groups.

Key words: Intubation. Premedication. Midazolam. Propofol. Analgesics, Opioid. Premature, Infant.

**What is already known on this topic**

There are strong evidences that premedication improves the physiologic stability, decreases the time and difficulty of the procedure and decreases the potential for airway injury.

It's appropriate to associate a hypnotic drug to an opioid for premedication.

Propofol could have theoretical and practical advantages (fast onset and offset of action) over other hypnotic drugs making it appropriate to be used as premedication.

**What this study adds**

The preliminary findings suggest that the number of attempts and the overall intubation conditions were not different considering midazolam or propofol as premedication for tracheal intubation when associated to remifentanil.

Besides midazolam, propofol can be a valid alternative as hypnotic drug for intubating preterm neonates.

## INTRODUCTION

Endotracheal intubation of premature neonates is performed frequently in the Neonatal Intensive Care Units (NICUs) and delivery room. The procedure is associated with physiologic and biochemical responses and, there is now, strong evidences that premedication (sedation and analgesia) improves the physiologic stability, decreases the time and difficulty of the procedure and, it also reduces the potential for airway injury [1].

Silva *et al.* considered that morphine when compared to remifentanil was not the best choice due to its delayed onset of action [2]. In this way, remifentanil has been considered a good option for premedication [2, 3] and it has been used even considering the InSurE procedure [4].

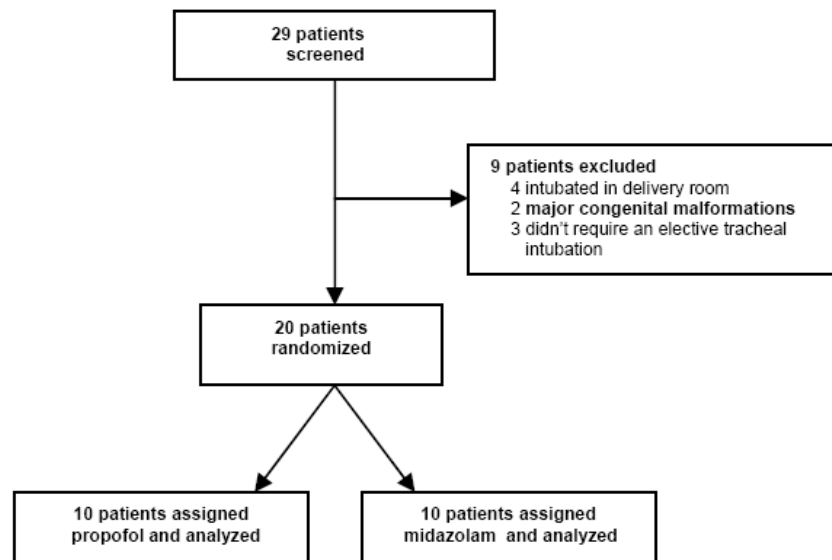
The necessity to associate a hypnotic drug to a regimen of premedication for tracheal intubation is based on the contemplation of the requirement to give hypnosis, amnesia and sedation besides analgesia and the concept that most opioids in the normal ranges of doses used as premedication do not produce enough sedation and no amnesia at all [3]. This observation is supported also by a recent review which postulates that: “the newborn infant exhibits in addition to sensory awareness especially to painful stimuli, the ability to differentiate between self and no self touch, the sense that their bodies are separate from the world, the ability to express emotions, and to show signs of shared feelings. Furthermore, newborn infants display features characteristic of what may be referred to as basic or minimal consciousness” [5].

In order to guarantee hypnosis, midazolam has been used in the majority of the NICUs for this purpose [1]. In this context, propofol could has theoretical and practical advantages (fast onset and offset of action) over other hypnotic drugs making it appropriate in attenuating the overall stimuli related with laryngoscopy and intubation [6].

The aim of this randomized double blinded study was to compare which hypnotic (propofol vs midazolam) in association with remifentanil could be a better choice (intubation conditions and number of attempts) as premedication for tracheal intubation in preterm neonates with respiratory distress syndrome (RDS).

## PATIENTS AND METHODS

This study included 20 premature neonates (28-34 wk) admitted to two tertiary NICUs, which required an elective tracheal intubation to treat respiratory failure from RDS. The Ethics Committee of both institutions has approved the study and an informed consent was obtained from the parents of all selected subjects. An equal number of neonates (n=10) were randomized to each study group (figure 1). Patients were excluded if they had major congenital malformations, birth weight less than 1000g, previous or concurrent use of opioid or hypnotic drugs and hemodynamic instability before intubation.



**Figure 1** Flow of participants through each stage

Following enrollment, patients sequentially received an intravenous *bolus* injection over one minute of either midazolam 200 µg/kg and remifentanil 1 µg/kg or propofol 2 mg/Kg and remifentanil 1 µg/kg (in this sequence) according to a random number table, followed by 2ml of normal saline infusion over 30 seconds. The attempt at intubation was done 120 seconds after the remifentanil dose. Two pharmacists (one from each hospital) received a binder containing the sequence of treatment-group and they also ensured that the two preparations could not be differentiated (covering the entire venous line and syringes with a special aluminum foil).

The patients were submitted to pre-oxygenation with 100% oxygen and a monitor DX 2010 LCD (DIXTAL Biomédica Ind. Com. Ltda., Manaus, Brasil), recorded the heart rate (HR), blood pressure (BP) and oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>).

A single neonatologist blind to the study protocol has performed all intubations and classified its conditions as excellent, good or poor [7]. Intubation conditions were scored based on a four-point scale according to: the ease of laryngoscopy, position of vocal cords, coughing, jaw relaxation, and movement of the limbs [7]. Each tracheal intubation attempt required less than 20 seconds.

BP, HR and SpO<sub>2</sub> were recorded before, during and for a period until six hours after the intubation. The pain and stress were assessed before, during and after the intubation using the neonatal infant pain scale (NIPS) [8] and the COMFORT scale [9] respectively, which include physiological and behavioral parameters.

The sample size was calculated based on RCTs previous about the use of analgesics and sedatives in neonates [2, 10].

The Fisher exact test and Wilcoxon-Mann-Whitney test were used for non-parametric data. One-way analysis of variance for repeated measures was used for parametric data followed by post hoc multiple comparison with Student-Newman-Keuls test. A value of p below 0.05 was considered significant.

## RESULTS

There were no differences in demographics characteristics of the study population (table 1). All neonates were in nCPAP therapy before intubation with similar ventilatory parameters and degree of RDS.

Table 1 Baseline demographic characteristics of each group

Characteristics (n=20)	Midazolam (n=10)	Propofol (n=10)	p Value
Weight at birth (g)	1653 (1020-2355)	1523(1000-1990)	0, 425
Length at birth (cm)	42,50 (36,00-49,00)	40,95 (35,00-44,00)	0, 328
Gender - male/female	3/7	3/7	1, 000
Head circumference (cm)	29,80 (27,50-32,50)	29,00 (27,00-30,00)	0, 211
Gestational age (weeks)	32,04(29,00-33,50)	31,54 (28,00-33,00)	0, 156
Vaginal delivery/caesarian	2/8	4/6	0, 628
Apgar - 1 minute	4-9	2-8	0, 901
Apgar - 5 minutes	7-9	8-9	1, 000

Table 2 shows that excellent conditions to intubate were observed in only three neonates that received midazolam and in four patients that received propofol (p=1.00 – Fisher exact test) and (p=0.97– Wilcoxon-mann-Whitney test).

A second attempt to intubate was necessary in three patients infused with midazolam and in two patients infused with propofol ( $p=1.00$ ).

Considering the specific intubations conditions according the score used, there were also no differences among the parameters evaluated (Table 3).

No statistical differences were observed as well between the drugs regarding pain and stress level before and after the intubation using the NIPS scale (before intubation  $p=0.585$ ; after intubation  $p=1.00$ ) and the COMFORT scale (before intubation  $p=0.140$ ; after intubation  $p=0.331$ ). Furthermore, both drugs were capable of analgesia and sedation according to NIPS and COMFORT scores when comparing the scores before and after intubation (data not shown).

Considering the hemodynamic variables (BP and HR) there were no differences between the groups before the infusion of the drugs, after intubation and during the first 60 minutes after intubation (figure 2).

Adverse effects like: cutaneous rash (one in propofol group), difficulty to ventilate the baby (two in the propofol and one in midazolam group), hypotension (two in each group), and bradycardia (one in propofol group) were seen at some time after the infusion of the drugs but without further complications.

## **DISCUSSION**

Tracheal intubation is an extremely stressful and painful procedure; however unfortunately, the use of premedication in neonates is not a worldwide routine. Awake intubation in this population is associated with adverse physiologic responses [11] which could be attenuated by premedication [1, 12]

The ideal agent or combination of agents for premedication should be easy to administer, and it should provide excellent intubation conditions with minimal side-effects [11]. The best combination of drugs should contemplate a potent analgesic, a hypnotic drug and sometimes also a neuromuscular block agent. However, there is no consensus about the drug, combination of drugs or doses for premedication mainly concerning tracheal intubation in NICUs [1, 6, 11, 13].

The findings of this preliminary study didn't show any difference in the quality of intubation, presence of adverse effects, changes on the hemodynamic variables and in the quality of sedation and analgesia achieved when midazolam or propofol were used as hypnotic associated to remifentanil as premedication for tracheal intubation in preterm neonates (28-34 weeks gestation).

It should be pointed out that the incidence of successful intubation is directly related with the moment when the tracheal intubation is done and the plasma peak of the drugs used as premedication [2].

Regarding to the analgesic effect, in a previous double-blind randomized study involving 20 preterm neonates, the most used drug morphine (0.15mg/Kg) was compared to remifentanil (1µg/Kg) as premedication for tracheal intubation [2]. Both groups of patients received also midazolam (0,2mg/Kg). The results showed that the probability to have an excellent intubation condition was 24 times higher with remifentanil than with morphine. The results were attributed to the longer  $T_{1/2Ke0}$  (the half-time for plasma effect-site equilibrium) of morphine (30 minutes) compared to remifentanil (1.3minutes). This period of time could be too long for intubation, since the delay in achieving morphine peak levels could be responsible for the insufficient relaxation and airway exposure at the moment of laryngoscopy and intubation [2].

The benzodiazepine midazolam as an induction agent has a slower onset of action than propofol [11]. It works by increasing the frequency of chloride channel opening and although the duration of action is short, it could be erratic mainly in preterm neonates. The  $T_{1/2\beta}$  in neonates of 34-41 weeks gestational age is  $6.52 \pm 2.3h$ . [11]. This drug has not been widely studied as premedication and data are so far contradictory. A small randomized, double-blinded study included eight patients and a total of 16 intubation attempts [10]. One group received placebo (n=3), another received atropine plus placebo (n=6), and the third group received midazolam plus atropine (n=7). Though none of the combinations are ideal the study was ended early because of significant increase in number of desaturations and significant difference in the need for cardiopulmonary resuscitation infants randomised to midazolam group [3]. In contrast to this, a prospective study with 20 preterm neonates in which all used midazolam associated to an opioid for premedication, no severe complication were observed [2].

Different from the present study where three patients (3/10) needed a second attempt to be intubated, in the study by Silva *et al.* all patients (10/10) that received an association of midazolam and remifentanil were intubated in the first attempt [2]. In addition, in the present study, only three patients that received the association of midazolam and remifentanil the intubation conditions were assessed as excellent (using the same tool to evaluate the quality of intubation)

[7]. One reason could be hypothesized for that and it is based on the sequence that the drugs were administered - hypnotic plus opioid vs opioid plus hypnotic. In order to obtain the most hypnotic drug action during the time of the intubation, the sequence of the drugs in this study (midazolam plus remifentanyl) may have led to less action of the remifentanyl and not highest action of the midazolam as compared to the study by Silva *et al.* [2] where the good intubation conditions may have been related mostly to the opioid (remifentanyl) action. Welzing *et al.* [4] studied 21 preterm neonates, which were given remifentanyl (2µg/Kg) and atropine as premedication. The authors obtained a successful rate of intubation in the first attempt of 71% and related the failed intubations to the residents in training attempts. The attempt of intubation was done only 60 seconds after the remifentanyl infusion [4], but the dose was twice the used in the present study.

Propofol has become popular as an anesthetic agent for young children, but like others hypnotics, it has not been extensively studied as premedication in neonates and has not been used routinely in the neonatal population [6]. Propofol is a hypnotic drug with no analgesic effect. The time of onset is within minutes and although the half-life is measured in hours the extent of clinical activity is measured in minutes because the agent is distributed quickly to peripheral tissues. The pharmacokinetics of propofol in neonates was studied in 25 neonates (10 preterms – 26 to 37 wks) after a *bolus* of 3mg/Kg. The authors found that there may be an inter-individual-variability of propofol clearance in this population and it could be influenced by postmenstrual and postnatal age [14].

In a controlled, open label study, 63 infants were randomized to receive propofol (2.5mg/Kg) (n=33) or a combination of succinylcholine (2mg/Kg), morphine (0.1mg/Kg) and atropine (0.01mg/Kg) (n=30) before endotracheal intubation. Propofol provided a similar time to onset of sleep and muscle relaxation and required less time to successful intubation [15]. Another study with 21 term or preterm infants with the aim to assess the effectiveness and safety of a combination of propofol (2mg/kg) and fentanyl (0.15mg/Kg) to facilitate intubation found a successful intubation rate at first attempt of 86% of the infants, and intubation was considered easy in all of them [6]. The authors emphasize the necessity to associate an opioid to propofol and also that the hypotension caused by the drug can be detrimental in patients with pulmonary hypertension. In our

study, a similar rate of successful intubation at first attempt (80%) was found considering the association of propofol and remifentanyl.

Concerning the complications related to premedication used here, hypotension (defined as mean arterial blood pressure < 25mmHg) [10], was found in two patients in each group in the first 30 minutes after premedication, but no signs of low perfusion was detected and the episodes did not need to be treated. Only one patient in the propofol group had a transient bradycardia (HR=96 beats/minute) for less than 30 seconds. This same patient had also an ephemeral cutaneous rash in the thorax. The ventilation of two patients in the propofol and one in the midazolam group was considered difficult. There was no desaturation in these three patients and the difficulty was transitory. A differential diagnosis should be done here between chest wall rigidity (all patients received remifentanyl) and vocal cord closure. Previous studies [2, 4] did not find any case of chest wall rigidity, even considering that the dose used by Welzing *et al.* was 2µg/Kg and in our work 1 µg/Kg. There is evidence suggesting that the difficult facemask ventilation that can occur during induction of anaesthesia after the use of opioids over a short period of time is likely to be due to vocal cord closure, thus questioning the role of thorax/truncal rigidity [16].

The small number of patients included in the study may be a concern. Although limited in size, our strict inclusion criteria, the use of randomization, the intubation and evaluation of the quality of intubation (made by just one person) have provided important preliminary information for future investigations.

Hence, this study is the basis for a wider, perhaps multicentric trial, contributing for the enlargement of the field of investigation in the area of premedication for neonate intubation.

In conclusion, our findings suggest that besides midazolam, propofol might be a valid alternative as hypnotic drug to the regimen of premedication for endotracheal intubation in neonates. Further RCT enrolling different centers are warranted to confirm our preliminary data.

**Table 2** - Comparison of the quality of intubation (1<sup>a</sup> attempt) between neonates pre-infused with propofol and midazolam [7].

Hypnotic	Intubation			Total
	Excellent	Good	Poor	
<b>Propofol</b>	4	4	2	10
<b>Midazolam</b>	3	4	3	10
<b>Total</b>	7	8	5	20

p value = 1,0000 (Fisher exact test)

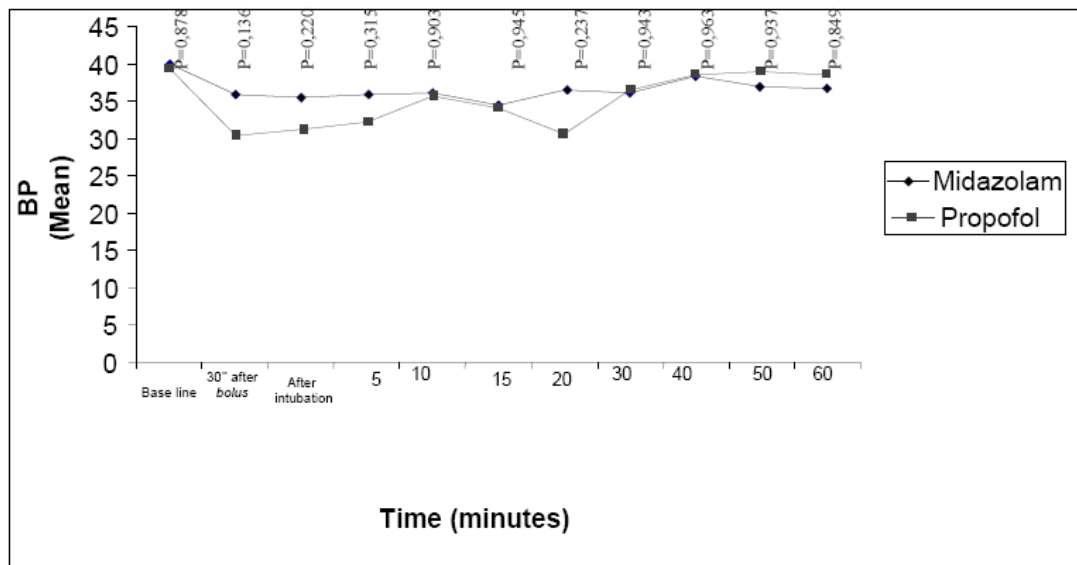
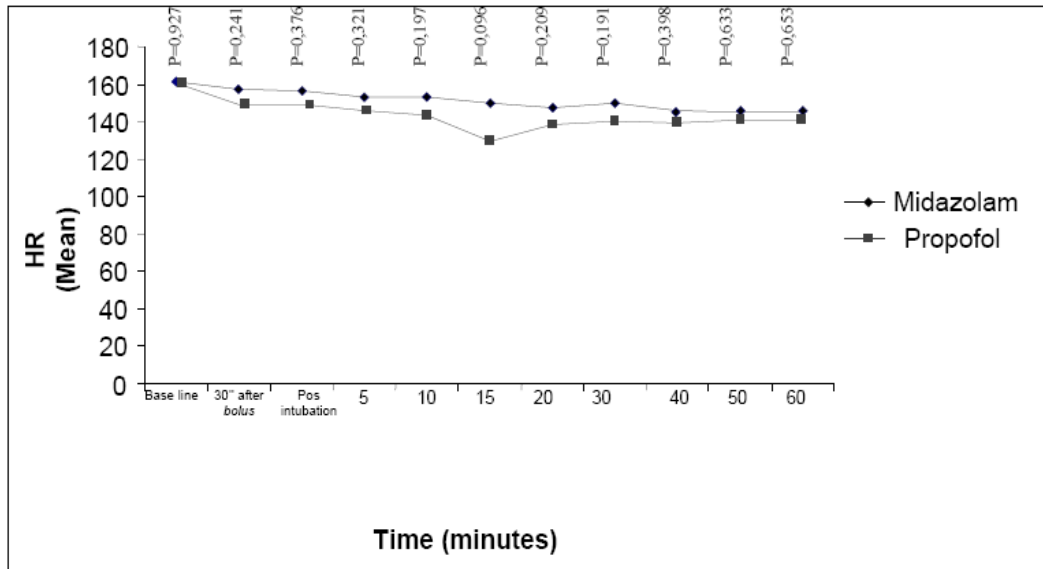
p value = 0,7255 (Wilcoxon rank test)

**Table 3** – Assessment of intubation conditions with the pre-infusion of propofol and midazolam in neonates according to a four-point scale [7].

Intubation condition score	Hypnotic	Hypnotic	p values*
	Propofol	Midazolam	
<b>Laryngoscopy:</b>			
Score 1	7	7	1,0000
Score 2	2	2	1,0000
Score 3	1	1	
Score 4	0	0	
<b>Vocal cords:</b>			
Score 1	4	3	1,0000
Score 2	4	4	0,6608
Score 3	1	1	
Score 4	1	2	
<b>Coughing:</b>			
Score 1	9	9	1,0000
Score 2	1	1	1,0000
Score 3	0	0	
Score 4	0	0	
<b>Jaw relaxation:</b>			
Score 1	9	7	0,2100
Score 2	0	3	0,5820
Score 3	1	0	
Score 4	0	0	
<b>Limb movement:</b>			
Score 1	7	10	0,2100
Score 2	2	0	0,2105
Score 3	1	0	
Score 4	0	0	

\* p value (Fisher exact test)

p value (Wilcoxon rank test)



**Figure 2** Comparison of the heart rate and mean arterial blood pressure between neonates pre-infused with propofol or midazolam, base line, after *bolus*, and during the first hour after intubation

## References

- 1- **Carbajal R**, Eble B, Anand KJS. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? *Semin Perinatol* 2007; **31**(5):309-17.
- 2- **Silva YP**, Gomez RS, Marcatto JDO, *et al.* Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; **92**:93-4.
- 3- **Greenwood CS**, Colby CE. Pharmacology review: Premedication for endotracheal intubation of the neonate: what is the evidence? *Neoreviews* 2009; **10**:31-5.
- 4- **Welzing L**, Kribs A, Huenseler C, *et al.* Remifentanil for InSurE in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. *Acta Paediatr* 2009; **98**:1419-20.
- 5- **Lagercrantz H**, Changeux JP. The emergence of human consciousness: from fetal to neonatal life. *Pediatr Res* 2009; **65**:255-60.
- 6- **Papoff P**, Mancuso M, Caresta E, *et al.* Effectiveness and safety of propofol in newborn infants. *Pediatrics* 2008; **121**:448.
- 7- **Viby-Mogensen J**, Engbaek J, Eriksson L, *et al.* Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; **40**:59-74.
- 8- **Lawrence J**, Alcock D, McGrath P, *et al.* The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993; **12**:59-66.
- 9- **Ambuel B**, Hamlett KW, Marx CM, *et al.* Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatric Psychol* 1992; **17**:95-105.
- 10- **Attardi DM**, Paul DA, Tuttle DJ, *et al.* Premedication for intubation in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; **83**:293-4.
- 11- **Duncan HP**, Zurick NJ, Wolf AR. Should we reconsider awake neonatal intubation? A review of the evidence and treatment strategies. *Paediatric Anaesth* 2001; **11**:135-45.
- 12- **Shah V**, Ohsson A. The effectiveness of premedication for endotracheal intubation in mechanically ventilated neonates: A systematic review. *Clin Perinatol* 2002; **29**:535-54.
- 13- **Lago P**, Garetti E, Merrazi D, *et al.* Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr* 2009; **98**:932-9.
- 14- **Allegaert K**, Peeters MY, Verbesselt R, *et al.* Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br J Anaesth* 2007; **99**:864-70.
- 15- **Ghanta S**, Abdel-Latif ME, Lui K, *et al.* Propofol compared with morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; **119**:1248-55.
- 16- **Marsh DF**, Hodkinson B. Remifentanil in paediatric anaesthetic practice. *Anaesthesia* 2009; **64**:301-8.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A analgesia e a sedação adequadas para oferecer alívio da dor e conforto ao paciente são missões médicas primordiais e um dos princípios da Medicina hipocrática, que é “não lesar o paciente”.

A abordagem adequada da dor e estresse na UTIN é atualmente um importante indicador de qualidade de serviço de saúde. Do ponto de vista administrativo, um paciente que tenha sido abordado adequadamente nesse quesito terá um período mais curto de hospitalização, menos morbimortalidade e custo financeiro de internação mais baixo (ANAND, 2001; LAGO *et al*, 2009). Do ponto de vista social, esses pacientes causarão menos ônus à sociedade, considerando-se a probabilidade de redução de sequelas em longo prazo (Mc GRATH *et al.*, 2002).

Ademais, além das discussões acadêmicas, o aspecto legal deve ser considerado. De acordo com a legislação brasileira vigente, observa-se que é direito do recém-nascido ser poupado de dor e sofrimento, quando for possível evitá-los. Nesse sentido, o Estatuto da Criança e do Adolescente - Lei 8.069/90 (BRASIL, 1990), veda, em seu art. 18, qualquer forma de tratamento desumano, violento e aterrorizante.

Em relação à criança hospitalizada, o Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente, ao regulamentar a mencionada norma legal por intermédio da Resolução 41/95 (BRASIL, 1995), dispôs que “a criança possui o direito de não sentir dor, quando existir meios para evitá-la” (art. 7º).

Conclui-se, então, que o Direito Pátrio impõe aos profissionais da saúde o dever objetivo do cuidado e prevenção da dor, sob pena de violar um dos direitos fundamentais da criança recém-nascida, qual seja, o de receber o tratamento adequado à sua situação.

O foco desta pesquisa foi saber qual é o melhor esquema de pré-medicação para um dos procedimentos mais invasivos que ocorrem na UTIN e na sala de parto, que é a intubação traqueal.

Antes do início do estudo, realizou-se um curso sobre dor em neonatologia para toda a equipe multiprofissional, no Hospital Júlia Kubitschek, e uma aula sobre dor neonatal no Hospital das Clínicas. Houve a apresentação e a discussão prévia do protocolo de pesquisa com as duas equipes. Durante todo o período de realização da pesquisa, o protocolo esteve disponível para consulta e foi constantemente discutido na tentativa de esclarecer e refletir sobre as dúvidas apresentadas pelos profissionais participantes.

Além disso, discutiu-se bastante com as equipes sobre a abordagem do RN pré-termo no que se refere ao melhor momento para intubá-lo, pois a cultura médica vigente ainda é intubar na sala de parto, sem uma justificativa clara e, obviamente, sem pré-medicação. A maioria desses pacientes tolera bem o transporte para a UTIN, a colocação do CPAP nasal e a realização do cateterismo umbilical venoso. Em seguida, uma vez monitorizados de forma não-invasiva, realiza-se a intubação traqueal eletivamente de maneira organizada e precisa, com menos possibilidade de repercussões ou sequelas para o paciente.

Entretanto, mudança de conduta é um processo que requer não só o conhecimento técnico e científico dos profissionais envolvidos, mas também a influência da sociedade (Mc GRATH *et al.*, 2002).

Em 1976, um artigo sobre cirurgia em recém-nascidos realizada sem anestesia foi publicado (LIPPMANN *et al.*, 1976). Em 1986, nos EUA, há relatos de que a partir da denúncia na mídia de uma mãe (jornalista) cujo filho RN pré-termo fora submetido à cirurgia torácica para fechamento do canal arterial sem anestesia, houve importante e ampla discussão na sociedade a respeito do assunto. Nessa época a maioria das cirurgias em recém-nascidos era realizada sem anestesia ou apenas com relaxantes neuromusculares. Há um artigo publicado em 1993, que relata as experiências subjetivas de dor, desconforto, sofrimento e os efeitos fisiológicos indesejáveis de quatro adultos voluntários intubados que receberam

como pré-medicação somente relaxante neuromuscular sem sedação e analgesia (TOPULOS; LANSING; BANZETT, 1993).

Há várias publicações recentes na mídia nacional e internacional sobre dor, estresse e sequelas em longo prazo em bebês pré-termos extremos que sobreviveram após longa internação na UTI, o que demonstra a difusão do conhecimento e as reflexões sobre o assunto atualmente na sociedade (BRODY, 2009; SEGATTO *et al.*, 2008).

Neste estudo foram empregados midazolam e propofol como hipnóticos. As referências sobre essas drogas e as doses no período neonatal sinalizam a necessidade de maiores estudos na tentativa de se determinar qual seria a melhor opção quanto à segurança e eficácia no que diz respeito ao seu uso em *bolus* como pré-medicação para intubação traqueal neonatal (ANAND, 2007; GHANTA, 2007; KUMAR *et al.*, 2010; HALL; SHBAROU, 2009; PAPOFF *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2007).

Optou-se por utilizar o remifentanil neste estudo como droga analgésica. Os resultados do estudo publicado por Silva *et al.* (2007) demonstraram que o remifentanil foi superior à morfina como pré-medicação na intubação traqueal em RN pré-termos, devido às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Welzing and Roth (2006), em um artigo de revisão, sugerem que o uso do remifentanil em neonatos pode ser seguro e eficaz. Choong *et al.* (2010), realizaram um estudo randomizado, comparando o remifentanil e solução salina vs fentanil e succinilcolina para intubação traqueal em neonatos. Eles concluíram que o tempo de intubação foi o mesmo nos dois grupos, embora a amostra seja pequena e haja discussão sobre o método utilizado pois um dos grupos recebeu também relaxante muscular de ação rápida.

O presente estudo é também a base para realização de um estudo randomizado, controlado e duplo-encoberto, já em andamento com a amostra calculada de 34 pacientes (17 em cada grupo). O objetivo é comparar a interferência da associação de midazolam e remifentanil vs propofol e remifentanil (em *bolus*) no tempo de despertar, ou seja, na sedação residual de recém-nascidos pré-termos

portadores da síndrome do desconforto respiratório, visando à extubação precoce.

A randomização duplamente encoberta, a rigorosa aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para determinação dos pacientes participantes, a intubação traqueal e a avaliação da qualidade da intubação pelo mesmo pesquisador em todos os casos, são características metodológicas importantes deste estudo que permitem considerar seus resultados preliminares como base para futuras pesquisas.

Entre as limitações encontradas a amostragem é a principal questão para discussão neste estudo. Embora o poder amostral tenha sido pequeno, os resultados corroboram a experiência clínica dos pesquisadores quanto à ausência de diferença entre o propofol e o midazolam para a qualidade da intubação traqueal em recém-nascidos pré-termos.

Vale ressaltar ainda que a diferença entre significância estatística e importância clínica deve ser sempre considerada (MOHER; SCHULZ; ALTMAN, 2001).

A margem de confiabilidade dos monitores cardiorrespiratórios quanto à avaliação dos efeitos farmacodinâmicos poderia ser um fator limitante, embora todos os aparelhos utilizados tenham sido iguais, nas duas unidades onde o estudo foi realizado, em relação ao modelo e ao fabricante (monitor DX 2010. LCD, Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda., Manaus, Brasil).

Há, atualmente, muitas questões em neonatologia que precisam ser mais bem estudadas como a farmacocinética, a farmacodinâmica e a neurotoxicidade de várias drogas usadas como pré-medicação no período neonatal, principalmente em pré-termos (DURRMEYER *et al.*, 2010; KUMAR *et al.*, 2010).

Fica a interrogação de qual seria a combinação e/ou a sequência de drogas e as doses ideais para pré-medicação na intubação traqueal eletiva no neonato e, além disso, o questionamento sobre a necessidade do uso de uma droga para prover hipnose associada (LAGERCRANTZ; CHANGEUX, 2009).

Finalmente, a questão de saber se é necessário administrar drogas analgésicas e sedativas antes da intubação neonatal deve ser substituída por outra pergunta: “existe uma razão para não administrar drogas analgésicas ou anestésicas antes da intubação traqueal neonatal?” (CARBAJAL; EBLE; ANAND, 2007).

Os presentes resultados sugerem que, além do midazolam, o propofol pode ser uma alternativa válida como droga hipnótica na pré-medicação para intubação traqueal em neonatos. São necessários mais ensaios clínicos randomizados multicêntricos para avaliar a eficácia e os efeitos adversos da pré-medicação e comparar os diferentes esquemas terapêuticos utilizados para a intubação neonatal.

## REFERÊNCIAS

ANAND, K.J.S. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. Chicago: **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 155, p. 173-80, 2001.

ANAND, K.J.S. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. Baltimore: **J Perinatol**, v. 27, p. 4-11, 2007.

BRASIL. Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente - CONANDA. Direitos da criança e do adolescente hospitalizados. Brasília. **Resolução nº 41 de 13 de outubro de 1995**. Disponível em: <<http://www.bioetica.ufrgs.br>>. Acesso em janeiro de 2010.

BRASIL. Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente. Estatuto da Criança e do Adolescente. Brasília. **Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990**. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br>>. Acesso em janeiro de 2010.

BRODY, J.E. Risks, as well as hope, for very tiny infants. New York: **The New York Times**, p. D7, December 22, 2009.

CARBAJAL, R.; EBLE, B.; ANAND, K.J.S. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? London: **Semin Perinatol**, v. 31, n. 5, p. 309-17, 2007.

CHOONG, K. *et al.* Remifentanyl for endotracheal intubation in neonates: a randomized controlled trial. London: **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 95, p. 80-84, 2010.

DURRMEYER, X. *et al.* Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. Baltimore: **Pediatr Res**, v.67, n.2, 117-27, 2010.

GHANTA, S. *et al.* Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. Washington: **Pediatrics**, v. 119, n. 6, p. 1248-55, 2007.

HALL, R.W.; SHBAROU, R.M. Drugs of choice for sedation and analgesia in the neonatal ICU. Philadelphia: **Clin Perinatol**, v. 36, p. 15-26, 2009.

KUMAR, *et al.* Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. Washington: **Pediatrics**, v.125, p.608-15, 2010.

LAGO, P. *et al.* Guidelines for procedural pain in the newborn. Copenhagen: **Acta Paediatr**, v. 98, p.932-9, 2009.

LAGERCRANTZ, H.; CHANGEUX, P. The emergence of human consciousness: from fetal to neonatal life. Nova Scotia: **Pediatr Res**, v. 65, p. 255-60, 2009.

LIPPMANN, M. *et al.* Ligation of patent ductus arteriosus in premature infants. London: **Br J Anaesth**, v. 48, n. 4, p. 365-9, 1976.

McGRATH, P.J. *et al.* The social context of neonatal pain. *In*: STEVENS B.; GRUNAU, R.E. Pain in vulnerable infants. 1. th Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company; v. 29, 555-73, 2002.

MOHER, D.; SCHULZ, K.F.; ALTMAN, D. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. Chicago: **JAMA**, v. 285, n. 15, p. 1987-91, 2001.

PAPOFF, P. *et al.* Effectiveness and safety of propofol in newborn infants. Washington: **Pediatrics**, v. 121, p. 448, 2008.

SEGATTO, C. *et al.* No frágil mundo dos prematuros. São Paulo: **Época**, p. 104-11, 21 de julho de 2008.

SILVA, Y.P. *et al.* Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates. London: **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 92, p. 93-4, 2007.

TOPULOS, G.P.; LANSING, R.W.; BANZETT R.B. The experience of complete neuromuscular blockage in awake humans. New York: **J Clin Anesth**, v. 5, n.5, p.369-74, 1993.

WELZING, L.; ROTH, B. Experience with remifentanil in neonates and infants. Auckland: **Drugs**, v. 66, n. 10, p. 1339-50, 2006.

## ANEXOS E APÊNDICES

### ANEXO A - Escalas para avaliação de dor, sedação e qualidade da intubação

#### Escala de dor para neonato e lactente – NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*)

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	-

A pontuação varia de zero a sete, definindo-se dor para valor  $\geq 4$ . O choro silencioso pode ser pontuado se o recém-nascido está intubado, pela evidência de movimentos faciais.

A NIPS foi desenvolvida pelo *Children’s Hospital of Eastern Ontário*. Diferencia estímulos dolorosos e não-dolorosos e é válida e útil para RNT e RNPT.

LAWRENCE, J. *et al.* The development of a tool to assess neonatal pain. **Neonatal Netw**, v. 12, p.59-66, 1993.

### Escala COMFORT

Característica	Avaliar	Pontos
Estado de vigília	Muito sonolento	1
	Levemente sonolento	2
	Acordado	3
	Completamente acordado e alerta	4
	Hiperalerta	5
Agitação	Calmo	1
	Levemente ansioso	2
	Ansioso	3
	Muito ansioso	4
	Pânico	5
Resposta respiratória	Sem tosse	1
	Respiração espontânea com pouca ou nenhuma resposta à ventilação	2
	Tosse ocasional ou resistência ou ventilador	3
	Respiração ativa contra ventilador	4
	Competindo muito com ventilador, tosse	5
Movimentos físicos	Sem movimentos	1
	Leves movimentos ocasionais	2
	Leves movimentos frequentes	3
	Movimentos vigorosos limitados às extremidades	4
	Movimentos vigorosos inclusive do dorso e cabeça	5
PA (média)	Abaixo do basal	1
	Normal	2
	Aumentos raros de 15% do basal	3
	Aumentos frequentes de 15% do basal	4
	Aumentos sustentados superiores a 15% do basal	5
FC	Abaixo do basal	1
	Normal	2
	Aumentos raros de 15% do basal	3
	Aumentos frequentes de 15% do basal	4
	Aumentos sustentados superiores a 15% do basal	5
Tônus muscular	Músculos totalmente relaxados	1
	Tônus muscular reduzido	2
	Tônus muscular normal	3
	Aumento do tônus muscular e flexão dos dedos	4
	Rigidez muscular extrema e flexão dos dedos	5
Tônus facial	Músculos faciais totalmente relaxados	1
	Tônus músculos faciais normal	2
	Tensão evidente em alguns músculos faciais	3
	Tensão facial evidente	4
	Músculos faciais contorcidos	5

Sedação profunda (8-16); sedação moderada (17-26); sedação insuficiente (27-40).

AMBUEL, B. *et al.* Assessing distress in pediatric intensive care environments: the Comfort scale. Oxford: **J Pediatric Psycho**, v. 17, p. 95-105, 1992

### Escala de Viby-Mogensen

Variáveis	Aceitável		Não aceitável
	Excelente	Boa	Ruim
<b>Laringoscopia</b>			
Relaxamento mandíbula	Relaxada	Não completamente relaxada	Relaxamento ruim
Resistência à lâmina	Nenhuma		Ativo
<b>Cordas vocais</b>			
Posição	Abduzida	Intermediária	Fechada
Movimento	Nenhum	Movimentando	Fechando
<b>Reação à intubação</b>			
Movimento dos membros	Nenhum	Leve	Vigoroso
Tosse	Nenhum	Diafragma	Sustentado (>10s)

Avaliação da qualidade da intubação.

VIBY-MOGENSEN, J. *et al.* Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. Trondheim: **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 40, p. 59-74, 1996.

### Escala de Viby-Mogensen modificada

Variáveis	1	2	3	4
<b>Laringoscopia</b>	Fácil	Alguma dificuldade	Difícil	Impossível
<b>Cordas vocais</b>	Abertas	Movimentando	Fechando	Fechadas
<b>Tosse</b>	Nenhuma	Leve	Moderada	Intensa
<b>Relaxamento da mandíbula</b>	Completo	Leve	Difícil	Mandíbula rígida
<b>Movimento dos membros</b>	Nenhum	Leve	Moderado	Intenso

Escala para avaliação da qualidade da intubação por meio de escala pontuada. Para qualquer dos parâmetros classificados como três ou quatro considera-se inadequada a sedação e a analgesia para intubação.

SILVA, Y.P. *et al.* Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates. London: **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 92, p. 93-4, 2007.

**ANEXO B – Pareceres éticos**

- Pareceres de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) e da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG);
- parecer de aprovação na Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

**ANEXO C – Registro da pesquisa no *ClinicalTrials.gov*.**



**MEMORANDO Nº 095/07**

**ORIGEM:** NEP/HJK  
**DESTINO:** COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA/FHEMIG  
**DATA:** Belo Horizonte, em 27 de dezembro de 2007.

Estamos encaminhando anexo, Projeto de Pesquisa intitulado "*Comparação da interferência da pré-medicação (midazolam e remifentanil versus propofol e remifentamila) na intubação e sedação residual de recém-nascidos pré-termos portadores da síndrome do desconforto respiratório (SDR), visando extubação precoce*", bem como a folha de rosto devidamente assinada pelo Diretor da Unidade e preenchida pelo pesquisador responsável – Yerkes Pereira e Silva.

Informamos que o referido projeto foi analisado por este NEP, e encontra-se de acordo com as normas exigidas.

Dr. Frederico Thadeu Assis Figueiredo Campos  
Núcleo de Ensino e Pesquisa/HJK  
Coordenador

**PARECER Nº 19/08**

Registro CEP/FHEMIG: ~~111~~ (este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
CAAE: 0011.0.287.000-00

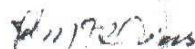
Pesquisador(a) responsável: **Márcia Gomes Penido Machado**  
Hospital: Hospital Júlia Kubitschek

**DECISÃO:**

O Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG (CEP/FHEMIG) aprovou, em dia 08 de Maio de 2008, o projeto de pesquisa intitulado «COMPARAÇÃO DA INTERFERÊNCIA DA PRÉ - MEDICAÇÃO (MIDAZOLAM E REMIFENTANIL VERSUS PROPOFOL E REMIFENTANIL) NA INTUBAÇÃO E SEDAÇÃO RESIDUAL DE RECÉM - NASCIDOS PRÉ - TERMOS PORTADORES DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO (SDR), VISANDO EXTUBAÇÃO PRECOCE».

Relatórios parciais e final devem ser encaminhados ao CEP/FHEMIG com um intervalo mínimo de 6 meses (entre os relatórios), a partir da data de início do estudo.

Formulário CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - deverá ser assinado, pelo pesquisador responsável, nos espaços apropriados, e em seguida o NEP deverá encaminhar a este CEP/FHEMIG 02 (duas) vias devidamente assinadas, enquanto a outra deverá ser entregue ao pesquisador responsável.



**Inês Ferreira e Mallo Teixeira Dias**  
Coordenadora do CEP/FHEMIG

Andamento do projeto - CAAE - 0011.0.287.000-08				
<b>Título do Projeto de Pesquisa</b>				
Comparação da interferência da pré-medicação (midazolam e remifentanil versus propofol e remifentanil) na intubação e sedação residual de recém-nascidos pré-termos portadores da síndrome do desconforto respiratório (SDR), visando extubação precoce.				
<b>Situação</b>	<b>Data Inicial no CEP</b>	<b>Data Final no CEP</b>	<b>Data Inicial na CONEP</b>	<b>Data Final na CONEP</b>
Aprovado no CEP	10/04/2008 08:28:31	27/05/2008 14:10:17		
<b>Descrição</b>	<b>Data</b>	<b>Documento</b>	<b>Nº do Doc</b>	<b>Origem</b>
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	26/03/2008 18:56:27	Folha de Rosto	FR183515	Pesquisador
3 - Protocolo Aprovado no CEP	27/05/2008 14:10:17	Folha de Rosto	19/08	CEP
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	10/04/2008 08:28:31	Folha de Rosto	0011.0.287.000-08	CEP

[Voltar](#)

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA****FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS****SOLICITAÇÃO DE EMENDA AO PROJETO DE PESQUISA:**

"Comparação da interferência da pré-medicação (midazolam, e remifentanil versus propofol e remifentanil) na sedação residual de recém-nascidos pré-termos (RNPT) portadores da síndrome do desconforto respiratório (SDR), visando extubação precoce."

**Projeto Aprovado em Maio de 2008 como: Parecer Consubstanciado N°19/08**

**ADENDO:**

- Inclusão da Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

**CONSIDERAÇÕES:**

- Trata-se de um procedimento útil para adequação do tamanho da amostra;
- Os pesquisadores garantem a manutenção da mesma metodologia;
- Os pesquisadores já mantiveram contato com o HC-UFMG para as possíveis adequações da instituição.

**CONCLUSÃO:**

- Esta Emenda ao projeto esta de acordo com a Resolução 196/96 do CNS;
- O projeto poderá ter andamento, de acordo com os ritos do HC-UFMG, e sempre que necessário deve-se citar o Parecer N°19/08.

Belo Horizonte, 27 de Janeiro de 2009.



**Vanderson Assis Romualdo**

**COORDENADOR DO CEP/FHEMIG**

**Unidade Neonatal Hospital das Clínicas - UFMG****Parecer**

**Título:** “Comparação da interferência da pré-medicação (midazolam e remifentanil versus propofol e remifentanil) na intubação e sedação residual de recém-nascidos pré-termos portadores de síndrome de desconforto respiratório (SDR), visando extubação precoce” na Unidade Neonatal do HC-UFMG.

**Histórico:** O projeto, aprovado no CEP-FHEMIG em 08/05/2008 (Parecer N° 19/08) e no COEP-UFMG (CAAE - 0116.0.287.203-08) em 03/12/2008 foi inicialmente implementado no Hospital Júlia Kubitschek - Belo Horizonte. Em 15/01/2009, foi encaminhado à Coordenação Médica da Unidade Neonatal do HC-UFMG para parecer visando a inclusão da Unidade Neonatal do HC-UFMG como um novo centro de implementação da pesquisa. O objetivo de acrescentar outro Hospital ao estudo será obtenção de amostragem segura para o estudo proposto.

O projeto é parte integrante de tese de doutoramento vinculado ao Programa de Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da UFMG.

**Interessados:** Eduardo Carlos Tavares  
Yerkes Pereira e Silva  
Márcia Gomes Penido Machado (doutoranda)

**Instituição responsável:** UFMG  
**Instituições de apoio:** Hospital Júlia Kubitschek  
HC-UFMG – Unidade Neonatal

**Documentos analisados:** carta de encaminhamento do projeto à Unidade Neonatal, projeto de pesquisa com justificativa, objetivos, antecedentes científicos, desenvolvimento do estudo e métodos, descrição das características da população, análise de riscos e benefícios, relevância e plano de divulgação dos resultados, TCLE de acordo com as recomendações da Norma 196/96 do CNS; projeto anteriormente aprovado pelo Departamento de Pediatria FM-UFMG (Parecer N° 16/08), no CEP-FHEMIG e COEP-UFMG e implementado em 2008 no Hospital Júlia Kubitschek, conforme histórico (documentos em anexo).

**Sumário do Projeto:** Trata-se de estudo clínico randomizado cujo objetivo é comparar a interferência clínica da pré-medicação com midazolam e remifentanil ou propanolol e remifentanil na intubação e sedação residual em recém-nascidos prematuros, com quadro clínico compatível com síndrome do desconforto respiratório (SDR) visando extubação precoce.

Serão estudados recém-nascidos pré-termos, entre 28 e 34 semanas de idade gestacional, após randomização mascarada para o uso de propofol ou midazolam associados ao remifentanil, em dois grupos de 25 recém-nascidos.

**Riscos:** A metodologia, detalhada no projeto, segue padrões consensuados de assistência neonatal. O monitoramento dos recém-nascidos sob os aspectos descritos será realizado de acordo com escalas validadas, anexadas ao projeto.

**Relevância:** O estudo é de grande relevância, pois a intubação traqueal é um procedimento freqüente nas Unidades Neonatais e a avaliação de modalidades seguras e eficazes de sedação e analgesia são fundamentais para a redução de co-morbidades em prematuros.

**Conclusão:** S.M.J. sou pela aprovação do projeto e implantação do estudo na Unidade Neonatal do HC-UFMG.

Atenciosamente  
Maria Albertina Santiago Rego   
Coordenadora Médica da Neonatologia HC-UFMG

Belo Horizonte, 19/01/2009



Universidade Federal de Minas Gerais  
Hospital das Clínicas  
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 23 de janeiro de 2009.

**PROCESSO Nº 004/09**

**TÍTULO:** "COMPARAÇÃO DA INTERFERÊNCIA DA PRÉ-MEDICAÇÃO (MIDAZOLAM E REMIFENTANIL VERSUS PROPOFOL E REMIFENTANIL) NA INTUBAÇÃO E SEDAÇÃO RESIDUAL DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ TERMOS PORTADORES DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO (SDR), VISANDO EXTUBAÇÃO PRECOCE"

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 17/12/2008, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional.

Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

  
PROF. HENRIQUE VITOR LEITE  
Diretor da DEPE/HC-UFMG

Ao Sr.  
Prof. Eduardo Carlos Tavares  
Pediatria  
Faculdade de Medicina



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP


Parecer nº. ETIC 116/08

**Interessado(a): Profa. Márcia Gomes Penido Machado**  
**Departamento de Pediatria**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de junho de 2009, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Comparação da interferência da pré-medicação (midazolan e remifentanil versus propofol e remifentanil) na intubação e sedação residual de recém-nascidos pré-termos portadores da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), visando extubação precoce**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

Universidade Federal de Minas Gerais  
Departamento de Pediatria – FM/UFMG

PARECER 16/08

**Título:** Comparação da interferência da pré-medicação (midazolam e remifentanil versus propofol e remifentanil) na intubação e sedação residual de recém-nascidos pré-termos portadores da síndrome do desconforto respiratório (SDR) visando extubação precoce

**Pesquisadores:** Professor Dr. Eduardo Carlos Tavares  
Dr. Yerkes Pereira e Silva  
Márcia Gomes Penido Machado - doutoranda

**Instituição responsável:** UFMG

**Instituição de apoio:** Hospital Júlia Kubitschek.

**Data prevista para o início do projeto:** primeiro semestre de 2008;

**Documentos analisados:**

1. Protocolo da Pesquisa com justificativa, objetivos, antecedentes científicos, desenvolvimento do estudo e métodos, descrição das características da população, análise dos riscos e benefícios, relevância e plano de divulgação dos resultados;
2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em anexo, de acordo com recomendações da Norma 196/96 do CNS;
3. Autorização para realização do estudo pela Comissão de Ética e Pesquisa da FHEMIG;

**Sumário**

O objetivo geral do estudo é comparar os efeitos residuais da pré-medicação com midazolam e remifentanil versus propofol e remifentanil na intubação traqueal em prematuros com síndrome do desconforto respiratório (SDR), visando extubação precoce.

Trata-se de ensaio clínico randomizado com duplo mascaramento em amostra composta de 25 recém-nascidos sem malformações congênitas, com idade gestacional entre 28 e 34 semanas, alocados em cada um dos grupos, assistidos na Unidade Neonatal do Hospital Júlia Kubitschek. A metodologia descrita, incluindo os métodos de acompanhamento clínico, segue padrões de assistência neonatal consensuadas e as drogas a serem avaliadas já são utilizadas em diversas situações clínicas neonatais.

O estudo se justifica por ser a intubação traqueal um procedimento frequente nas unidades neonatais e os efeitos residuais das drogas, necessariamente utilizadas para sedação e analgesia dos recém-nascidos no momento pré-intubação, podem interferir no prognóstico dessas crianças.

O estudo proposto está fundamentado em normas de assistência neonatal consensuadas, não oferecendo riscos adicionais aos recém-nascidos.

Os resultados serão divulgados em artigos científicos garantindo o anonimato e privacidade dos participantes.

**MÉRITO**

O estudo contempla objetivo de grande prevalência em neonatologia e ainda pouco abordado no Brasil. Os resultados poderão contribuir para o plano terapêutico dos pacientes, com melhores resultados a curto, médio e longo prazo.

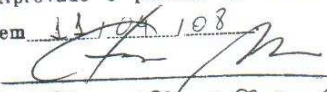
**Voto:**

S.M.J. opto por aprovação do projeto.

**O Relator**

Aprovado o parecer do relator

em 11.08.08

  
Prof.ª Cleonice de Carvalho Coelho Malta  
Chefe do Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina / UFMG

View Protocol Record

Página 1 de 2

**ClinicalTrials.gov**  
Protocol Registration System

Send message to PRS



View Protocol Record

Additional information may be required per US Public Law 110-85. See WARNING messages below.

Main Menu Select Preview Spelling

**Record Status:** In Progress | Completed | Approved | **Released** ← *Liberado*  
Released  
**Owned by:** RGomez **Last updated:** 11/24/2008 11:32 by RGomez  
**Initial release:** 11/20/2008 **Last release:** 11/24/2008 [Download Receipt \(PDF\)](#)  
**Comments:** 11/05/08 - Active Comparator is listed as the only Arm in the Arms & Interventions field which can not be t  
 Expanded "RDS" in the Brief Title field and reformatted the Eligibility Criteria field. Record reset to In  
 11/17/08 - "Before extubation and during laryngoscopy and during tracheal intubations" are not appropriate  
 11/20/08 - "Active Comparator" is listed as the only Arm. This would suggest that there is another Arm (wha  
 11/24/08 - "Active Comparator" is listed as the only Arm. This would suggest that there is another Arm (wha

Unique Protocol ID: 0011.0.287.000-08

Secondary IDs:

ClinicalTrials.gov ID: NCT00797160 ClinicalTrials.gov Archive Publication Status

Brief Title: Propofol Versus Midazolam as Premedication for Preterm Neonates With Respiratory Distress Syndrome (RDS)

Official Title: Propofol and Remifentanyl Versus Midazolam and Remifentanyl as Premedication Allowing Very Early Extubation After Surfactant T

Study Type: Interventional

FDA Regulated Intervention? No

IND/IDE Protocol? No

Sponsor: Federal University of Minas Gerais

Collaborators:

**Responsible Party:** Name/Official Title: Yerkes Pereira e Silva  
 Organization: Federal University of Minas Gerais  
 Phone: 00 55 31 99933384 Ext: Email: yerkesps@uol.com.br

**Review Board:** Approval Status: Approved Approval Number: 0011.0.287.000-08  
 Board Name: Ethics and Research Committee of FHEMIG  
 Board Affiliation: Ethics and Research Committee of FHEMIG  
 Phone: 00 55 31 32399532 Email: cep@hemig.mg.gov.br

Data Monitoring Committee? Yes

Oversight Authorities: Brazil: National Committee of Ethics in Research

Brief Summary: The aim of the study is to compare the intubation conditions among propofol and remifentanyl versus midazolam and remifentanyl in

**Detailed Description:** It has been demonstrated that remifentanyl, due to its very short context-sensitive, has an interesting potential for use in premature  
 distress syndrome.

Record Verification Date: August 2008

Overall Status: Recruiting

Study Start Date: August 2008

Primary Completion Date: December 2009 [Anticipated]

Study Completion Date: December 2009 [Anticipated]

Study Design: Primary Purpose: Supportive Care

Study Phase: Phase 4

Intervention Model: Parallel Assignment

Number of Arms:

Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)

Allocation: Randomized

Control: Active Control

Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study

Enrollment: 20 [Anticipated]

⚠ WARNING: Number of Arms has not been entered.

Outcome Measures: Primary Outcome Measure:

Measure: Time until extubation after bolus dose as premedication for tracheal intubation

Time Frame: within the first 3 days of life

Safety Issue?: Yes

Secondary Outcome Measures:

Measure: Quality of intubation with the combination of drugs used for premedication

Time Frame: within the first 2 days of life

Safety Issue?: Yes

Conditions: Respiratory Distress Syndrome

**Keywords:** propofol  
 midazolam  
 neonate

http://register.clinicaltrials.gov/prs/app/action/SelectProtocol/sid/S0001SJ2/selectacti... 27/11/2008

## View Protocol Record

Página 2 de 2

tracheal intubation

**Arms:**

NOTE: No arms have been specified for this study.

**Interventions:** Drug: propofol

2mg/Kg IV in bolus before tracheal intubation

Arms: 1

NOTE: Intervention Other Names have not been specified

**Eligibility Criteria:** Inclusion Criteria:

- Gestational age between 28-34 wk
- Clinical and radiological features compatible with respiratory distress syndrome that required elective tracheal intubation and st
- Hemodynamic stability before tracheal intubation
- Signature (parents) consent form

Exclusion Criteria:

- The presence of major congenital malformations
- Birth weigh less than 1000 g
- Previous use of opioid or other sedative drug for any reason
- Previous tracheal intubation
- Hemodynamic instability before the indication of tracheal intubation
- Refuse of the parents to enroll the neonate in the study protocol

**Gender:** Both**Minimum Age:** 30 Minutes**Maximum Age:** 2 Days**Accepts Healthy Volunteers?** No

**Central Contact:** Yerkes P Silva, PhD  
 Telephone: 00553199933384  
 Email: yerkesps@uol.com.br

**Central Contact Backup:** Márcia G Penido, MD  
 Telephone: 00553193047238  
 Email: mgpenido@gmail.com

**Study Officials/Investigators:** Yerkes P Silva, PhD  
 Study Principal Investigator  
 Federal University of Minas Gerais

**Locations:** **Facility:** Department of Neonatology of Julia Kubitschek Hospital  
 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

**Contact:** Márcia G Penido, MD  
 Telephone: 00553193047238  
 Email: mgpenido@gmail.com

**Investigator:** Márcia G Penido, MD

**Role:** Principal Investigator

**Recruitment Status:** Recruiting

**Citations:** SILVA, Y.P. et al. Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates. Short report. Archives of Disease in Childhood Fetal in Neonates: Confusion or Controversy? Seminars in Perinatology 2007; 31:309-317. Silva YP, Gomez RS, Marcato JO, et al. Early

**Links:**

[Main Menu](#) [Select](#) [Preview](#) [Spelling](#)

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O recém-nascido pré-termo necessita de cuidados especiais após o nascimento para desenvolver-se de maneira adequada. Nós, médicos e pesquisadores, estamos sempre procurando a melhor maneira de cuidar dessas crianças.

A síndrome do desconforto respiratório (SDR) é uma doença muito frequente do pulmão nessas crianças, causada pela falta de surfactante, uma substância que não foi produzida devido ao nascimento pré-termo. O tratamento é realizado com a administração de um substituto dessa substância. Para isso, é necessário colocar um tubo na traqueia da criança e a respiração necessita ser auxiliada por aparelho chamado ventilador mecânico. A colocação do tubo na traqueia (intubação) e a manutenção da ventilação mecânica podem causar dor. É necessário evitar a dor e aumentar o conforto do recém-nascido durante este tratamento, o que é feito por meio de medicamentos analgésicos e sedativos. O benefício do uso dessas drogas no alívio da dor dos recém-nascidos está provado na literatura médica e os riscos são mínimos, permitindo oferecer conforto e dignidade a esses seres humanos. Não sentir dor é muito importante durante o tratamento.

O melhor medicamento como pré-medicação para intubação traqueal em recém-nascidos ainda está para ser definido. Com interesse em extubá-lo o mais rápido possível e evitar os riscos desnecessários da ventilação mecânica prolongada, buscam-se drogas que ao mesmo tempo possam lhe dar conforto e que não atrasem a retirada do tubo traqueal e da ventilação artificial. Entre os medicamentos utilizados estão um opioide, que evita a dor (remifentanil), e um sedativo, que faz a criança dormir ou ficar um pouco mais sedada (propofol ou midazolam). Usados por via venosa em doses isoladas, podem apresentar alguns efeitos não desejados, como: retenção urinária (urina presa), constipação (prisão de ventre), bradicardia (diminuição no ritmo do batimento cardíaco), hipotensão (pressão baixa), rigidez da caixa torácica, enjoo, vômitos, movimentos anormais, convulsão. Isso acontece muito raramente e o mais provável é que não aconteça.

Esta nossa pesquisa, “Midazolam e remifentanil *versus* propofol e remifentanil para intubação traqueal em recém-nascidos pré-termos com síndrome do desconforto respiratório”, tem o objetivo de comparar dois esquemas

de medicação (midazolam e remifentanil *versus* propofol e remifentanil) na intubação e sedação residual de recém-nascidos pré-termos portadores da síndrome do desconforto respiratório (SDR), para ver qual esquema de medicação permite tirar o tubo traqueal em menos tempo.

Estamos fornecendo essas informações para obter o seu consentimento livre e esclarecido para que o seu recém-nascido participe deste estudo.

Caso você aceite, seu recém-nascido irá receber um ou outro medicamento, conforme o sorteio a ser realizado. Se recusar, o medicamento que será utilizado será aquele que já é usado na rotina do serviço. Esclarecemos que não haverá qualquer outra modificação nos cuidados ao seu recém-nascido. Assim, todos os tratamentos e exames que serão realizados são aqueles que já são feitos na assistência de rotina.

O benefício esperado ao final da pesquisa é reconhecer e tornar rotineiro o melhor esquema de tratamento da dor e estresse para os recém-nascidos que necessitem ser intubados. Como já foi dito, os riscos de complicações diretamente ligados à pesquisa são mínimos.

Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa ou ao Comitê de Ética em Pesquisas da UFMG, para esclarecimento de eventuais dúvidas ou ser informado dos resultados parciais da pesquisa que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Esses contatos estão descritos no final deste documento.

Será também garantida a retirada do seu consentimento a qualquer momento, se esse for o seu desejo, sem que isso acarrete qualquer prejuízo à continuidade e à qualidade da assistência ao seu recém-nascido na Instituição.

Assumimos o compromisso de que os dados obtidos e o material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa e que os resultados serão divulgados em eventos e artigos científicos. As informações serão analisadas em conjunto com as dos outros pacientes, com o compromisso de não ser divulgada a identificação de nenhum dos participantes.

Você não terá gasto algum e também não receberá qualquer compensação financeira para participar da pesquisa. O custo da assistência, exames e tratamento serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de, pouco provável, dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado),

o participante terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Confirmando ter sido suficientemente esclarecido(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo **“Midazolam e remifentanil versus propofol e remifentanil para intubação traqueal em recém-nascidos pré-termos portadores da síndrome do desconforto respiratório.”**

Discuti com o médico sobre a minha decisão de participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais os objetivos da pesquisa, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias do sigilo e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo no atendimento ao meu recém-nascido neste Serviço.

Assinei e recebi uma cópia deste Termo.

Data e local: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Grau de parentesco do responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura dos pesquisadores:

Dr<sup>a</sup>. Márcia Gomes Penido Machado  
Celular: 9304-7238; Consultório: 3223-4389

Dr. Yerkes Pereira e Silva  
Celular: 9993-3384

Dr. Eduardo Carlos Tavares  
Celular: 8843-3075; Consultório: 3282-5645

**COEP-UFMG**

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005 - Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. 31270-901, Telefax 31 3409-4592

**CEP-FHEMIG**

Alameda Álvaro Celso, 100. Santa Efigênia. Belo Horizonte, Telefone: 3239-9545.

## APÊNDICE B - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Etiqueta do RN

### 1- IDENTIFICAÇÃO E CONDIÇÕES DE NASCIMENTO

- 1- Nome:
- 2- Registro (prontuário):
- 3- Número do atendimento:
- 4- Data de nascimento:
- 5- Hora de nascimento:
- 6- Data de internação na UTIN:
- 7- Peso ao nascimento (gramas):
- 8- Comprimento ao nascimento (cm):
- 9- Sexo:
- 10-PC ao nascimento (cm):
- 11-IGC:               semanas
- 12-IGE:               semanas
- 13-Classificação do RN: \_\_\_\_\_
  - 1- Adequado para IG (AIG)
  - 2- Pequeno para IG (PIG)
  - 3- Grande para IG (GIG)
- 14-Tipo de parto: \_\_\_\_\_ 1- vaginal   2- cesariana   3- fórceps+1
- 15-Apgar           1º minuto: \_\_\_\_\_           5º minuto: \_\_\_\_\_
- 16-Tocotraumatismo:           1-sim \_\_\_\_\_           2-não
- 17-Reanimação em sala de parto até ventilação com pressão positiva (VPP):
  - 1-sim           2-não
- 18-Gemelar:           1-Sim           2-Não

### 2- HISTÓRIA MATERNA

- 1- Idade da mãe: \_\_\_\_\_ anos
- 2- Mãe realizou pré-natal:   1-Sim           2-Não
- 3- Mãe recebeu corticoide:           1-Sim           2-Não
- 4- Número de doses de corticoide:
- 5- Comorbidades maternas:           1-Sim           2-Não
- 6- Tipo de comorbidade:
- 7- Medicação usada pela mãe:
- 8- Bolsa rota:   1-Sim           Tempo:\_\_\_\_\_           2-Não
- 9- Causa da prematuridade:

### 3- DESCONFORTO RESPIRATÓRIO

- 1- Início da dificuldade respiratória: \_\_\_\_\_
- 2- CPAP nasal: 1- sim 2- não
- 3- Tempo de CPAP nasal até intubação: de \_\_\_\_\_ até \_\_\_\_\_
- 4- Boletim de Silverman Andersen (BSA) na indicação de intubação e surfactante: \_\_\_\_\_
- 5- Parâmetros do CPAP nasal na indicação de intubação: \_\_\_\_\_ FiO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_
- 6- Dose de surfactante: mg volume: mL:  
Tipo: \_\_\_\_\_
- 7- SDR - gravidade: 1- leve 2- moderada 3- grave

### 4- INTUBAÇÃO

- 1- Tempo de vida até a intubação:
- 2- Número de tentativas de intubação:
- 3- Número de *bolus* de drogas para intubação:
- 4- Qualidade da intubação na primeira tentativa: 1-excelente 2-boa 3-ruim
- 5- Qualidade da intubação na segunda tentativa: 1-excelente 2-boa 3-ruim
- 6- Qualidade da intubação na terceira tentativa: 1-excelente 2-boa 3-ruim
- 7- Qualidade da intubação:  
Laringoscopia ( \_\_\_\_\_ ) nota ( \_\_\_\_\_ )  
Cordas vocais ( \_\_\_\_\_ ) nota ( \_\_\_\_\_ )  
Tosse ( \_\_\_\_\_ ) nota ( \_\_\_\_\_ )  
Relaxamento mandíbula ( \_\_\_\_\_ ) nota ( \_\_\_\_\_ )  
Movimento dos membros ( \_\_\_\_\_ ) nota ( \_\_\_\_\_ )
- 8- Grau de analgesia antes da intubação (NIPS):
- 9- Grau de sedação antes da intubação (COMFORT):
- 10- Grau de analgesia após a intubação (NIPS):
- 11- Grau de sedação após a intubação (COMFORT):
- 12- Necessidade de *bolus* de propofol (1 mg/Kg) após a radiografia de tórax para avaliação da posição do tubo traqueal e antes da aplicação do surfactante:
- 13- Número de *bolus* de propofol necessário:

### 5- EVENTOS ADVERSOS

#### 5.1 Após o *bolus*

- 1- Eventos adversos após o *bolus*: 1-sim 2- não
- 2- Rigidez torácica (após o *bolus*): 1- sim 2- não
- 3- Hipotensão arterial (após o *bolus*): 1-sim (sistólica\_\_diastólica\_\_) 2-não
- 4- Bradicardia (após o *bolus*): 1-sim 2-não
- 5- Arritmia cardíaca (após o *bolus*): 1- sim 2-não
- 6- *Rash* cutâneo (após o *bolus*): 1- sim 2- não
- 7- Convulsão (após o *bolus*): 1-sim 2- não
- 8- Movimentos anormais (após o *bolus*): 1- sim 2- não

**6- Outras intercorrências durante o período de intubação:** 1-sim 2- não

---

**7-Necessidade de reparação volêmica após o *bolus* para intubação:**

1-sim 2- não

1-Volume total recebido: ml/Kg

2-Necessidade de aminos: 1-sim 2- não

Tipo	Tempo de uso (min)	Dose máxima ( $\mu\text{cg/Kg/min}$ )
Dobutamina		
Dopamina		
Adrenalina		
Noradrenalina		

### 8-TEMPOS

Tempos	00.00 h a 00.00 h	Total (min)
Do nascimento até a intubação	( )	
Da intubação até o surfactante	( )	
Do nascimento até o surfactante	( )	
Da radiografia de tórax ao surfactante	( )	

## PARÂMETROS

Tempo '	PA	FC	SatO <sub>2</sub>	FiO <sub>2</sub>	PMVA	NIPS	COMFORT
Basal							
30` após o <i>bolus</i>							
Pós-intubação							
5'							
10'							
15'							
20'							
30'							
40'							
50'							
60'							
70'							
80'							
90'							
100'							
110'							
120'							
130'							
140'							
150'							
160'							
170'							
180'							
190'							
200'							
210'							
220'							
230'							
240'							
250'							
260'							
270'							
280'							
290'							
300'							
310'							
320'							
330'							
340'							
350'							
360'							

Hora da intubação:

Hora do surfactante: