

**YERKES PEREIRA E SILVA**

**ESTUDO COMPARATIVO  
ENTRE A UTILIZAÇÃO DO REMIFENTANIL E  
DA MORFINA PARA SEDAÇÃO E ANALGESIA  
DURANTE A VENTILAÇÃO MECÂNICA EM  
RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS  
PORTADORES DA SÍNDROME DO  
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE  
2006**

**YERKES PEREIRA E SILVA**

**ESTUDO COMPARATIVO  
ENTRE A UTILIZAÇÃO DO REMIFENTANIL E  
DA MORFINA PARA SEDAÇÃO E ANALGESIA  
DURANTE A VENTILAÇÃO MECÂNICA EM  
RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS  
PORTADORES DA SÍNDROME DO  
DESCONFORTO RESPIRATÓRIO**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

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

Co-orientador: Prof. Dr. Renato Santiago Gómez.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE  
2006**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **Reitor**

Prof. Ronaldo Tadeu Pena

## **Vice-Reitor**

Prof<sup>a</sup>. Heloisa Maria Murgel Starling

## **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Jaime Arturo Ramirez

## **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**

Prof. João Lúcio dos Santos Jr.

## **Chefe do Departamento de Pediatria**

Prof<sup>a</sup>. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

## **Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Prof. Joel Alves Lamounier

## **Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

## **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

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

Prof. Francisco José Penna

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

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

Prof. Roberto Assis Ferreira

Miguir Terezinha Viacelli Donoso (Representante Discente – Titular)

A todos os envolvidos no cuidado com os recém-nascidos, para que tenhamos um olhar mais sensível quanto à qualidade de vida dessas crianças e para que possamos minimizar os danos causados pelos cuidados com a prematuridade.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Professora Ana Cristina Simões e Silva, exemplo e apoio desde os anos da graduação, contribuindo de forma decisiva em todos os períodos de minha formação. Além do seu brilhantismo científico, sua contínua dedicação à pesquisa e à Pediatria é sempre estímulo e exemplo para os que se iniciam.

Ao meu co-orientador, Professor Renato Santiago Gómez, pelos ensinamentos desde a residência em anesthesiologia, pelo espírito científico e, principalmente, pelo apoio na realização da pesquisa, com pronta disponibilidade e paciência em ajudar em todos os momentos.

À enfermeira Juliana de Oliveira Marcatto, sem cuja ajuda este trabalho não teria sido realizado. Agradeço pela amizade, carinho e, principalmente, pela dedicação e seriedade com as quais colaborou de modo fundamental na realização desta pesquisa.

À Dr<sup>a</sup>. Rosilu Ferreira Barbosa, coordenadora da Unidade Neonatal do Hospital Lifecenter, grande amiga que, com ética e seriedade, possibilitou e estimulou a realização desta pesquisa na Unidade Neonatal do Hospital Lifecenter, participando e contribuindo em todas as suas fases.

Ao estudante de Medicina Thadeu Alves Máximo, por sua grande ajuda na elaboração deste trabalho em todas as suas etapas, demonstrando seriedade, interesse e compromisso.

À Dr<sup>a</sup>. Márcia Gomes Penido, por tudo: pelo apoio na formação da equipe multidisciplinar de dor da Unidade Neonatal do Hospital Lifecenter; pela literatura disponibilizada; pelos conselhos sempre ouvidos com atenção; e por poder continuar contando com você nessa empreitada pela melhor qualidade de vida dos recém-nascidos.

Ao Professor Josefino Fagundes da Silva, grande amigo, exemplo de lição de vida e que me iniciou no estudo da dor.

À psicóloga Ângela Lucena, pela amizade e, sobretudo, pelo apoio e facilitação do entendimento junto aos pais na realização da pesquisa num momento de vida tão delicado e importante para eles.

A todos os colegas da equipe de neonatologia do Hospital Lifecenter, demais coordenadores, enfermeiros, técnicos em enfermagem, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos. Sem o apoio e o engajamento de vocês este trabalho não teria sido realizado.

Ao Professor Eduardo Carlos Tavares, pela presteza na realização da ultra-sonografia transfontanelar e pela disponibilidade em discutir o trabalho em suas diferentes etapas.

À colega neurologista pediátrica Dr<sup>a</sup>. Marcela Damázio, pela prontidão na avaliação neurológica dos recém-nascidos.

Ao Dr. Carlos Henrique Viana de Castro, coordenador da equipe de anestesiologia e diretor técnico do Hospital Lifecenter, pela amizade e cooperação na realização do estudo,

facilitando com que o mesmo pudesse ser realizado no Hospital Lifecenter. Também pelo apoio, confiança, estímulo e pelas sugestões ao longo da realização da pesquisa.

Aos colegas da equipe de anestesiologia do Hospital Lifecenter, pelo amparo, pela disponibilidade em substituir-me nas várias vezes em que tive de me ausentar do bloco para a realização deste trabalho.

Aos pacientes e seus pais que, apesar do enfrentamento numa fase penosa de suas vidas, colaboraram de maneira única para que novos conhecimentos científicos pudessem ser gerados.

À Dr<sup>a</sup>. Ana Lúcia Teles Rabello, Dr<sup>a</sup>. Luciana Gouveia Viana e Dr<sup>a</sup>. Ana Maria Arruda Lana, responsáveis pela minha iniciação científica nos tempos da graduação, cujos ensinamentos foram fundamentais para a minha formação.

Aos meus irmãos e minha mãe, fonte de apoio incondicional e amor eterno, pela ajuda para vencer mais esta etapa. Agradeço a Deus pela chance de ter sempre um dia a mais para partilhar com eles.

Aos meus amigos, que sempre ao meu lado acompanharam e apoiaram o desenvolver deste trabalho, especialmente: Ana Ka, Carlos, Cris, Cruvi, Debbie, Digo, Fabiano, Giu, Guto, Karen, Lu, Lulu, Magda, Raul e Roger.

Ao grande amigo Bruno, pelo apoio constante no dia-a-dia, pela pronta disponibilidade em substituir-me no bloco cirúrgico sempre que precisei, pelas conversas, sugestões e amizade incondicional.

Enfim, a todos que não foram aqui citados, mas que contribuíram para o meu projeto de vida, meus sinceros agradecimentos.

**“As idéias estão no chão, você tropeça e acha a solução”.**

A melhor forma – Titãs

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BP	<i>Blood pressure</i> (pressão arterial)
bpm	batimento por minuto
COEP	Comissão de Ética e Pesquisa
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> (pressão positiva contínua em via aérea)
CRIES	Escore para Avaliação de Dor Pós-operatória do Recém-nascido
FC	Frequência cardíaca
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de oxigênio
HR	<i>Heart rate</i> (frequência cardíaca)
NFCS	<i>Neonatal Facial Code System</i> (Sistema de codificação facial neonatal)
NEOPAIN	<i>Neurologic Outcome and Preemptive Analgesia in Neonates</i>
NICU	<i>Neonatal Intensive Care Unit</i> (Unidade de terapia intensiva neonatal)
NIPS	<i>Neonatal Infant Pain Scale</i> (Escala de Dor do Neonato e Lactente)
NOPAIN	<i>Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia</i>
PA	Pressão arterial
PIPP	<i>Premature Infant Pain Profile</i> (Perfil de dor do prematuro)
RDS	<i>Respiratory distress syndrome</i> (síndrome do desconforto respiratório)
T <sub>1/2</sub> Ke0	Meia-vida de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USTF	Ultra-som transfontanelar

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
Referências.....	22
2 REVISÃO.....	24
2.1 <b>Avaliação da dor em neonatologia</b> (artigo enviado para publicação na Revista Brasileira de Anestesiologia).....	24
Referências.....	33
2.2 <b>Sedação e analgesia em neonatologia</b> (artigo enviado para publicação na Revista Brasileira de Anestesiologia).....	40
Referências.....	59
3 OBJETIVOS.....	65
3.1 Objetivo principal.....	65
3.2 Objetivos específicos.....	65
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	66
4.1 Pacientes.....	66
4.1.1 Faixa etária.....	66
4.1.2 Procedência dos pacientes.....	66
4.1.3 Critérios de inclusão.....	67
4.1.4 Critérios de exclusão.....	67
4.2 Métodos.....	68
4.2.1 Desenho do estudo.....	68
4.2.1.1 Randomização.....	68
4.2.2 Monitoração.....	70
4.2.3 Variáveis para análise.....	71
4.2.4 Aspectos éticos.....	72
4.2.5 Análise estatística.....	73

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	75
5.1 <i>Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates</i> (artigo aceito para publicação no <i>Arch Dis Child</i> ).....	76
Referências.....	83
5.2 <i>Remifentanil as a new option for sedation and analgesia in preterm neonates with respiratory distress syndrome</i> (artigo enviado para publicação no <i>Pediatric Anesthesia</i> ).....	86
Referências.....	113
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	117
Referências.....	132
7 ANEXOS .....	135
7.1. Escalas e escores para avaliação da dor e da intubação.....	135
7.2. Termo de Consentimento Pós-informação.....	138
7.3 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG/COEP.....	141
7.4. Artigo publicado: <i>Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. Case report. Pediatric Anesthesia</i> , 2005; 15:993-996.....	145
7.5. Registro do trabalho no <i>Clinical Trials.gov</i> .....	146
7.6. Comprovantes de aceite e/ou submissão dos artigos relacionados a esta tese....	147

## 1 INTRODUÇÃO

A sobrevivência de recém-nascidos prematuros é fruto dos importantes avanços da Neonatologia. Há 20 anos, apenas cerca de 20% dos recém-nascidos prematuros com aproximadamente 600g sobreviviam. Hoje, 40% deles com pouco mais de 500g sobrevivem (PASTORE; BERGAMO, 2004). Atualmente, o maior objetivo, no entanto, não é apenas fazer com que essas crianças sobrevivam, mas também fazer com que elas permaneçam sem maiores seqüelas. As conquistas no campo da neonatologia são notáveis, porém, não se podem desprezar os danos inerentes à prematuridade.

É esperado que cerca de 20% dos recém-nascidos com 26 semanas de idade gestacional apresentem algum problema até os cinco anos de vida. A prematuridade responsabiliza-se por aproximadamente 80% da mortalidade perinatal e 50% dos problemas neurológicos registrados e continua sendo um desafio para os responsáveis pela prática da Perinatologia. (VINTZILEOS, 1996). A Organização Mundial de Saúde estima que 10% da mortalidade em crianças com menos de cinco anos de vida se devam ao parto prematuro (BRYCE *et al.*, 2005).

Trata-se, assim, de uma questão não apenas médica, mas também humana e social, pelas suas repercussões imediatas e a longo prazo. Buscar meios para diminuir os riscos de problemas decorrentes da prematuridade é especialmente importante, uma vez que o número de crianças nascidas prematuras está em constante crescimento.

Apesar de inúmeras pesquisas e da abordagem agressiva, a incidência do parto prematuro não tem diminuído na América do Norte nos últimos 25 anos e, pelo contrário, tanto nos Estados Unidos quanto no Canadá observa-se aumento fixo nessa incidência desde 1980. Na verdade, com exceção da França e da Finlândia, nenhum país tem relatado

diminuição no número de partos prematuros (ROBINSON; REGAN; NORWITZ, 2001). Esse dado foi relacionado a uma combinação de fatores, incluindo-se o aumento do uso de ultra-som para datar a idade gestacional, do número de partos por cesariana, as mudanças socioeconômicas, além de fatores comportamentais (ROBINSON; REGAN; NORWITZ, 2001).

É difícil determinar a incidência do parto pré-termo, pois este sofre influência de vários marcadores: população estudada, qualidade da assistência pré-natal, características da instituição onde se realiza a pesquisa e até mesmo da conceituação adotada para o parto pré-termo (CORRÊA; CORRÊA JÚNIOR, 2004). A conceituação mais aceita é a cronológica: idade gestacional em semanas. Por esse critério, o parto pré-termo é o que acontece a partir da viabilidade fetal, 20 semanas, e até antes de atingir a maturidade cronológica, ou seja, menos de 37 semanas. Ele pode ser espontâneo ou iatrogênico (PICKETT; ABRAMS; SELVIN, 2000; ROBINSON; REGAN; NORWITZ, 2001). Não existe dado recente validado em todo o mundo, mas as estimativas da taxa de parto pré-termo vão de 5% nos países desenvolvidos a 25% nos países em desenvolvimento (STEER, 2005). O mais significativo fator etiológico mundial é a infecção, principalmente devida à malária e ao vírus da imunodeficiência humana. Nos países desenvolvidos, o parto iatrogênico é responsável por quase metade de todos os nascimentos prematuros entre 28 e 35 semanas, sendo a hipertensão e a pré-eclampsia as doenças mais comuns (STEER, 2005).

A Medicina Neonatal avança progressivamente. Assim, a combinação de esteróides no pré-natal e uso pós-natal de surfactante tem reduzido significativamente a mortalidade e a morbidade (hemorragia periintra-ventricular) dos recém-nascidos prematuros. Os ventiladores artificiais têm-se tornado cada vez mais sofisticados. Além disso, a terapia profilática intraparto para a prevenção da infecção neonatal pelo

estreptococo do grupo B já ganhou ampla aceitação, assim como o uso do óxido nítrico no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (RENNIE; BOKHARI, 1999).

Todos os envolvidos nos cuidados com o recém-nascido prematuro preocupam-se com os resultados a longo prazo. Essa preocupação é mais particularmente intensa na população de prematuros com peso ao nascimento inferior a 1.000g e que apresentam, de maneira geral, pior prognóstico. Na maior parte das vezes, a evolução em curto prazo e após dois anos de vida pode ser predita pela presença ou não das seguintes doenças neonatais: displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial, hemorragia periintraventricular, síndrome do desconforto respiratório e enterocolite necrosante. De maneira geral, quanto mais diagnósticos um paciente apresenta e mais graves são eles, mais provável será a ocorrência de um evento adverso nos próximos 24 meses. Apesar da sobrevivência de recém-nascidos de muito baixo peso estar aumentada, os resultados a curto (18 a 24 meses) e longo prazo (performance escolar) não estão melhorando (JOBÉ, 2001).

Mudanças rápidas caracterizaram a neonatologia desde que o termo foi usado pela primeira vez por Alexander Schaffer em 1960. Essa área do conhecimento evoluiu de uma era em que o óbito de recém-nascidos prematuros era considerado um evento esperado para uma fase posterior, na qual o prematuro passou a ser encarado como paciente viável e que, para seu adequado tratamento, recomendava-se, em geral, “delicadeza e manipulação mínima”.

Esses cuidados evoluíram nos últimos anos, resultando na preocupação com a dor associada aos múltiplos procedimentos, invasivos ou não, a que esses pacientes são submetidos. Porém, houve uma época na qual a maioria das crianças e dos recém-nascidos era submetida a procedimentos cirúrgicos sem qualquer tipo de analgesia/anestesia (McCLAIN; KAIN, 2005; McGRATH, 1987; PORTER *et al.*, 1997). Hoje em dia, as

discussões sobre os perigos do uso de drogas sedativas e analgésicas em pacientes que se encontram no processo de maturação do sistema nervoso consideram os riscos de aceleração na apoptose neuronal nessa fase sinaptogênica (ANAND; SORIANO, 2004; JEVTOVIC-TODOROVIC *et al.*, 2003; SORIANO; ANAND, 2005).

Porém, durante muitos anos pôde-se notar o subtratamento da dor infantil, sobretudo no que se refere aos recém-nascidos. Esse subtratamento foi fruto de suposições incorretas, como: recém-nascidos não são capazes de sentir dor e a sua capacidade para discriminá-la é aprendida, não havendo tempo suficiente para o aprendizado; não se lembram da experiência dolorosa; não verbalizam a queixa e por isso não sentem dor; as crianças, independentemente da faixa etária, metabolizam opióides de forma diferente e apresentam risco mais alto de depressão respiratória; e, finalmente, as crianças desenvolvem rapidamente adição aos opióides (LECUSSAN; BARBOSA, 2006). Felizmente, os novos conhecimentos acabaram com essas suposições e, desse modo, esses mitos foram progressivamente desfeitos. Nesse contexto, existe a necessidade de haver cada vez mais conhecimentos sobre o desenvolvimento do processo doloroso e de suas conseqüências sobre a vida futura da criança.

Como se sabe, o feto, ao término da gestação, já apresenta todo o aparato necessário para perceber a dor (ANAND; CARR, 1989; KABRA; UDANI, 1999). Os recém-nascidos pré-termo, quando submetidos à dor, demonstram reações hormonais e fisiológicas similares ou exacerbadas, quando em comparação às crianças mais velhas e aos adultos (ANAND; HICKEY, 1987; ANAND, 1998). Alguns estudos sugerem que as experiências precoces de dor em recém-nascidos podem levar ao exagero nas respostas afetivas e comportamentais nos eventos dolorosos subseqüentes. Existem evidências de que a persistência ou a repetição da dor no período neonatal leva à reorganização do sistema nervoso central em desenvolvimento e à presença de seqüelas aparentes na

infância, adolescência e vida adulta (ANDREWS; FITZGERALD, 1994; GRUNAU; HOLSTI; PETERS, 2006).

Entre outros objetivos, o presente estudo pretende mostrar a necessidade de tratar a dor e o estresse do recém-nascido. A memória para eventos dolorosos é um fator que pode influenciar respostas tardias à dor e ao estresse. O manejo inadequado do estresse da criança durante um procedimento invasivo produz um ciclo vicioso capaz de potencializar as respostas comportamentais negativas aos eventos estressantes subseqüentes (GRUNAU, 2002).

Muitas das experiências dolorosas que os recém-nascidos sofrem podem ser prevenidas ou aliviadas. Um tratamento adequado deve considerar todos os aspectos relacionados com a situação e deve atuar sobre os fatores de estresse de forma multidimensional, efetiva e precisa (ANAND, 2001). Além disso, o tratamento da dor em recém-nascidos deve ser considerado um direito da criança e é inquestionável do ponto de vista ético, consistindo, então, numa questão humanitária e de resgate da dignidade humana (GUINSBURG, 1999). Mais ainda, vários trabalhos comprovaram a melhora de resultados e prognósticos quando uma adequada abordagem da dor foi realizada nesse grupo de pacientes (GOLDMAN; KOREN, 2002; PERLMAN, 2001; POKELA, 1994).

É de extrema importância ressaltar que a realização desta pesquisa somente foi possível graças a uma somatória de fatores que devem ser reconhecidos. Em 2002, com o apoio da coordenação da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Lifecenter, um processo de estruturação de “uma atenção voltada à dor” foi iniciado nesse setor, culminando na revisão de protocolos médicos e de enfermagem, implantação de escalas de avaliação da dor e treinamento de toda a equipe no seu uso, incluindo os técnicos de enfermagem. Assim, reuniões foram organizadas com o objetivo de despertar o interesse, informar e dividir responsabilidades quanto à formação de uma equipe multidisciplinar

para a abordagem da dor, incluindo-se os serviços de Psicologia, Fisioterapia, Fonoaudiologia, Neurologia Pediátrica, Farmácia, Ortopedia Pediátrica, Enfermagem e os médicos intensivistas.

Se por um lado deve-se aliviar o estresse e a dor desses recém-nascidos, por outro o excesso de drogas também é prejudicial, não só por sedação residual com mais permanência na ventilação mecânica, como pelos riscos potenciais lesivos dessas drogas no sistema nervoso (SORIANO; ANAND, 2005). Assim, optou-se pelo desenho deste trabalho na tentativa de comparar o remifentanil, que é uma droga nova para essa finalidade em recém-nascidos prematuros (SILVA *et al.*, 2005), com a droga mais amplamente utilizada em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais de todo o mundo para a sedação e analgesia de recém-nascidos prematuros, a morfina (ARANDA *et al.*, 2005). A premissa básica para este estudo foi a de que, como o remifentanil não apresenta efeito residual e também é um potente analgésico e sedativo, sua utilização possa ser uma alternativa mais adequada do que a morfina para essa finalidade.

Os cuidados clínicos e a assistência que esses pacientes receberam durante esse período foram evidentemente imprescindíveis para este trabalho. Neste sentido, destacam-se as participações das coordenadoras da Unidade Neonatal do Hospital Lifecenter: Rosilu Ferreira Barbosa, Márcia Gomes Penido, Ana Maria Meyge, Sônia Calumby Matoso, assim como de todos os demais colegas da Neonatologia que, com sua experiência clínica, persistência e espírito científico, têm atuado de forma decisiva para a melhoria das condições de vida dessas crianças e de suas famílias. Também foram fundamentais as participações do setor de Farmácia do Hospital Lifecenter, bem como da equipe de Enfermagem coordenada pela enfermeira Claudirene, destacando-se, sobretudo, a enfermeira Juliana de Oliveira Marcatto que, com todo seu entusiasmo, dedicação, solidariedade, disponibilidade e competência viabilizou a realização deste trabalho.

Finalmente, é importante ressaltar que 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 científicos a serem submetidos ou já submetidos a revistas médicas. Essas recomendações têm como principal objetivo aumentar a divulgação e o alcance dos estudos científicos realizados no âmbito da Faculdade de Medicina da UFMG. Sendo assim, a estruturação do trabalho foi elaborada da seguinte maneira:

1. Introdução, que acaba de ser apresentada
2. Breve revisão sobre o tema, apresentada sob a forma de dois artigos de revisão já submetidos para publicação à Revista Brasileira de Anestesiologia:

**Avaliação da dor em neonatologia – Artigo de revisão;**

**Sedação e Analgesia em Neonatologia - Artigo de Revisão.**

3. Seção de objetivos.
4. Seção de metodologia.
5. Seção de resultados e discussão, apresentada sob a forma de dois artigos:

*Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates* Artigo aceito para publicação no periódico *Archives of Disease in Childhood*.

*Remifentanil as a new option for sedation and analgesia in preterm neonates with respiratory distress syndrome.* Artigo submetido, para publicação, ao periódico *Pediatric Anesthesia*.

6. Seção de comentários finais.
7. Anexos
  - 7.1. Escalas e escores para avaliação da dor e da intubação.
  - 7.2. Termo de Consentimento Pós-informação.
  - 7.3 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG/COEP.

7.4. Artigo publicado: *Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. Case report. Pediatric Anesthesia*, 2005; 15:993-996.

7.5. Registro do trabalho no *Clinical Trials.gov*

7.6. Comprovantes de aceite e/ou submissão dos artigos relacionados a esta tese.

As referências bibliográficas estão dispostas após cada artigo ou seção. As referências dos artigos seguem as normas de cada periódico específico para o qual o trabalho foi submetido. As referências listadas ao término das seções estão dispostas em ordem alfabética e seguem as normas da ABNT.

## REFERÊNCIAS

ANAND, J.K.S. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. **Biol Neonate**, Bristol, v.73:p.1-9, 1998.

ANAND, K.J.S.; CARR, D.B. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborns and children. **Pediatr Clin Nort Am**, Washington, v.36:p.795-882, 1989.

ANAND, K.J.S.; HICKEY, P.R. Pain and its effects in the human neonate and fetus. **N Engl J Med**, Boston, v.317,n.21:p.1321-9, 1987.

ANAND, K.J.S.; SORIANO, S.G. Anesthetic agents and the immature brain: are these toxic or therapeutic. **Anesthesiology**, Iowa, v.101:p.527-30, 2004.

ANAND, K.J.S. International evidence-based group for neonatal pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. **Arch Pediatr Adolesc Med**, Chicago, v.155,n.2:p.173-180, 2001.

ANDREWS, K.; FITZGERALD, M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and its effects of contra-lateral stimulation. **Pain**, Amsterdam, v.56:p.95-101, 1994.

ARANDA, J.V. *et al.* Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. **Clin Ther**, Roma, v.27:p.877-99, 2005.

BRYCE, J. *et al.* WHO estimates of causes of death in children. **Lancet**, New York, v.365:p.1147-52, 2005.

CORRÊA, M.D.; CORRÊA JR, M.D.. Parto pretermo. *In.* CORRÊA, M.D. *et al.* **Noções Práticas de Obstetrícia**. Belo Horizonte: Coopmed, 2004. Cap.21, p.305-328.

GOLDMAN, R.D.; KOREN, G. Biologic markers of pain in the vulnerable infant. *In:* STEVENS, B.; GRUNAU, R.E. Pain in vulnerable infants. **Clinics in perinatology**; W.B. Saunders Company. Philadelphia, 2002; 29,n.3:p.415-25.

GRUNAU, R.E. Early pain in preterm infants: a model of long-term effects. *In:* STEVENS, B.; GRUNAU, R.E. Pain in vulnerable infants. **Clinics in perinatology**, Philadelphia, v.29,n.3:p.373-94, 2002.

GRUNAU, R.E.; HOLSTI, L.; PETERS, J.W. Long-term consequences of pain in human neonates. **Semin Fetal Neonatal Med**, London, v.11,n.4:p.268-75, 2006.

GUINSBURG, R. Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. **J Ped**, Rio de Janeiro, v.75,n.3:p.149-60, 1999.

JEVTOVIC-TODOROVIC, V. *et al.* Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. **J Neurosci**, Amsterdam, v.23,n.3:p.876-82, 2003.

JOBE, A.H. Predictors of outcomes in preterm infants: which ones and when? **J Pediatr**, Nashville, v.138,n.2:p.153-56, 2001.

KABRA, N.S.; UDANI, R.H. Pain in neonate. **Indian J Pediatr**, Nova Delhi, v.66:p.121-130, 1999.

LECUSSAN, P.; BARBOSA, S.M.M. Importância do tratamento da dor infantil e causas do seu subtratamento. *In*: SILVA, Y.P.; SILVA, J.F. Eds. **Dor em Pediatria**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro; 2006; 4:17-20.

McCLAIN, B.C.; KAIN, Z.N. Procedural pain in neonates: the new millennium. **Pediatrics**, Evanstons, v.115,n.4:p.1073-75, 2005.

McGRATH, P.A. An assessment of children's pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. **Pain**, Amsterdam, v.31:p.147-76, 1987.

PASTORE, K.; BERGAMO, G. A vitória de chegar ao berço. **Revista Veja**, São Paulo, v.1881:p.88-92, 24 de Novembro, 2004.

PERLMAN, J.M. Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care. Potential medical and neonatal environmental risk factors. **Pediatrics**, Evanstons, v.108,n.6:p.1339-48, 2001.

PICKETT, K.E.; ABRAMS, B.; SELVIN, S. Defining preterm delivery – the epidemiology of clinical presentation. **Paediatric Perinatal Epidemiol**, Nova Scotia, v.14:p.305-308, 2000.

POKELA, M.L. Pain relief can reduce hypoxemia in distressed neonates during routine procedures. **Pediatrics**, Evanstons, v.93,n.3:p.379-83, 2004.

PORTER, F.L. *et al.* Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. **Pediatrics**, Evanstons, v.100,n.4:p.626-32, 1997.

RENNIE, J.M.; BOKHARI, S.A. Recents advances in neonatology. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, London, v.81:p.1-4, 1999.

ROBINSON, J.N.; REGAN, J.A.; NORWITZ, E.R. The epidemiology of preterm labor. **Seminars in Perinatology**, London, v.25,n.4:p.204-214, 2001.

SILVA, Y.P. *et al.* Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. **Paediatric Anesthesia**, London, v.15:p.993-96, 2005.

SORIANO, S.G.; ANAND, K.J.S. Anesthetics and brain toxicity. **Current Opinion in Anesthesiology**, Philadelphia, v.18:p.293-97, 2005.

STEER, P. The epidemiology of preterm labour. **BJOG**, Commonw, v.112S:p.1-3, 2005.

VINTZILEOS, A.M. Antepartum surveillance in preterm rupture of membranes. **J Perinat Med**, Berlin, v.24,n.4:p.318-26, 1996.

## 2 REVISÃO

### 2.1 AVALIAÇÃO DA DOR EM NEONATOLOGIA

Yerkes Pereira e Silva<sup>1</sup>

Renato Santiago Gomez, TSA<sup>2</sup>

Thadeu Alves Máximo<sup>3</sup>

Ana Cristina Simões e Silva<sup>4</sup>

1. Anestesiologista e Pediatra do Hospital Lifecenter. Belo Horizonte-MG.
2. Professor-Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.
3. Aluno de Graduação da Faculdade de Medicina da UFMG.
4. Professora-Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

Estudo realizado no Hospital Lifecenter em Belo Horizonte-MG e Faculdade de Medicina da UFMG.

Endereço para correspondência:

Yerkes Pereira e Silva

Rua Montevideu, 402 - apto. 402, Sion, Belo Horizonte-MG, Brasil, 30315-560.

E-mail: [yerkesps@uol.com.br](mailto:yerkesps@uol.com.br), [yerkes@lifec.com.br](mailto:yerkes@lifec.com.br)

**Resumo**

**Justificativa e objetivos:** o estudo da dor avançou muito nas últimas décadas, tornando a avaliação e a intervenção uma preocupação crescente entre os profissionais de saúde. O objetivo da avaliação da dor deve ser o de proporcionar dados acurados para determinar quais ações devem ser feitas para aliviá-la ou aboli-la e, ao mesmo tempo, avaliar a eficácia dessas ações. A finalidade desta revisão foi discutir os métodos utilizados na avaliação da dor em Neonatologia, uma vez que estratégias de tratamento utilizadas sem uma avaliação sistemática da dor não são eficazes ou adequadas. **Conteúdo:** não existe técnica largamente aceita, facilmente exequível e uniforme para a avaliação da dor em crianças, especialmente em recém-nascidos e lactentes, que possa ser utilizada em todas as situações. Antes de se confiar na exatidão dos dados de avaliação, é necessário que os profissionais de saúde sintam-se seguros com os instrumentos usados na colheita de dados. Vários indicadores podem ser usados na avaliação, quantificação e qualificação do estímulo doloroso e, quando são analisados em conjunto, permitem a discriminação entre a dor e estímulos não dolorosos. Ainda que seja desejável padronização objetiva para a medição da intensidade da dor, tal medida ainda não existe. A medição nessa faixa etária é feita por meio de medições fisiológicas (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, etc.) e comportamentais (expressão facial, postura e vocalização ou verbalização) utilizando-se escalas de avaliação, cada uma com suas vantagens e limitações. **Conclusões:** a atual atenção para melhores métodos de medição e avaliação da dor serviu para aumentar a sensibilidade dos profissionais de saúde em relação à natureza das experiências dolorosas. A dor deve ser valorizada como o quinto sinal vital e avaliada de maneira sistematizada também nos recém-nascidos.

Unitermos: AVALIAÇÃO: Dor; DOR: neonatologia; TÉCNICAS DE MEDIÇÃO: Dor

## **Introdução**

O estudo da dor avançou muito nas últimas duas décadas, tornando a avaliação e a intervenção uma preocupação crescente entre os profissionais de saúde. Anand e Craig consideram a percepção da dor uma qualidade inerente à vida e que aparece precocemente como sinalizador de lesões tissulares<sup>1</sup>. Esses sinais incluem respostas comportamentais e fisiológicas que funcionam como indicadores válidos de dor passíveis de serem inferidos por um observador.

O objetivo da avaliação da dor deve ser o de proporcionar dados acurados para determinar quais ações devem ser feitas para aliviá-la ou abolí-la e, ao mesmo tempo, avaliar a eficácia dessas ações<sup>2</sup>. O ideal é que a avaliação e o tratamento da dor sejam interdependentes, pois um é praticamente inútil sem o outro. Estratégias de tratamento da dor utilizadas sem uma avaliação sistemática da mesma não são eficazes ou adequadas. Por outro lado, uma excelente avaliação sem o acompanhamento de tratamento rigoroso não trará benefícios ao paciente. Assim, no processo clínico de tomada de decisões, em que o objetivo é o alívio da dor, o primeiro passo é uma ampla e adequada avaliação da experiência dolorosa.

Deve-se levar em consideração toda a constelação de aspectos que podem afetar a resposta das crianças à dor, como: ansiedade, uso de analgésicos, significado da dor para a criança, normas culturais, observação de outras crianças com dor no mesmo local, duração da dor, dores anteriores já sentidas, nível de cansaço, grau de ansiedade dos pais, comportamentos aprendidos, presença de profissionais de saúde, explicações anteriores sobre a dor, utilização de estratégias psicológicas para diminuir a dor, nível de desenvolvimento cognitivo, seu limiar de dor, gravidade da doença ou lesão física e o comportamento familiar aprendido<sup>3</sup>.

É importante ressaltar que, até o momento, não existe uma técnica largamente aceita, facilmente administrada e uniforme para a avaliação da dor em crianças, especialmente em recém-nascidos e lactentes, que sirva em todas as situações<sup>1</sup>. Antes de confiar na exatidão dos dados de avaliação, é necessário que os profissionais de saúde sintam-se seguros com os instrumentos usados na coleta de dados. Um instrumento é válido caso ele meça, na realidade, a dor, ao invés de outra coisa como, por exemplo, a raiva; e é confiável caso suas medições sejam compatíveis e condizentes com a situação<sup>2</sup>.

Uma das características mais problemáticas da intensidade da dor é que, em sua maior parte, ela é mais um “estado” que um “traço”, uma vez que a própria intensidade não permanece estável durante tempo suficientemente longo para permitir a avaliação da estabilidade do instrumento usado em sua medição<sup>4</sup>. Além disso, na prática clínica, a utilidade clínica é necessária para qualquer instrumento de mensuração, que deve contar com alto grau de aceitabilidade e conveniência para aqueles que a utilizam. Medições clínicas úteis dão aos usuários informações necessárias para planejar, implementar e avaliar serviços.

Vários indicadores podem ser usados na avaliação, quantificação e qualificação do estímulo doloroso e quando são analisados em conjunto permitem a discriminação entre a dor e estímulos não dolorosos<sup>5</sup>. Ainda que seja desejável padronização objetiva para a medição da intensidade da dor, tal medida ainda não existe.

### **Medições fisiológicas**

A dor ativa mecanismos compensatórios do sistema nervoso autônomo produzindo respostas que incluem alterações da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação de oxigênio, vasoconstricção periférica, sudorese, dilatação de pupilas e aumento da liberação de catecolaminas e hormônios adrenocorticosteróides. Porém, a variação desses parâmetros pode não estar relacionada especificamente a um estímulo doloroso, mas a eventos diversos, como fome, choro, algum tipo de desconforto, ansiedade ou alterações causadas pela doença de base (choque, doenças pulmonares, etc.). Devido aos mecanismos de acomodação e adaptação que ocorrem com as respostas fisiológicas, essas variações têm sido mais úteis no exame de experiências dolorosas associadas apenas a procedimentos de curta duração<sup>6,7</sup>.

### **Medições comportamentais**

Outro método para avaliar e medir a dor em crianças baseia-se na observação de seus comportamentos (expressão facial, postura, vocalização ou verbalização)<sup>2</sup>. Várias escalas foram desenvolvidas para medir os comportamentos na dor ou no desconforto em crianças. O desconforto refere-se às respostas emocionais negativas desencadeadas pelas experiências sensoriais da dor<sup>8</sup>. Dessa forma, um desafio para o uso dos métodos comportamentais é diferenciar o desconforto e a agitação de outras causas que não sejam dor.

Como acontece com as medições subjetivas da dor, a estabilidade dos instrumentos de observação medidores da dor ou do desconforto comportamental tende a ser baixa,

devido à sua natureza variável e aos estados emocionais correlatos. A maioria dos instrumentos de observação destinados às crianças produz uma contagem total, que é a soma do número de valores em intensidade de todos os itens da escala. A confiabilidade do avaliador também é importante nas escalas de observação, já que dois observadores podem “ver” e interpretar de maneira diferente o comportamento. A confiabilidade entre os avaliadores aumenta quando os comportamentos são contados em um tipo de lista de verificação (presentes ou ausentes) e quando se usa reduzido número de comportamentos bem definidos<sup>2</sup>.

Um problema com o uso de métodos comportamentais é que os profissionais de saúde tendem a subestimar a dor infantil se comparados com os auto-relatos. Os pais também tendem a subestimar a dor de seus filhos, porém os valores indicados por eles são mais próximos dos encontrados nos auto-relatos das crianças, comparando-se aos indicados nas avaliações feitas pela enfermagem<sup>9</sup>.

Os recém-nascidos são crianças que estão na fase pré-verbal e que não podem descrever a dor em palavras. A avaliação é necessariamente indireta. Sendo assim, nesses pacientes ela deve ser inferida a partir das alterações de parâmetros comportamentais e fisiológicos<sup>10</sup>. Conforme mencionado, os indicadores comportamentais de dor incluem choro, mímica facial e atividade motora. O choro é considerado uma forma primária de comunicação dos neonatos e sua presença diante do estresse mobiliza o adulto, seja ele a mãe do recém-nascido ou o profissional de saúde envolvido no seu cuidado. Porém, é pouco específico e cerca de 50% dos recém-nascidos não choram devido a um procedimento doloroso<sup>10</sup>. Além disso, ele pode ser desencadeado por outros estímulos não dolorosos, como fome ou desconforto. Alguns achados parecem indicar que existe um choro específico para dor, porém, a validade da existência desse “choro da dor” tem sido

questionada<sup>11</sup>. O choro, como medida de dor, parece ser instrumento útil, principalmente quando está associado a outras medidas de avaliação de dor<sup>5</sup>.

A mímica facial é um sinal sensível, específico e útil para recém-nascidos a termo e pré-termo, além de ser método não invasivo<sup>5</sup>. Ocorrem movimentos faciais significativamente mais expressivos quando os lactentes são submetidos a uma espetada no calcanhar do que quando são submetidos à fricção do mesmo. Em relação à punção do calcanhar, observou-se que as reações de contração das sobrancelhas, aperto dos olhos, aprofundamento da prega nasolabial e abertura dos lábios estiveram presentes em 99% das vezes e que a reação de língua esticada e tremor no queixo ocorreram em 70% dos lactentes logo após o estímulo<sup>12</sup>.

A análise do padrão motor tem-se mostrado menos específica que a expressão facial em prematuros e recém-nascidos a termo. Isto ocorre porque, sobretudo nos prematuros, as respostas motoras podem ser menos evidentes devido à postura hipotônica ou doenças sistêmicas associadas<sup>10</sup>.

O estado comportamental do paciente nos momentos que antecedem o estímulo doloroso afeta a intensidade da resposta. Recém-nascidos em sono profundo demonstram menos dor quando são analisadas as alterações de mímica facial em relação àquelas que estão em estado de alerta<sup>12</sup>. O meio ambiente também interfere na intensidade da resposta ao estímulo doloroso. Por este motivo, o ambiente deve ser tranqüilo, sem muitos ruídos, com baixa luminosidade, promovendo o máximo de conforto possível.

## **Escalas de avaliação**

As escalas mais usadas nessa faixa etária considerando-se essas particularidades descritas são: o Sistema de Codificação da Atividade Facial Neonatal – *Neonatal Facial Code System* (NFCS, Tabela 1)<sup>12</sup> e a Escala de Dor do Neonato e Lactente – *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS, Tabela 2)<sup>6</sup>. Outras têm aplicado as ferramentas de medida incluindo parâmetros comportamentais para avaliar a dor em situações específicas, como no pós-operatório, como é o caso do Escore para a Avaliação da Dor Pós-Operatória do Recém-Nascido (CRIES, Tabela 3)<sup>13</sup>. A escala COMFORT (Tabela 4) tem sido empregada em recém-nascidos submetidos à ventilação mecânica para avaliar o grau de sedação<sup>14</sup>. O Perfil de Dor do Prematuro – *Prematuro Infant Pain Profile* (PIPP, Tabela 5)<sup>15</sup> é a mais indicada para prematuros, por levar em consideração as alterações próprias desse grupo de pacientes (prematuidade), tendo sido também validada sua aplicabilidade em situações de pós-operatório. Essas escalas, de maneira geral, estão sendo avaliadas quanto à sua utilidade clínica, principalmente considerando-se seu uso em recém-nascidos prematuros e criticamente enfermos<sup>16</sup>.

## **Considerações finais**

A atual atenção para melhores métodos de medição e avaliação serviu para aumentar a sensibilidade dos profissionais de saúde em relação à natureza das experiências dolorosas. Métodos de quantificação que incorporem a influência de fatores contextuais na percepção e na resposta à dor são promissores<sup>10,17</sup>. Além disso, novas pesquisas sobre os

mecanismos e o processamento da dor em crianças podem levar ao desenvolvimento de novos métodos de medição da dor nas crianças na fase pré-verbal.

Apesar dos inúmeros subsídios teóricos e das indicações bem estabelecidas de avaliação da dor no período neonatal, a prática revela iniciativas ainda muito tímidas de ações direcionadas para a avaliação e o controle da dor nesta faixa etária<sup>18</sup>. Alguns autores<sup>19</sup>, ao avaliarem 17 Unidades de Terapia Intensiva Neonatal, constataram que todos os profissionais de saúde entrevistados acreditavam que o recém-nascido sente dor. Entretanto, em apenas duas existiam rotinas escritas para o tratamento da dor e 30 a 90% dos recém-nascidos de cada unidade não recebiam qualquer tipo de analgesia durante a realização de procedimentos sabidamente dolorosos. As principais dificuldades para a implementação de medidas de controle da dor são: a) ausência de protocolos de avaliação e tratamento da dor nas unidades neonatais; b) desconhecimento teórico sobre a fisiopatologia da dor, métodos de avaliação e alternativas terapêuticas por parte da equipe que atua diretamente com esses pacientes.

Portanto, o objetivo principal deste artigo de revisão é chamar a atenção para que a dor no recém-nascido seja valorizada como o quinto sinal vital, sendo avaliada de maneira sistematizada e tratada mediante protocolos previamente estabelecidos, abolindo o empirismo e o subtratamento. Essa cultura deve ser incorporada à prática diária das unidades e não como rotina aplicada em situações específicas. Uma vez difundido esse padrão de comportamento, torna-se uma transgressão não avaliar e não tratar a dor desses pacientes tão frágeis e tão frequentemente expostos a procedimentos dolorosos.

## Referências

- 1- Anand KJS, Craig KD - New perspectives on definition of pain. *Pain*, 1996;67:3-6.
- 2- Beyer J, Wells N - The assessment of pain in children. *Pediatr Clin North Am*, 1989;36:837-854.
- 3- Franck LS, Greenberg CS, Stevens B - Acute pain in children: Pain assessment in infants and children. *Pediatr Clin North Am*, 2000;47:487-512.
- 4- Anand KJS, Hickey PR - Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*, 1987;317:1321-1329.
- 5- Guinsburg R - Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. *Jornal de Pediatria*, 1999;75:149-160.
- 6- Lawrence J, Alcock D, McGrath P *et al.*- The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw*, 1993;12:59-66.
- 7- Sweet S, McGrath PJ - Physiological measures of pain. *Prog Pain Res Meas*, 1998;10:59-81.
- 8- Katz ER, Kellerman J, Siegel SE - Behavioral distress in children with cancer undergoing medical procedures: Developmental considerations. *J Consult Clin Psychol*, 1980;48:356-365.
- 9- Romsing J, Moller-Sonnergaard J, Hertel S *et al.* - Postoperative pain in children: comparison between ratings of children and nurses. *J Pain Symptom Manage*;11:42-46.
- 10- Craig KD, Korol CT, Pillai RR - Challenges of judging pain in vulnerable infants, em: Stevens B, Grunau RE - *Clin Perinatol*, 2002;29:445-457.
- 11- Gustafson GE, Wood RM, Green JA - Can we hear the causes of infants' crying, em: Barr RG, Hopkins B, Green CA - *Crying as a sign, a symptom, and a signal*. Cambridge, Mac Keith Press, 2000;8-22.

- 12- Grunau RV, Craig KD - Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*, 1987;28:395-410.
- 13- Kretchel SM, Bildner J - CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth*, 1995;5:53-61.
- 14- Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM *et al.* - Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol*, 1992;17: 95-109.
- 15- Stevens B, Johnston CC, Petryshen P *et al.* - Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*, 1996;12:13-22.
- 16- Stevens B, Gibbins S - Clinical utility and clinical significance in the assessment and management of pain in vulnerable infants. *Clin Perinatol*, 2002;29:459-468.
- 17- Aranda JV, Carlo W, Hummel P *et al.* - Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther*, 2005;27:877-899.
- 18- Chermont AG, Guinsburg R, Balda RCX *et al.* - O que os pediatras conhecem sobre avaliação e tratamento da dor no recém-nascido? *Jornal de Pediatria*, 2003;79:265-272.
- 19- Tohill J, McMorrow O - Pain relief in neonatal intensive care. *Lancet*, 1990;336:569.

Tabela 1: Sistema de Codificação da Atividade Facial Neonatal (NFCS)

<b>Movimento facial</b>	<b>0 ponto</b>	<b>1 ponto</b>
Fronte saliente	Ausente	Presente
Fenda palpebral estreitada	Ausente	Presente
Sulco nasolabial aprofundado	Ausente	Presente
Boca aberta	Ausente	Presente
Boca estirada (horizontal ou vertical)	Ausente	Presente
Língua tensa	Ausente	Presente
Protuberância da língua	Ausente	Presente
Tremor de queixo	Ausente	Presente

Pontuação máxima de oito pontos, sendo considerado dor  $\geq$  três.

Tabela 2: Escala de dor do neonato e do lactente (NIPS)

<b>NIPS</b>	<b>0 ponto</b>	<b>1 ponto</b>	<b>2 pontos</b>
Expressão facial	Relaxada	Contraída	-
Choro	Ausente	Resmungos	Vigoroso
Respiração	Relaxada	Diferente do basal	-
Braços	Relaxados	Fletidos/estendidos	-
Pernas	Relaxados	Fletidos/estendidos	-
Estado de consciência	Dormindo/calmo	Desconfortável	-

Pontuação máxima de sete pontos, sendo considerado dor  $\geq$  quatro.

Tabela 3: Escala CRIES

<b>Avaliar</b>	<b>0 ponto</b>	<b>1 ponto</b>	<b>2 pontos</b>
Choro	Ausente	Alta tonalidade	Inconsolável
FiO <sub>2</sub> para saturação > 95%	0,21	0,21 a 0,30	> 0,30
Frequência cardíaca (FC) e/ou pressão arterial (PA) - comparar com o pré-operatório	Sem aumentos	Aumentos de até 20%	Aumentos acima de 20%
Expressão facial	Relaxada	Careta esporádica	Contraída
Sono	Normal	Intervalos curtos	Ausente

Se a pontuação for igual ou maior que cinco, deve ser administrada medicação para alívio da dor. A escala deve ser aplicada a cada duas horas nas primeiras 24 horas após o procedimento doloroso (cirurgia) e depois a cada quatro horas por pelo menos 48 horas.

Tabela 4: Escala de sedação COMFORT

<b>Característica</b>	<b>Avaliar</b>	<b>Pontos</b>
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 resposta à ventilação	2
	Tosse ocasional com pouca resistência ao ventilador	3
	Respiração ativa contra o ventilador	4
	Competindo muito com o ventilador e com tosse	5
Movimentos físicos	Sem movimentos	1
	Leves movimentos ocasionais	2
	Leves movimentos freqüentes	3
	Movimentos vigorosos inclusive do dorso e cabeça	4
PA (média)	Abaixo do basal	1
	Normal	2
	Aumentos raros de 15% do basal	3
	Aumentos freqüentes de 15% do basal	4
	Aumentos sustentados acima de 15% do basal	5
Freqüência cardíaca	Abaixo do basal	1
	Normal	2
	Aumentos raros de 15% do basal	3
	Aumentos freqüentes de 15% do basal	4
	Aumentos sustentados acima de 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
	Músculos faciais normais	2
	Tensão evidente de alguns músculos faciais	3
	Tensão facial evidente	4
	Músculos faciais contorcidos	5

Pontuação até 13: recém-nascido está sedado, dormindo;  
até 23: está tranqüilo, porém acordado;  
acima de 23: agitado, desconfortável.

Tabela 5: Escala do perfil de dor do prematuro (PIPP)

PIPP	Indicadores	0	1	2	3
	IG em semanas	≥ 36 semanas	32 a 35 semanas e 6 dias	28 a 31 semanas e 6 dias	< 28 semanas
Observar o RN por 15''	Estado de alerta	Ativo Acordado Olhos abertos Movimentos faciais presentes	Quieto Acordado Olhos abertos Sem mímica facial	Ativo Dormindo Olhos fechados Movimentos faciais presentes	Quieto Dormindo Olhos fechados Sem mímica facial
Anotar FC e SpO <sub>2</sub>	FC máxima	↑ 0 a 4 bpm	↑ 5 a 14bpm	↑ 15 a 24 bpm	↑ ≥ 25 bpm
	SpO <sub>2</sub> mínima	↓ 0 a 2,4%	↓ 2,5 a 4,9%	↓ 5 a 7,4%	↓ ≥ 7,5%
	Testa franzida	Ausente	Mínimo	Moderado	Máxima
Observar RN 30''	Olhos espremidos	Ausente	Mínimo	Moderado	Máxima
	Sulco nasolabial	Ausente	Mínimo	Moderado	Máxima

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

## 2.2 SEDAÇÃO E ANALGESIA EM NEONATOLOGIA

Yerkes Pereira e Silva<sup>1</sup>

Renato Santiago Gomez, TSA<sup>2</sup>

Thadeu Alves Máximo<sup>3</sup>

Ana Cristina Simões e Silva<sup>4</sup>

1. Anestesiologista e Pediatra do Hospital Lifecenter. Belo Horizonte-MG.
2. Professor-Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.
3. Aluno de Graduação da Faculdade de Medicina da UFMG.
4. Professora-Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

Estudo realizado no Hospital Lifecenter em Belo Horizonte-MG e Faculdade de Medicina da UFMG.

Endereço para correspondência:

Yerkes Pereira e Silva

Rua Montevideú, 402 - apto. 402, Sion, Belo Horizonte-MG, Brasil, 30315-560.

E-mail: [yerkesps@uol.com.br](mailto:yerkesps@uol.com.br), [yerkes@lifec.com.br](mailto:yerkes@lifec.com.br)

## Resumo

**Justificativa e objetivos:** a importância do estudo da dor em Neonatologia se deve ao fato de que a sensação de dor e estresse significa sofrimento e desconforto para os recém-nascidos e, apesar desse conhecimento, pouco tem sido feito para minimizá-los. Neste artigo de revisão serão discutidas a prevenção da dor, as medidas não farmacológicas e farmacológicas para o seu tratamento e a sedação em recém-nascidos. **Conteúdo:** várias são as medidas não farmacológicas que podem ser adotadas com o intuito de prevenir a dor em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal e também para tornar o ambiente mais humanizado e menos estressante para os pacientes e seus familiares. O tratamento da dor no recém-nascido consiste em medidas não farmacológicas (sucção não nutritiva, posicionamento) e farmacológicas (analgésicos não opióides, opióides e anestésicos locais). A sedação em recém-nascidos é produzida por drogas que agem diminuindo a atividade, a ansiedade e a agitação do paciente, podendo levar à amnésia de eventos dolorosos ou não dolorosos. A sedação pode ser feita por meio do uso de barbitúricos, propofol e benzodiazepínicos. **Conclusões:** a prevenção da dor e a indicação de analgesia devem ser individualizadas e sempre consideradas em todos os recém-nascidos portadores de doenças potencialmente dolorosas e/ou submetidos a procedimentos invasivos, cirúrgicos ou não.

Unitermos: ANALGÉSICOS, opióides: morfina, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil; ANALGÉSICOS, não opióides: paracetamol, dipirona, indometacina; ANESTÉSICOS: local; dor, tratamento: não farmacológico, farmacológico; SEDAÇÃO; RECÉM-NASCIDO.

## **Introdução**

O alívio da dor e o conforto do paciente são missões médicas primordiais envolvendo questões éticas e humanitárias do exercício da Medicina e, dessa maneira, a dor do recém-nascido também deve ser reconhecida e tratada<sup>1,2</sup>. A importância do estudo da dor em Neonatologia se deve ao fato de que a sensação de dor e estresse significa sofrimento e desconforto para os recém-nascidos e, apesar desse conhecimento, pouco tem sido feito para minimizá-los<sup>3</sup>.

A indicação de analgesia deve ser individualizada e sempre considerada em todos os recém-nascidos portadores de doenças potencialmente dolorosas e/ou submetidos a procedimentos invasivos, cirúrgicos ou não. Atualmente, há consenso mundial sobre a importância do controle da dor no recém-nascido, porém vários trabalhos evidenciam que médicos e enfermeiros mostram-se geralmente incapazes de identificar e tratar a dor do recém-nascido e do lactente, que não se queixam verbalmente<sup>4-7</sup>. Assim, a falta da verbalização é um dos maiores obstáculos ao diagnóstico e tratamento adequado da dor em neonatos na Unidade de Terapia Intensiva<sup>1</sup>.

O Consenso de especialistas da área, realizado em 2001, definiu alguns princípios gerais da sedação e analgesia em Neonatologia<sup>8</sup>: a) a dor no recém-nascido é geralmente não reconhecida e subtratada, devido à falta de condições verbais da criança em expressá-la; b) se um procedimento é doloroso nos adultos, ele deve ser considerado doloroso também em recém-nascidos a termo e prematuros; c) comparados com crianças maiores e adultos, os recém-nascidos, principalmente os prematuros, podem apresentar mais sensibilidade à dor e ser mais susceptíveis aos efeitos a longo prazo da estimulação nociceptiva; d) o tratamento adequado da dor em recém-nascidos está associado à

diminuição de morbidade e mortalidade; e) o uso apropriado de intervenções ambientais, comportamentais e farmacológicas pode prevenir, reduzir ou eliminar a dor neonatal em muitas situações clínicas; f) a sedação não proporciona alívio da dor e pode mascarar a resposta do recém-nascido ao estímulo doloroso; g) os profissionais de saúde têm a responsabilidade de avaliação, prevenção e manejo da dor em recém-nascidos.

### **Prevenção da dor no recém-nascido**

Várias são as medidas comportamentais (não farmacológicas) que podem ser realizadas para prevenir a dor em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal e também para tornar o ambiente mais humanizado e menos estressante para os pacientes e seus familiares: a) controlar a incidência de luzes fortes sobre o recém-nascido; b) diminuir o ruído à sua volta (alarmes e conversas); c) racionalizar a manipulação do paciente (preservar períodos livres para o sono e evitar múltiplas coletas de sangue, que devem ser agrupadas) utilizando protocolos de manipulação mínima; d) estimular o uso de cateteres centrais; e) minimizar a quantidade de esparadrapos e outras fitas adesivas sobre a pele; f) posicionar adequadamente o tubo traqueal, evitando sua tração ou movimentação desnecessária; g) ter cuidados com o material de monitoração (observar a adaptação do manguito de pressão não invasiva e/ou os intervalos de medição reduzidos, adaptação e rodízio dos sensores do oxímetro de pulso); h) e sempre que possível prover o contato pele a pele pais/recém-nascidos<sup>9-10</sup>.

## **Tratamento da dor no recém-nascido**

### **a) Tratamento não farmacológico**

#### *Uso de sucção não nutritiva*

Pode ser usada frente a pequenos procedimentos. Embora existam controvérsias a respeito do uso da chupeta em unidades neonatais devido à sua associação com um possível desestímulo ao aleitamento materno, a sucção não nutritiva em pacientes prematuros e muito manipulados parece ser de grande utilidade na organização neurológica e emocional do recém-nascido após o estímulo agressor, minimizando as repercussões fisiológicas e comportamentais<sup>1,10</sup>. Dessa maneira, acredita-se que o seu uso deva ser estimulado de maneira seletiva em populações neonatais específicas. Constitui-se em medida coadjuvante para o tratamento da dor do recém-nascido, parecendo não apresentar propriedades analgésicas intrínsecas<sup>11</sup>.

#### *Solução glicosada*

Nos últimos anos, vem-se discutindo a utilização da água com açúcar como analgésico<sup>12</sup>. Demonstrou-se, em modelos animais, que o efeito analgésico da glicose pode ser revertido com antagonistas de opióides, o que sugere um mecanismo de ação envolvendo a liberação de endorfinas<sup>13</sup>. A revisão do *Cochrane Group*<sup>14</sup> mostra redução significativa dos indicadores de dor quando a glicose foi usada como analgésico em recém-nascidos pré-termo e a termo submetidos à coleta de sangue. O efeito mais consistente é na redução do tempo total de choro. Poucos trabalhos consideram efeitos adversos, ressaltando que eles são mínimos como quedas transitórias de saturação de oxigênio. Não existe consenso definido sobre a dose adequada de glicose a ser usada (0,012 a 0,12g) e

doses repetidas parecem ser mais eficazes que a dose única. Além disso, parece haver sinergismo entre o uso de pacificadores (sucção não nutritiva) e a glicose<sup>15</sup>. Desse modo, é possível recomendar o emprego clínico de soluções glicosadas por via oral, cerca de um a dois minutos antes de pequenos procedimentos, como punções capilares, venosas ou arteriais.

## **b) Tratamento farmacológico**

### *Analgésicos não opióides*

Antiinflamatórios não hormonais são os principais medicamentos do grupo. Essas drogas agem inibindo a ciclo-oxigenase e suas isoformas, diminuindo a síntese de prostaglandinas e, conseqüentemente, o processo inflamatório<sup>16</sup>. São indicadas para dor leve ou como adjuvante no tratamento da dor moderada e intensa e/ou quando a dor está associada a algum processo inflamatório.

- **Paracetamol**

O paracetamol é um medicamento seguro para uso no período neonatal. O início da ação analgésica é lento, cerca de uma hora, sendo pouco efetivo em processos dolorosos intensos<sup>1</sup>. A dose preconizada em Neonatologia é: recém-nascido a termo: 10 a 15mg/Kg; prematuros: 10mg/Kg; com intervalo de seis em seis horas, não devendo exceder cinco doses do fármaco ao dia<sup>1</sup>. Deve ser administrado por via oral, não estando a apresentação por via venosa disponível no Brasil. Está indicado no tratamento da dor leve a moderada, podendo ser útil como coadjuvante na analgesia pós-operatória de recém-nascidos, pois não interfere na agregação plaquetária nem induz irritação gástrica<sup>17</sup>. Apresenta baixa hepatotoxicidade em recém-nascidos, pois as vias enzimáticas hepáticas responsáveis pela

produção do metabólito tóxico estão imaturas. A droga está contra-indicada em recém-nascidos portadores de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase<sup>1</sup>.

- **Dipirona**

Em decorrência da falta de estudos clínicos e farmacológicos que respaldem seu uso, a droga não é recomendada nessa faixa etária<sup>1</sup>. A grande experiência com seu uso em nosso país, porém, demonstra a segurança e a eficácia analgésica e antitérmica, inclusive no período neonatal, sem incidência aumentada de efeitos colaterais comprovados<sup>10</sup>. A dose é de 10 a 15mg/Kg de seis em seis horas, podendo ser administrada por via oral ou venosa<sup>10</sup>.

- **Indometacina**

Seu uso está indicado em recém-nascidos para tratamento da persistência do canal arterial, não havendo estudos que justifiquem seu uso como analgésico no período neonatal<sup>16</sup>.

### ***Analgésicos opióides***

Constituem a mais importante arma para o tratamento da dor em recém-nascidos criticamente doentes. Os analgésicos opióides ligam-se aos três maiores grupos de receptores de membrana na medula espinhal e no córtex:  $\mu$ , kappa e delta. O estímulo aos receptores inibe a transmissão do estímulo nociceptivo aos centros superiores de processamento. Além disso, tais drogas inibem a aferência da dor na medula espinhal e ativam as vias descendentes inibitórias<sup>18</sup>. Podem, porém, causar depressão respiratória, sedação, íleo, retenção urinária, náusea, vômitos e dependência física<sup>18,19</sup>. A via oral é de mais fácil administração e proporciona níveis séricos constantes, não é apropriada para

pacientes criticamente doentes ou após grandes procedimentos cirúrgicos. Nesse caso, a via venosa deve ser usada ponderando-se o uso em infusão contínua a fim de se evitarem flutuações nos níveis séricos da droga. Deve-se evitar a aplicação intramuscular devido à dor causada, mas esses agentes podem ainda ser usados pelas vias transdérmica, transmucosa, retal, subcutânea, intratecal e peridural<sup>1</sup>.

- **Morfina**

É o padrão entre os agonistas do receptor  $\mu$ , sendo potente analgésico e sedativo, além de apresentar baixo custo<sup>18</sup>. O início de ação varia de três a cinco minutos com  $T_{1/2Ke0}$  (meia-vida de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor – cérebro) de 30 minutos<sup>20</sup>. Estudos de farmacocinética da droga após doses em *bolus* mostraram que em recém-nascidos pré-termo, menores e maiores de 30 semanas, observa-se meia-vida de eliminação maior e clearance diminuído nos pacientes mais prematuros, apesar de variações individuais importantes terem sido notadas nos dois grupos<sup>21</sup>. Avaliando-se a meia-vida de eliminação, o clearance e o metabolismo da morfina em neonatos de 24 a 40 semanas, de idade gestacional do primeiro ao 60º. dia de vida, notou-se amplo espectro de variação nos parâmetros farmacocinéticos, tendendo a meia-vida a cair e o clearance a elevar-se com o aumento da idade gestacional<sup>21,22</sup>. Todos os neonatos excretaram mais de 20% da morfina de forma não metabolizada e um terço dos neonatos não a metabolizou em seus metabólitos primários<sup>22</sup>. Considerando-se o uso da morfina durante infusão contínua em recém-nascidos, os estudos de farmacocinética da droga mostram, também, aumento da meia-vida de eliminação se comparada aos pacientes adultos<sup>23</sup>. A elevação do clearance da morfina nos primeiros seis meses de vida se deve mais ao aumento do poder de glicuronidação do que a mudanças na ligação com proteínas ou à taxa de sulfatação. Assim, a concentração plasmática da morfina mostrou-se duas a três vezes maior em

neonatos a termo e quatro vezes maior em prematuros do que em crianças maiores. Além disso, o nível plasmático da droga tende a aumentar mesmo depois que a droga foi descontinuada, devido à recirculação entero-hepática<sup>24</sup>.

Poucos investigadores têm tentado caracterizar a concentração mínima de morfina necessária para a analgesia em neonatos. Estudos mostraram que a concentração de morfina de 125ng/ml era necessária para produzir sedação adequada em 50% dos recém-nascidos estudados (a termo e prematuros)<sup>25</sup>. Como concentrações de 4-65ng/ml são consideradas analgésicas em crianças maiores, uma explicação para a discrepância entre as necessidades aumentadas de morfina no período neonatal são as baixas concentrações do metabólito M6G que são produzidas e a imaturidade do sistema receptor opióide (diminuição da concentração de receptores e/ou da afinidade pelos receptores) no cérebro do recém-nascido<sup>18</sup>. Além dos efeitos colaterais comuns a todos os opióides (depressão respiratória, náuseas, vômitos e retenção urinária), a morfina desencadeia liberação de histamina, podendo provocar broncoespasmo em recém-nascidos portadores de doença pulmonar crônica. A liberação de histamina e a inibição do tônus adrenérgico podem levar à hipotensão arterial, principalmente em recém-nascidos hipovolêmicos. A tolerância e a síndrome de abstinência podem ser observadas dependendo do tempo de utilização e da estratégia empregada para a suspensão da droga<sup>18</sup>. As doses recomendadas para o período neonatal são<sup>10</sup>: a) administração intermitente: 0,05 a 0,20mg/Kg/dose de até quatro em quatro horas, por via endovenosa. b) administração contínua: para recém-nascidos a termo - 5-20µg/Kg/h e para recém-nascidos prematuros- 2-10µg/Kg/h.

- **Fentanil**

É frequentemente usado em Neonatologia devido à capacidade de prover rápida analgesia, mantendo a estabilidade hemodinâmica<sup>16</sup>. Apresenta início de ação mais rápido

e duração mais curta (menos de duas horas) comparando-se à morfina, sendo seu  $t_{1/2Ke0}$  de 6,4 minutos e meia-vida contexto-sensitivo após quatro horas de infusão de 260 minutos<sup>20,23</sup>. Redistribui-se dos receptores opióides para outros tecidos como músculos, estômago e gordura. Assim, podem ocorrer aumentos transitórios da concentração plasmática devido à redistribuição da droga a partir desses tecidos. Apresenta alto metabolismo hepático e o clearance é primariamente dependente do fluxo hepático<sup>18</sup>. A farmacocinética pode estar alterada na presença de aumento da pressão intra-abdominal (fechamento de gastrosquize e onfalocele), pois nessas situações observa-se diminuição do fluxo hepático e do débito cardíaco, permitindo o acúmulo do fentanil em locais de má perfusão e recirculação da droga posteriormente<sup>24</sup>. Doses altas (acima de  $5\mu\text{g}/\text{Kg}$ ), quando injetadas rapidamente, podem levar à rigidez muscular, em especial da caixa torácica, dificultando a ventilação e induzir laringoespasma em neonatos<sup>26</sup>. As doses recomendadas para o período neonatal são<sup>10</sup>: a) administração intermitente: 1 a  $4\mu\text{g}/\text{Kg}$ /dose a cada duas a quatro horas, por via endovenosa; b) administração contínua: para recém-nascidos a termo 0,5 a  $3\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$  via endovenosa e para recém-nascidos prematuros 0,5 a  $2\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$  via endovenosa. A desvantagem da infusão contínua é o aparecimento rápido do efeito de tolerância, sendo necessárias doses crescentes do fármaco para obter-se o efeito analgésico desejado<sup>1</sup>.

- **Sufentanil**

Opióide sintético, agonista potente do receptor  $\mu$  apresentando meia-vida curta e pequeno volume de distribuição no recém-nascido, quando comparado ao adulto<sup>23,27</sup>. A meia-vida contexto-sensitivo após quatro horas de infusão é de 30 minutos, com meia-vida de eliminação de 2,2 a 4,6 horas e equilíbrio entre o plasma e o cérebro ( $t_{1/2Ke0}$ ) de 6,2 minutos<sup>23</sup>. Como o sufentanil é altamente ligado à alfa1 glicoproteína ácida, sua ligação

protéica é dependente dos níveis séricos dessa proteína. A concentração plasmática dessa proteína é diminuída em recém-nascidos, por isso a droga na forma livre é significativamente mais alta nesses pacientes do que em crianças maiores<sup>27</sup>. Os estudos de farmacocinética do sufentanil mostram resultados semelhantes aos do fentanil, com o clearance diminuído e meia-vida de eliminação aumentada nos recém-nascidos prematuros, comparados com os recém-nascidos a termo e crianças maiores<sup>24</sup>. A dose é de 0,5 a 1,5µg/Kg/dose. A injeção rápida pode levar a tosse, rigidez torácica, vômitos e convulsões<sup>10</sup>.

- **Alfentanil**

Opióide sintético derivado do fentanil apresentando um quarto de sua potência. O início de ação após infusão intravenosa é imediato e o pico do efeito acontece em um minuto, com  $t_{1/2}Ke0$  de 0,9 a 1,4 minuto<sup>20,23</sup>. A meia-vida contexto-sensitivo após quatro horas de infusão é de 60 minutos e a duração de ação é de aproximadamente um terço da do fentanil<sup>20,23</sup>. A droga apresenta volume de distribuição menor que o do fentanil devido à sua alta ligação com as proteínas e baixa ligação tecidual (devido à baixa solubilidade lipídica)<sup>20,23</sup>. De maneira geral, o clearance do alfentanil está diminuído nos neonatos e sua meia-vida é prolongada<sup>18,20</sup>. No neonato, o volume de distribuição pode estar aumentado por causa da mais alta porcentagem de água corporal e/ou pela diminuição da ligação às proteínas<sup>18,20</sup>.

- **Remifentanil**

Opióide sintético, agonista dos receptores  $\mu$ , possuindo a mesma potência do fentanil. Apresenta todas as características farmacodinâmicas de sua classe (analgesia, estabilidade hemodinâmica, depressão respiratória e rigidez muscular), porém, tem perfil

farmacocinético único devido à estrutura éster que o torna susceptível ao rápido metabolismo por esterases plasmáticas e teciduais não específicas, o que o torna um opióide de ação ultracurta<sup>28</sup>. A meia-vida contexto-sensitivo após quatro horas de infusão é de menos de quatro minutos, fazendo com que o término da ação independa do tempo de infusão<sup>23</sup>. Assim, a recuperação dos efeitos do remifentanil ocorre rapidamente (dentro de cinco a 10 minutos) e um nível fixo de concentração é atingido após cinco a 10 minutos de mudança na velocidade de infusão. Durante a meia-vida de distribuição (0,9min) e eliminação (6,3min), estima-se que 99,8% do remifentanil sejam eliminados. Portanto, diferentemente de outros análogos do fentanil, a duração de ação do remifentanil não aumenta com a administração prolongada<sup>23</sup>. Além disso, a farmacocinética não se altera na presença de insuficiência hepática ou renal, desde que o metabolismo pelas esterases não específicas esteja preservado<sup>29</sup>. Os efeitos farmacodinâmicos seguem de perto as concentrações sanguíneas, permitindo correlação direta entre dose, níveis sanguíneos e resposta<sup>30,31</sup>. Podem ocorrer alterações hemodinâmicas (hipotensão e bradicardia); respiratórias (depressão respiratória); e rigidez muscular relacionadas à dose e à velocidade de infusão de um *bolus*. Por outro lado, não se observa liberação de histamina em doses convencionais<sup>23</sup>.

Avaliaram-se eficácia e a segurança do uso contínuo intravenoso de remifentanil em recém-nascidos pré-termo que seriam submetidos à laserterapia para tratamento da retinopatia da prematuridade. A recuperação rápida e o retorno ao *status* pré-operatório associados à ausência de efeitos colaterais e ao excelente nível de analgesia e anestesia obtidos confirmaram a eficácia e a segurança da administração contínua de remifentanil em recém-nascidos prematuros e dão substrato à escolha desse opióide<sup>32</sup>.

As doses variam de acordo com o objetivo desejado<sup>23</sup> e em recém-nascidos a dose inicial em *bolus* para intubação varia de 1 a 3µg/Kg e para infusão contínua de 0,1 a 5µg/Kg/min<sup>33</sup>.

- **Outros opióides**

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

### ***Anestésicos locais***

O EMLA<sup>®</sup> (mistura eutética de lidocaína e prilocaína) produz anestesia em pele intacta, é seguro no neonato quando aplicado isoladamente em um único procedimento e é eficaz para reduzir a dor causada por circuncisão, punções arteriais, venosas e punção lombar<sup>35</sup>. Como desvantagens, citam-se: latência de aproximadamente 60 minutos; vasoconstrição que pode dificultar a punção venosa e o risco de metaemoglobinemia<sup>35</sup>.

O ELA-Max creme é anestésico local também para uso tópico, sendo seu início de ação em cerca de 30 minutos. Causa menos vasoconstrição do que o EMLA<sup>36</sup>.

A infiltração local de anestésico local (lidocaína) é indicada na punção lombar, inserção de cateter central, drenagem torácica e, eventualmente, na punção arterial em

recém-nascidos. O início da ação é quase imediato e a duração do efeito de 30 a 60 minutos após a infiltração. Deve-se sempre respeitar a dose máxima de 5mg/Kg<sup>10</sup>.

### **Sedação no recém-nascido**

A sedação em recém-nascidos é produzida por drogas que agem diminuindo a atividade, ansiedade e agitação do paciente, podendo levar à amnésia de eventos dolorosos ou não dolorosos<sup>1</sup>. No entanto, em geral não reduzem a dor e, pelo contrário, podem potencializá-la, apesar de que alguns analgésicos opióides, como a morfina, também têm a capacidade de sedação<sup>37</sup>. Antes de prescrever-se qualquer sedativo, todas as possíveis causas de agitação devem ser pesquisadas e tratadas adequadamente, como dor, fome, hipoxemia, hipotermia, hipertermia, lesões inflamatórias, inadequação dos parâmetros de ventilação mecânica, entre outras. As principais indicações de sedação no recém-nascido são: realização de procedimentos diagnósticos que requerem algum grau de imobilidade (tomografia computadorizada e ressonância magnética); suporte ventilatório agressivo em recém-nascidos agitados com hipoxemia persistente; e pós-operatório de cirurgias como as de fechamento de parede abdominal<sup>1,38</sup>. Algumas escalas são mais apropriadas para avaliar o grau de sedação do paciente, como a escala COMFORT<sup>39</sup>.

- **Hidrato de cloral**

O hidrato de cloral é sedativo e hipnótico, sendo utilizado para procedimentos diagnósticos ou terapêuticos de curta duração. Seu mecanismo de ação ainda não está bem elucidado e sua eliminação é dependente da idade, sendo lenta no recém-nascido<sup>38</sup>. Pode-se observar, ainda, em prematuros, efeito residual da droga até 64 horas após sua administração. Seu metabólito ativo, o tricloroetanol, é mutagênico e pode causar lesão

cromossômica. Também pode causar hiperbilirrubinemia direta e indireta e acidose metabólica em recém-nascidos; irritação gástrica com aparecimento de náuseas, vômitos e diarreia; alucinações, cefaléia; depressão residual do sistema nervoso, com sonolência; depressão miocárdica com arritmia cardíaca; obstrução de vias aéreas e depressão respiratória. Devido a esses efeitos, essa droga não é recomendada para uso no período neonatal<sup>1,40</sup>.

- **Barbitúricos**

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

- **Propofol**

O propofol é um potente depressor do sistema nervoso central, cuja ação é rapidamente reversível, sem deixar sedação residual<sup>41</sup>. O início da ação ocorre, em geral, em cerca de um a três minutos após a infusão do fármaco, durando de 15 a 20 minutos. O medicamento possui atividade antiemética, sendo indicado para sedação durante procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou para indução de anestesia geral em crianças maiores e adultos. A droga causa depressão respiratória e hipotensão arterial, que são potencializadas pelo uso concomitante de opióides, cetamina ou óxido nítrico. A segurança para o uso na população neonatal ainda é motivo de estudo<sup>42</sup>. A síndrome de infusão do propofol é uma preocupação quando a droga é usada em infusão contínua por longos períodos de tempo (mais de 24 horas) e em altas doses (mais de 75µg/Kg/min)<sup>41,43</sup>.

- **Benzodiazepínicos**

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

- *Diazepam*

É um potente sedativo ansiolítico com ação anticonvulsivante. No entanto, a tolerância ao efeito sedativo é rápida. Interfere na ligação albumina-bilirrubina, aumentando a quantidade de bilirrubina livre circulante. Raramente é utilizado em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, a não ser em dose isolada para promover sedação de duração prolongada, na dose de 0,05 a 0,2mg/Kg endovenosa, apresentando início de ação em dois a três minutos e duração de duas a seis horas<sup>45</sup>.

- *Midazolam*

Trata-se de droga com boa atividade sedativa hipnótica, que apresenta potência duas a quatro vezes maior do que o diazepam. Tem rápido início de ação e pode causar amnésia<sup>46</sup>. Apresenta tempo de equilíbrio plasma/cérebro ( $t_{1/2Ke0}$ ) entre 0,9 e 5,6 minutos, sendo de 2,7 minutos o tempo necessário para 87,5% desse equilíbrio ocorrer<sup>46</sup>. Em recém-nascidos criticamente doentes, a meia-vida de eliminação pode estar muito prolongada (6,5 a 12 horas), assim como seu clearance diminuído (0,07 a 0,12 l/h/Kg). Pode, ainda, causar

depressão respiratória e hipotensão, que são potencializadas pelo uso concomitante de opióides, e dependência física, se usado continuamente por mais de 48 horas<sup>1</sup>. Apesar de ser um sedativo eficaz comparado com o placebo, ainda não se podem tirar conclusões definitivas sobre sua efetividade e segurança no recém-nascido, principalmente prematuros<sup>47,48</sup>. Quando usado por via venosa intermitente, as doses em *bolus* são de 0,05 a 0,20mg/Kg administrados de duas em duas ou de quatro em quatro horas, com início de ação em um a três minutos, pico de ação de três a cinco minutos e duração de uma a duas horas. Se usado por via venosa contínua, normalmente as doses variam de 1 a 6µg/Kg/min<sup>1,10</sup>. A via intranasal tem sido desaconselhada devido ao risco de toxicidade ao sistema nervoso central ao ser absorvido e entrar em contato direto com o nervo olfatório via placa crivosa<sup>49</sup>. Um possível efeito colateral é o aparecimento de convulsões quando é feita a administração rápida e em doses elevadas<sup>50</sup>. Pode causar diminuição do fluxo sanguíneo para a artéria cerebral média em recém-nascidos prematuros<sup>51,52</sup>, além de efeitos neurológicos transitórios (hipertonia, hipotonia, movimentos coréicos, movimentos discinéticos, mioclonia e atividade epileptiforme).

Não existem dados suficientes para promover o uso de infusão contínua de midazolam como sedativo para neonatos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Apesar de o midazolam ser muitas vezes usado indiscriminadamente nessas Unidades de forma isolada ou em associação ao fentanil, foi mostrado que seu uso em infusão contínua em recém-nascidos prematuros está associado a efeitos adversos graves, como morte, leucomalácia e hemorragia periintraventricular<sup>48</sup>.

- **Antagonistas de benzodiazepínicos e opióides**

A disponibilidade de antagonistas específicos para os benzodiazepínicos e para os opióides aumentou a segurança da sedação para procedimentos, já que a depressão respiratória pode ser rapidamente revertida<sup>10</sup>.

A naloxona é um antagonista não seletivo de opióides, extremamente potente e que deve ser usado na dose de 1 a 4µg/Kg para reverter a depressão respiratória causada pelo uso de opióides. Como possui meia-vida curta (meia-vida de eliminação de 60 minutos) a maioria dos pacientes pode necessitar de doses repetidas, infusão contínua ou depósito intramuscular, além de monitoração, para evitar efeito rebote do quadro de sedação e depressão respiratória. É um antagonista não apenas dos efeitos adversos, como depressão respiratória e rigidez muscular, mas também da analgesia<sup>23</sup>.

O flumazenil é um antagonista puro dos benzodiazepínicos, que inibe de forma competitiva o complexo receptor GABA-diazepínico no sistema nervoso central. É utilizado para reverter os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos após sedação ou intoxicação. Tem duração de ação mais curta do que a maioria dos benzodiazepínicos. O antagonismo inicia-se um a dois minutos após a dose endovenosa, com pico em seis a 10 minutos. A dose utilizada varia de 4 a 20µg/Kg e, como efeitos colaterais, podem ocorrer náuseas, vômitos, zumbidos, cefaléia, convulsões, ansiedade e labilidade emocional<sup>1,53</sup>.

### **Síndrome de abstinência em recém-nascido**

Se durante a retirada ou após a suspensão das drogas utilizadas para sedação e analgesia aparecerem sinais e sintomas de abstinência, como taquicardia, agitação, sudorese, náusea, vômitos, diarreia, distúrbios do sono e mesmo rebote da dor, deve-se considerar a possibilidade de iniciar o tratamento de abstinência, que envolve várias opções terapêuticas, como a metadona, fenobarbital, clonidina, lorazepam ou associações

entre essas drogas<sup>8,10</sup>. A monitoração dos sintomas de abstinência pode ser feita por meio de escala própria, como a escala de Finnegan<sup>54</sup>.

### **Considerações finais**

A morfina vem sendo preconizada como a droga de escolha, segundo os consensos mundiais de sedação e analgesia em recém-nascidos. Entretanto, ela não é sempre a melhor escolha para analgesia e sedação de recém-nascidos prematuros, uma vez que também nessas crianças (prematuros de 27 a 29 semanas de idade gestacional) foi observada diferença estatisticamente significativa de hemorragia periintraventricular grave nos pacientes submetidos à infusão contínua dessa substância<sup>55</sup>. Além disso, a morfina apresenta o inconveniente de ter seu metabolismo dependente da função renal e hepática do recém-nascido, podendo manter um grau de sedação residual que muitas vezes é implicado no retardo da extubação. Os estudos de farmacocinética da morfina mostram variabilidade considerável em recém-nascidos a termo e também em prematuros e o seu clearance plasmático está diminuído em recém-nascidos prematuros<sup>56,57</sup>.

Desse modo, vários estudos têm mostrado a segurança e a eficácia do remifentanil na analgesia e anestesia de crianças e recém-nascidos, assim como em recém-nascidos prematuros<sup>32,33,58</sup>. Como o remifentanil não apresenta efeito de sedação residual após sua suspensão, pode-se tornar uma opção na sedação e analgesia de recém-nascidos.

## Referências

1. Guinsburg R - Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. *Jornal de Pediatria*, 1999;75:149-160.
2. Franck LS, Lawhon G - Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. *Semin Perinatol*, 1998;22:434-443.
3. Anand KJ - Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate*, 1998;73:1-9.
4. Chermont AG, Guinsburg R, Balda RCX et al - O que os pediatras conhecem sobre avaliação e tratamento da dor no recém-nascido? *Jornal de Pediatria*, 2003;79:265-272.
5. Walco GA, Cassidy RC, Schechter NL - Pain, hurt and harm. The ethics of pain control in infants and children. *N Engl J Med*, 1994; 293:918-919.
6. Bauchner H, May A, Coates E - Use of analgesic agents for invasive medical procedures in pediatric and neonatal intensive care units. *J Pediatr*, 1992;121:647-649.
7. Barker DP, Rutter N - Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care admissions. *Arch Dis Child*, 1995;72:47-48.
8. Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain - Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001;155:173-180.
9. Menon G, Anand KJ, McIntosh N - Practical approach to analgesia and sedation in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol*, 1998;22:417-424.
10. Machado MGP, Barbosa RFB, Silva YP - A dor em neonatologia, em: Silva YP, Silva JF - *Dor em Pediatria*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006;105-115.
11. Gray L, Miller LW, Philipp BL et al - Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics*, 2002;109:590-593.

12. Blass EM, Hoffmeyer LB - Sucrose as an analgesic for newborn infants. *Pediatrics*, 1991;87:215-218.
13. Rebouças EC, Segato EN, Kishi R et al - Effect of the blockade of mu1-opioid and 5HT2A-serotonergic/alpha1-noradrenergic receptors on sweet-substance-induced analgesia. *Psychopharmacology*, 2005;179:349-355.
14. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A - Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;3:CD001069.
15. Stevens B, Yamada J, Beyene J et al - Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: is it effective and safe for repeated use over time? *Clin J Pain*, 2005;21:543-548.
16. Aranda JV, Carlo W, Hummel P et al - Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther*, 2005;27:877-899.
17. Lyn YC, Sussman HH, Benitz WE - Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paediatric Anaesth*, 1997;7:457-459.
18. Taddio A - Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*, 2002;29:493-509.
19. Bellu R, de Waal KA, Zanini R - Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005;1:CD004212.
20. Camu F, Vanlersberghe C - Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2002;16:475-488.
21. Bhat R, Chari G, Gulati A et al - Pharmacokinetics of a single dose of morphine in preterm infants during the first week of life. *J Pediatr*, 1990;117:477-481.
22. Bhat R, Chari G, Iyer R - Postconceptual age influences pharmacokinetics and metabolism of morphine in sick neonates. *Pediatr Res*, 1994;35:81A.

23. Stoelting RK, Hiller SC - Opioids agonists and antagonists, em: Stoelting RK, Hiller SC - Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;87-126.
24. Franck LS, Miaskowski C - The use of intravenous opioids to provide analgesia in critically ill, premature neonates: a research critique. *J Pain Symptom Manage*, 1998;15:41- 69.
25. Chay, PC, Duffy BJ, Walker JS - Pharmacokinetics-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates. *Clin Pharmacol Ther*, 1992;51:334-342.
26. Fahnenstich H, Steffan J, Kau N et al - Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med*, 2000;28:836-839.
27. Meistelman C, Benhamou D, Barre J et al - Effects of age on plasma protein binding of sufentanil. *Anesthesiology*, 1990;72:470-473.
28. Glass PS - Remifentanil: a new opioid. *J Clin Anesth*, 1995;7:558-563.
29. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M et al - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997;87:533-541.
30. Eck JB , Lynn AM - Use of remifentanil in infants. *Paediatric Anaesthesia*, 1998;8:437-439.
31. Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL et al - Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg*, 2001;93:1393-1401.
32. Sammartino M, Bocci MG, Ferro G et al - Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanil in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity: clinical experience. *Paediatr Anaesth*, 2003;13:596-602.

33. Silva YP, Gomez RS, Barbosa RF et al - Remifentanyl for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. *Paediatr Anaesth*, 2005;15:993-996.
34. Anderson BJ, Palmer GM - Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006;19:285-292.
35. Acharya AB, Bustani PC, Phillips JD et al - Randomised controlled trial of eutectic mixture of local anaesthetics cream for venepuncture in healthy preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998;78:F138-142.
36. Kleiber C, Sorenson M, Whiteside K et al -Topical anesthetics for intravenous insertion in children: a randomized equivalency study. *Pediatrics*, 2002;110:758-761.
37. Stoelting RK, Hiller SC – Barbiturates, em Stoelting RK, Hiller SC - *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;127-139.
38. Wolf AR - Neonatal sedation: more art than Science. *Lancet*, 1994;344:628-629.
39. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM et al - Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatric Psychol*, 1992;17:95-109.
40. Charney DS, Mihic JS, Harris RA - Hypnotics and sedatives, em Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10<sup>th</sup> ed. USA, Mc Graw-Hill Companies, 2001:569-620.
41. Stoelting RK, Hiller SC - Nonbarbiturate intravenous anesthetic drugs em, Stoelting RK, Hiller SC - *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;155-178.
42. Murdoch S, Cohen A - Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med*, 2000;26:922-928.

43. Badr AE, Mychaskiw GH 2<sup>nd</sup>, Eichhorn JH - Metabolic acidosis associated with a new formulation of propofol. *Anesthesiology*, 2001;94:536-538.
44. Gear RW, Miaskowski C, Heller PH et al - Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain*, 1997;71:25-29.
45. Lago PM, Piva JP, Garcia PC et al - Analgesia e sedação em situações de emergência e unidades de tratamento intensivo pediátrico. *J Pediatr*, 2003;79:223-230.
46. Stoelting RK, Hiller SC - Benzodiazepines em, Stoelting RK, Hiller SC - *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;140-154.
47. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N et al - Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN Trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999;153:331-338.
48. Ng E, Taddio A, Ohlsson A - Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal Intensive Care Unit. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 1:CD002052.
49. Coté CJ - Premedication and induction of Anesthesia. *ASA Refresher course*, 2001;164:1-5.
50. Montenegro MA, Guerreiro MM, Caldas JP et al Epileptic manifestations induced by midazolam in the neonatal period. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001;59:242-243.
51. Harte GJ, Gray PH, Lee TC et al - Haemodynamic responses and population pharmacokinetics of midazolam following administration to ventilated, preterm neonates. *J Paediatr Child Health*, 1997;33:335-338.
52. Van Straaten HL, Rademaker CM, de Vries LS - Comparison of the effect of midazolam or vecuronium on blood pressure and cerebral blood flow velocity in the premature newborn. *Dev Pharmacol Ther*, 1992;19:191-195.

53. Zaw W, Knoppert DC, da Silva O - Flumazenil's reversal of myoclonic-like movements associated with midazolam in term newborns. *Pharmacotherapy*, 2001;21:642-646.
54. Finnegan LP - Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy, em: *Neonatal Therapy: an update*. Excerpta Medica, 1986;122-146.
55. Anand KJ, Hall RW, Desai N et al - Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*, 2004;363:1673-1682.
56. Lynn AM, Slattery JT - Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology*, 1987;66:136-139.
57. McRorie TI, Lynn AM, Nespeca MK et al - The maturation of morphine clearance and metabolism. *Am J Dis Child*, 1992;146:972-976.
58. Stoppa F, Perrotta D, Tomasello C et al - Low dose remifentanyl infusion for analgesia and sedation in ventilated newborns. *Minerva Anesthesiol*, 2004;70:753-761.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo principal

Comparar o uso do remifentanil e da morfina em recém-nascidos prematuros, para sedação e analgesia durante a ventilação mecânica no tratamento da síndrome do desconforto respiratório.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Comparar, por meio de escala própria, a qualidade da intubação, de acordo com a combinação da medicação usada (morfina e midazolam x remifentanil e midazolam).
- Estudar e comparar os parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca e pressão arterial) e respiratórios (saturação de oxigênio e pressão média de vias aéreas) após o uso de *bolus* para intubação e durante a infusão contínua dos dois opióides (remifentanil x morfina) na faixa etária dos recém-nascidos prematuros de 28 a 34 semanas.
- Estudar e comparar a presença da dor e do estresse por meio de escalas próprias (NIPS e COMFORT respectivamente) (vide ANEXO 7.1) antes e após o uso de *bolus* para intubação e durante a infusão contínua dos dois opióides (remifentanil x morfina) na faixa etária dos recém-nascidos prematuros de 28 a 34 semanas.

- Comparar o tempo até a extubação e o tempo de despertar após a suspensão da droga utilizada em infusão contínua.
- Estudar e comparar, qualitativa e quantitativamente, a presença de efeitos adversos após o uso de *bolus* para intubação, durante a infusão contínua e após a suspensão dos dois opióides (remifentanil x morfina) em recém-nascidos prematuros de 28 a 34 semanas.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### 4.1 Pacientes

#### 4.1.1 Faixa etária

Foram estudados recém-nascidos prematuros de 28 a 34 semanas de idade gestacional calculada de acordo com a data da última menstruação e/ou ultra-som precoce na gestação.

#### 4.1.2 Procedência dos pacientes

Recém-nascidos prematuros com diagnóstico da síndrome do desconforto respiratório nascidos na Maternidade do Hospital Lifecenter.

#### 4.1.3 Critérios de inclusão

- Recém-nascidos pré-termo com idade gestacional de 28 ou mais semanas e 34 ou menos.
- Internação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Lifecenter.
- Preenchimento de critérios para diagnóstico da síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (clínico e radiológico), de acordo com protocolo da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Lifecenter.
- Indicação, pela doença, de ventilação mecânica.
- Concordância com o estudo e assinatura de termo de consentimento pós-informado (vide ANEXO 7.2). Os responsáveis pelos pacientes foram informados quanto à existência de um protocolo de pesquisa e de que os dados obtidos só seriam utilizados mediante seu consentimento. No caso de recusa em participar do protocolo de pesquisa, o tratamento do recém-nascido seria feito sem prejuízo para o mesmo, de acordo com os protocolos estabelecidos na Unidade.

#### 4.1.4 Critérios de exclusão

- Malformações congênitas.
- Peso ao nascimento inferior a 1.000g.
- Recém-nascidos com leucomalácia ou hemorragia periintra-ventricular ao se iniciar o estudo.
- Uso anterior de opióides por qualquer motivo.

- Uso anterior de ventilação mecânica por qualquer motivo.
- Não concordância dos pais em que seus filhos participassem do estudo.
- Pacientes com “sedação impossível” (necessidade de *bolus*, apesar do aumento da dose do opióide em infusão contínua).
- Algum episódio de extubação acidental.

## 4.2 Métodos

### 4.2.1. Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, com duplo-mascaramento.

#### 4.2.1.1. Randomização

Seria realizada uma randomização mascarada para o uso do remifentanil ou da morfina numa população de 35 pacientes em cada grupo. A decisão do tamanho da amostra baseava-se em pesquisas anteriores sobre o uso da morfina em infusão contínua comparado ao uso do midazolam (trabalhos com duplo-mascaramento que levaram à criação de consensos). No entanto, devido à diferença nítida em relação aos grupos quanto ao tempo de extubação, o trabalho foi interrompido, com 20 pacientes estudados - 10 em cada grupo de droga.

A intubação traqueal foi realizada pelo pesquisador responsável, mascarada quanto à droga utilizada e padronizada (utilização de técnica previamente padronizada na Unidade Neonatal do Hospital Lifecenter). Tentou-se a intubação 120 segundos após o *bolus* de midazolam (200µg/Kg) e em torno de 150 segundos após o *bolus* de opióide - remifentanil

(1 $\mu$ g/Kg) ou morfina (150 $\mu$ g/Kg). Um tempo máximo de 30 segundos foi permitido para cada tentativa.

A qualidade da intubação foi medida por meio de escore próprio (vide ANEXO 7.1) e anotada a cada tentativa, que se realizou com intervalos de dois minutos após a realização dos *bolus* de opióide e midazolam (intervalo para que se pudesse ventilar o recém-nascido com pressão positiva com bolsa e máscara). Foi também registrado o número necessário de *bolus* para se conseguir sedação adequada. Caso a qualidade da intubação fosse considerada ruim (algum escore 3 ou 4), o recém-nascido era novamente ventilado com pressão positiva e novos *bolus* de opióide e midazolam eram realizados aguardando-se mais 120 segundos até a próxima tentativa.

Após a intubação traqueal, de acordo com a associação de drogas usada para o procedimento, cada grupo seguiu recebendo como infusão contínua o mesmo opióide usado para a intubação. Assim, foi iniciada infusão contínua de remifentanil (0,5 $\mu$ g/Kg/min) ou de morfina (10 $\mu$ g/Kg/h), com aumentos de 0,2 $\mu$ g/Kg/min e 5 $\mu$ g/Kg/h, respectivamente, para o grupo em uso de remifentanil e para o grupo em uso de morfina, se necessário. A cada 20 minutos, de acordo com nova avaliação, novos aumentos podiam ser realizados até que se tivesse obtido o efeito de sedação e a adaptação à ventilação mecânica adequados, segundo as escalas próprias utilizadas no trabalho para avaliação da dor e da sedação (vide ANEXO 7.1). Em caso de necessidade de novos ajustes na sedação, a infusão era alterada em intervalos de 20 minutos.

Como rotina da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Lifecenter, são utilizadas duas escalas para avaliação da dor e da sedação em recém-nascidos: a NIPS – escala de dor do neonato e lactente – e a escala COMFORT. Espera-se uma pontuação menor que quatro na NIPS para admitir-se que o recém-nascido esteja com analgesia adequada e confortável à ventilação mecânica. Já na escala COMFORT, cuja pontuação

vai de oito a 39, admite-se que o recém-nascido esteja confortável quando pontue de 13 até 23, sugerindo sedação inadequada a pontuação acima desse valor. A avaliação da dor é feita de rotina de quatro em quatro horas pela enfermeira supervisora, que comunica ao neonatologista qualquer alteração (pontuação gatilho para tomada de conduta), assim como antes e após procedimentos potencialmente dolorosos para o recém-nascido, como coleta de sangue, punção lombar e drenagem torácica. O intervalo máximo de avaliação da dor e estresse nos neonatos envolvidos na pesquisa foi de uma em uma hora.

As drogas foram previamente preparadas pelo serviço de enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (sempre a mesma enfermeira responsável pelo mascaramento na randomização), de modo que a solução preparada apresentasse concentração fixa e o aumento ou diminuição na infusão contínua para determinado peso representasse os valores previamente dispostos. Foi realizado um sorteio de acordo com uma tabela de números aleatórios para os primeiros 20 pacientes, do qual somente a enfermeira responsável pela preparação das drogas tinha conhecimento.

#### 4.2.2 Monitoração

Os recém-nascidos foram monitorados de modo não invasivo, com pressão não invasiva, com intervalo máximo de medida de uma em uma hora e mínimo de um em um minuto, eletrocardiograma com análise de segmento ST e oximetria de pulso que foram registrados de forma contínua.

Tentou-se monitoração arterial invasiva em todos os pacientes por meio de cateter arterial umbilical, segundo protocolo próprio da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal com técnica já previamente padronizada.

Realizou-se monitoração do nível de analgesia e sedação pela aplicação de escalas próprias já padronizadas e em uso na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (ANEXO 7.1), com intervalos fixos antes e após a intubação traqueal, durante a infusão contínua (máximo de intervalo de uma em uma hora) e nas primeiras seis horas após a suspensão da infusão contínua (intervalo de uma em uma hora).

O ultra-som transfontanelar (USTF) foi empregado de acordo com o protocolo da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de assistência ao recém-nascido prematuro portador da síndrome do desconforto respiratório.

#### 4.2.3 Variáveis para análise

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

- A qualidade da intubação, de acordo com a combinação da medicação usada (morfina e midazolam x remifentanil e midazolam).
- O número de tentativas de intubação, de acordo com a combinação da medicação usada (morfina e midazolam x remifentanil e midazolam).
- As alterações hemodinâmicas durante a intubação, de acordo com a droga utilizada.
- A presença de efeitos colaterais (rigidez torácica, hipotensão arterial, vômitos, bradicardia, arritmia cardíaca, *rash* cutâneo) após o *bolus* e intubação, de acordo com a droga utilizada.
- As doses médias de infusão contínua, de acordo com a droga utilizada.
- O tempo de infusão contínua, de acordo com a droga utilizada.
- O tempo de despertar após a suspensão da droga utilizada em infusão contínua.
- O tempo até a extubação após a suspensão da droga utilizada em infusão contínua.

- A presença de eventos adversos durante a infusão contínua (rigidez torácica, hipotensão arterial, vômitos, bradicardia, arritmia cardíaca, *rash* cutâneo), de acordo com a droga utilizada.
- A frequência dos eventos adversos após os *bolus* e durante a infusão contínua, de acordo com a droga utilizada.
- Os parâmetros da ventilação mecânica de acordo com a droga utilizada, levando-se em conta o nível de gravidade da doença (foi considerada a gravidade da síndrome do desconforto respiratório - critério clínico e radiológico).
- O tempo total de ventilação mecânica de acordo com a droga utilizada.
- O grau de sedação e analgesia obtido por meio das escalas durante a infusão contínua, de acordo com a droga utilizada.
- O grau de sedação e analgesia obtido por meio das escalas nas primeiras seis horas após a suspensão da droga, de acordo com a droga utilizada.
- A presença e a frequência de eventos adversos após a suspensão da droga e após a extubação (apnéia, depressão respiratória e hemorragia periintraventricular e leucomalácia).
- A presença de alterações no USTF e sua relação com as drogas utilizadas.
- O exame neurológico na alta do recém-nascido, de acordo com a droga utilizada.
- O tempo de hospitalização de acordo com a droga utilizada.

#### 4.2.4 Aspectos éticos

Os responsáveis pelos pacientes que participaram desta pesquisa foram devidamente esclarecidos sobre a natureza do estudo (vide Termo de Consentimento,

ANEXO 7.2). Aos pais dos pacientes foi resguardado o direito de recusa em concordar que seus filhos participassem do estudo. Em caso de recusa, as crianças receberiam avaliação e tratamento adequados, de acordo com protocolos próprios da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

Este projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (vide ANEXO 7.3) e do Hospital Lifecenter.

#### 4.2.5 Análise estatística

Foi criado banco de dados próprio no programa excel para Windows e a partir daí os dados foram importados para SPSS.

Os dados foram analisados de forma descritiva e relacionados aos achados clínico-laboratoriais.

Os grupos foram comparados usando-se t-test ou Mann-Whitney U-test, teste de  $\chi^2$  ou teste Fisher quando apropriado.

Análise de variância para medidas repetidas foi usada para comparação dos parâmetros hemodinâmicos nos dois grupos, seguido de comparação múltipla *post hoc* utilizando-se o teste Student-Newman-Keuls.

Inicialmente, o tamanho da amostra foi calculado baseado em trabalhos anteriores randomizados sobre sedação e analgesia em recém-nascidos. A avaliação do poder amostral foi feita de modo retrospectivo após interrompermos o trabalho com 10 pacientes em cada grupo. Desse modo, visando como objetivos principais a comparação dos dois grupos quanto a qualidade da intubação, os tempos até o despertar e até a extubação após o fim da infusão contínua, e considerando-se um erro tipo 1 de 5%, o cálculo do poder

amostral foi feito utilizando-se uma curva post hoc (nQuery Advisor 4.0) (>80% para os objetivos citados com a amostra de 10 pacientes em cada grupo).

Um valor de  $p < 0.05$  foi considerado significativo.

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 MORPHINE *VERSUS* REMIFENTANIL FOR INTUBATING PRETERM NEONATES**





















**5.2 REMIFENTANIL AS A NEW OPTION FOR SEDATION AND ANALGESIA IN  
PRETERM NEONATES WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME**

**Remifentanil as a new option for sedation and analgesia in preterm neonates with respiratory distress syndrome**

<sup>1</sup>Yerkes Pereira e Silva MD; <sup>2</sup>Renato Santiago Gomez MD, PhD; <sup>1</sup>Juliana de Oliveira Marcatto; <sup>3</sup>Thadeu Alves Maximo; <sup>1</sup>Rosilu Ferreira Barbosa MD; <sup>3</sup>Ana Cristina Simões e Silva MD, PhD

<sup>1</sup>Departments of Anesthesiology and Neonatology of the Lifecenter Hospital. Avenida do Contorno, 4747, Belo Horizonte, MG, Brazil, CEP 30.110-100

<sup>2</sup>Department of Surgery of the Medical Faculty from Federal University of Minas Gerais. Avenida Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, MG, Brazil 30130-100

<sup>3</sup>Department of Pediatrics of the Medical Faculty from Federal University of Minas Gerais. Avenida Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, MG, Brazil 30130-100

Correspondence to:

**Yerkes Pereira e Silva, MD**

Address: Rua Montevideu, 402 - Apt 402, Sion, Belo Horizonte, MG, Brazil, 30315560.

Phones: +55-31-32852561 or +55-31-99933384; FAX: +55-31-32804106

E-mail: [yerkesps@uol.com.br](mailto:yerkesps@uol.com.br), [yerkes@lifec.com.br](mailto:yerkes@lifec.com.br)

## Abstract

*Background:* Although morphine is one of the most used drugs for sedation and analgesia during mechanical ventilation in NICUs, its pharmacological profile leads to several limitations as prolonged duration of action, mainly in premature neonates. Unlike morphine, remifentanyl has a rapid onset of action and a fast decrease in plasma concentration after interruption of administration due to a context-sensitive half-time of about three minutes. The aim of this study was to compare the continuous infusion of remifentanyl or morphine during mechanical ventilation for the treatment of respiratory distress syndrome (RDS).

*Methods:* In this randomised controlled study, we compared continuous infusion of remifentanyl (n=10) or morphine (n=10) in mechanically ventilated premature neonates (28-34wk) regarding the time to be awaked and to be extubated after interruption of the opioid administration. We also assessed stress (Comfort scale) and pain (NIPS) response, related hemodynamic and ventilatory variables as well as adverse effects secondary to the infusion of each opioid agent.

*Results:* Premature neonates that received morphine infusion had an 18.9 and 12.1-fold increase in the time needful to be awaked and extubated respectively compared to remifentanyl group. Both treatments produced good levels of sedation as confirmed by the NIPS and Comfort scores and no severe adverse effect occurred.

*Conclusion:* Our preliminary results suggest that the rapid recovery after discontinuation of the infusion, the absence of side effects and, a good level of sedation and analgesia observed with remifentanyl infusion support the use of this opioid for sedation in the NICUs.

**Key words:** sedation, analgesia, preterm neonate, remifentanyl, morphine, respiratory distress syndrome.

## Introduction

Infants receiving intensive care generally require a combination of sedation and analgesia to relieve their state of anxiety, to improve the adaptation to the endotracheal tube, and to aid compliance with mechanical ventilation (1). In addition, a growing body of evidence indicates that untreated pain in neonates is associated with increased major morbidity and mortality including early intraventricular hemorrhage (IVH) and/or the development of ischemic lesions leading to periventricular leukomalacia (PVL) (1,2). Indeed, most neonates receive some form of analgesia and sedation during mechanical ventilation although there are marked variations in clinical practice and the real requirement of analgesia remains to be established (1,2,3).

Midazolam is one of the most used drugs in neonatal intensive care unit (NICU) (1,4). However, a meta-analysis study (5) clearly showed that there are insufficient data to justify the use of intravenous midazolam for sedation in ventilated preterm neonates. On the other hand, intravenous opioids are the main group of drugs used to obtain analgesia and, guidelines published in the past few years have endorsed their use for mechanically ventilated preterm neonates (1,6,7). However, there is limited evidence regarding the best drug and dose regimens as well as the safety and the efficacy of these regimens in preterm neonates (1,3,8).

Morphine has been the most frequently used intravenous analgesic agent in Neonatal Intensive Care Units (NICUs) (9). Although extensively studied, the efficacy and safety of morphine are not clearly determined in neonates (1,8). Meta-analysis of randomized controlled trials indicated that morphine and fentanyl could reduce behavioral and physiologic variables of pain and stress in mechanically ventilated preterm neonates but they are associated with an increase in the time of ventilation and other adverse effects (1). A previous study (NOPAIN) suggested that morphine infusions decrease the frequency

of early neurological injury in ventilated preterm neonates (10). In contrast, a multicenter blind randomized trial, the NEOPAIN, did not show the same result (8).

Remifentanyl is a relatively new synthetic opioid with a short duration of action. It has pharmacokinetic properties that could be useful in neonates who are especially sensitive to respiratory depression by opioids (11). However, very limited data exist about the use of remifentanyl for analgesia and sedation of neonates mechanically ventilated. Recent reports showed that continuous infusion of remifentanyl on mechanically ventilated newborns produced adequate analgesia without significant adverse effects (12,13,14). Thus, the aim of this study was to compare the sedation and analgesia obtained with remifentanyl and morphine in preterm neonates during the treatment of respiratory distress syndrome (RDS) mainly the time take for the premature neonates to be awaked and extubated after the interruption of the continuous infusion of the drugs.

## **Patients and Methods**

### *Study Population*

A prospective study was conducted in a single tertiary NICU. Inclusion criteria for the study were gestational age between 28 and 34 wk that presented clinical and radiological features compatible with respiratory distress syndrome and, required an elective tracheal intubation and surfactant therapy. Exclusion criteria were the presence of major congenital malformations, birth weigh less than 1000g, previous or concurrent use of opioid for any reason (cesarean section with general anesthesia), hemodynamic instability before the indication of tracheal intubation and, refuse of the parents to enroll the neonate in the study protocol.

### *Study Intervention*

A central line was inserted through the umbilical vein for the continuous infusions. Heart rate (HR), cardiac rhythm, noninvasive or invasive (when possible) blood pressure (BP), temperature and SpO<sub>2</sub> were continuously recorded. A random number table was used to randomize premature neonates. Thereafter, the patients received an intravenous *bolus* of either morphine 150µg/kg and midazolam 200µg/kg or remifentanyl 1µg/kg and midazolam 200µg/kg. After intubation, all neonates were submitted to intermittent mandatory ventilation. If the neonate was randomized for receiving morphine, an infusion of 0.5ml/h equivalent to 10µg/kg/h of morphine diluted with 0.9% saline was started. However, in the neonates randomized for remifentanyl administration, an infusion of 0.5ml/h equivalent to 0.5µg/kg/min of remifentanyl diluted with 0.9% saline was established. Both infusions began 15 minutes after a successful intubation procedure.

We used the Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) (15) and COMFORT scale (16) in order to evaluate the level of pain and stress of the neonate. We also added to these scales the measurement of hemodynamic parameters that are related to pain. These data were assessed before starting the continuous infusion; at each 20 minutes in the first hour; at each hour until the continuous infusion was interrupted; at each 20 minutes in the first hour after the end of the infusion; at each hour until extubation and; at each hour during the following six hours after the extubation of the patient. Any change in the infusion rate was done at each 20 minutes followed by another pain and hemodynamic evaluation.

After the intubation, an x-ray confirmed the endotracheal tube position and then the surfactant (100mg/kg, Curosurf<sup>®</sup>) was administrated without any delay. Approximately six hours after the surfactant administration, the neonate was submitted to x-ray and blood gas exam. If the results of the exams allowed extubation, the continuous drug infusion was stopped. All periods of time since the neonate birth were recorded (CPAP therapy duration, time from birth to intubation, time from birth to surfactant therapy, time from birth to the

beginning of drug infusion, the continuous infusion duration, and time to be awaked and to be extubated after the end of the continuous infusion).

#### *Ethical aspects*

The Ethics Committee of our institution has approved the study and an informed consent was obtained from the parents of all selected subjects.

#### *Statistical Analysis*

Data were expressed as mean and standard deviation for quantitative variables and as percentages for categorical variables. Non-paired Student *t* test or Wilcoxon-Mann-Whitney test were used to compare quantitative variables; chi-square or Fisher exact test compared the categorical variables. Two-way analysis of variance for repeated measures was used to analyze hemodynamic variables followed by post hoc multiple comparison with Student-Newman-Keuls (S-N-T) test. Statistical analysis was performed by statistical packages SPSS. The value of *p* was set at 0.05.

## **Results**

A total of 26 neonates (gestational ages between 28 and 34 wk) with RDS were initially enrolled from April 2004 to November 2005. Five did not require endotracheal intubation and the parents of one patient refused to give the informed consent. Of twenty patients who completed the study, an equal number was randomized to use either remifentanyl (*n*=10) or morphine (*n*=10).

#### *Demographic and RDS characteristics*

Both groups had similar demographic characteristics (Table 1). All patients were delivered by cesarean section and none had birth traumas or acute asphyxia. No difference between the groups was observed regarding the severity of RDS (Table 2).

INSERT TABLE 1
----------------

INSERT TABLE 2
----------------

We have not observed pneumothorax, pleural effusion, atelectasis, pneumonia, pulmonary hypertension or pulmonary haemorrhage before intubation or during the continuous infusion of the opioids. Accidental extubation did not occur during the study protocol. One patient from each group had an episode of apnea during CPAP therapy before the intubation.

The groups were not different concerning the periods of time from birth to intubation ( $p=0.812$ ) and the time from the beginning of CPAP therapy to intubation ( $p=0.912$ ). The same result was also observed with the time from intubation to the administration of surfactant ( $p=0.550$ ) and from birth to begin the continuous infusion of opioids ( $p=0.869$ ). In addition, the duration of opioid continuous infusion did not differ between the two groups ( $p=0.565$ ) (Table 2).

However, significant differences between the groups were observed regarding the time to be awaked and to be extubated after the interruption of the opioid infusion. Figure 1 shows that the patients that received remifentanil were completely awake and consequently, prone to be extubated faster than those neonates that received infusion of morphine.

FIGURE 1
----------

*Hemodynamic and respiratory parameters*

Figure 2 shows the comparison between hemodynamic and respiratory parameters in the first twenty minutes of continuous infusion. No differences between groups were found regarding the BP and SPO<sub>2</sub> at 0, 5, 10, 15 and 20 minutes of opioids infusion. In addition, BP and SPO<sub>2</sub> values obtained at 5, 10, 15 and 20 minutes of infusion did not differ from baseline measurements (time 0) as shown in Panel A and C. In contrast, both infusions produced reductions of HR (panel B). At 5, 10, 15 and 20 minutes of morphine infusion, HR measurements were significantly lower than basal values. A decrease in HR was observed only after 15 minutes of remifentanil infusion.

However, the measurements of mean airway pressure (Pwa) at 5, 10 and 15 minutes were higher in the group of patients that received remifentanil than those that received morphine ( $p < 0.05$ ) (Panel D).

FIGURE 2 - Panel A

FIGURE 2 - Panel B

FIGURE 2- Panel C

FIGURE 2- Panel D

During the continuous infusion of the drugs, four patients receiving remifentanil and five infused with morphine required volume expansion with similar total amounts of saline solution (18.7 ml/kg in morphine group vs. 16ml/kg in remifentanil group). Due to sings of hypoperfusion, three patients treated with remifentanil used vasoactive amines:

two patients used dopamine and dobutamine and one used only dobutamine. Among neonates that were infused with morphine, six also used vasoactive amines: five used only dobutamine and one used dobutamine and dopamine. In both groups the amine infusions did not exceed 55 hours. At the 4<sup>th</sup> day of life the amine infusion was interrupted and all neonates were hemodynamically stable. One patient infused with remifentanyl and two that received morphine required a reduction in opioid infusion rate.

No differences were found in BP and HR records immediately before the interruption of continuous infusion. However, BP values were significantly higher in the remifentanyl group at 20 and 40 minutes after interruption of the drug comparing to the morphine group ( $p < 0.05$ ) (data not shown).

#### *Pain and stress evaluation*

The comparisons between both treatments were also performed based on pain and stress scores: Neonatal Infant Pain Scale and Comfort scale. No statistical differences between the groups were observed at the beginning of the continuous, immediately before the interruption of continuous infusion and just before extubation ( $p > 0.05$ ) (Table 3). Considering the time when the continuous infusion was started and the time immediately before extubation (the first nine hours of continuous infusion) both groups showed similar levels of sedation and analgesia ( $p > 0.05$ ) (data not shown). In this way, both treatments produced good levels of sedation as confirmed by the NIPS and Comfort scores.

INSERT TABLE 3
----------------

When the opioid infusion was interrupted, the scores were applied at each 20 minutes during the first hour. In patients that received remifentanyl, all NIPS values were significantly increased when compared to morphine-treated neonates (first measure: 0.0 (0-

1) in the morphine group vs 2.5 (0-6); second measure: 0.0 (0-1) in the morphine group vs. 3.0 (0-4) in the remifentanil group; third measure: 0.5 (0-1) in the morphine group vs. 2.5 (1-4) in the remifentanil group, for the NIPS ( $p < 0.05$  for all comparisons) and second measure: 12.5 (10-15) in the morphine group vs. 19.5 (10-29) in the remifentanil group; third measure: 12 (10-18) in the morphine group vs. 18.5 (14-27) in the remifentanil group, for the Comfort ( $p < 0.05$  for all comparisons).

#### *Adverse effects*

No severe complications or adverse effects were observed during and after intravenous infusion of both drugs. Mild transitory hypotension (mean BP  $< 28$  mmHg) was observed in two patients receiving morphine and in three infused with remifentanil. No patient presented persistent bradycardia (HR  $< 100$ ) that required intervention.

No neonate presented cardiac arrhythmia, cutaneous rash, seizure or abnormal movements during the infusion of both opioids. However, 5 patients per group had urinary retention during infusion; and 3 infused with morphine remained with urinary retention even after the interruption of the infusion. One patient previously treated in the morphine group required another intubation due to apnea even in CPAP therapy. Reintubation was not necessary among patients that received remifentanil infusion.

#### *Follow up*

Blood gas measurements before extubation were similar in both groups (pH:  $7.22 \pm 0.06$  in morphine group vs.  $7.20 \pm 0.05$  in remifentanil group; PaCO<sub>2</sub>:  $50.5 \pm 12.4$  in morphine group vs.  $53.1 \pm 8.4$  in remifentanil group; PaO<sub>2</sub>:  $117.6 \pm 57.4$  in morphine group vs.  $150.9 \pm 108.6$  in remifentanil group; and bicarbonate:  $19.8 \pm 2.6$  in morphine group vs.  $21.1 \pm 2.7$  in remifentanil group,  $p > 0.05$  for all comparisons).

The comparison among patients in both groups in the first six hours following extubation indicated that there were no differences concerning HR, BP, SpO<sub>2</sub>, NIPS and Comfort scores ( $p>0.05$ ) (data not shown).

Before hospital discharge, all patients presented normal clinical and neurological evaluations. Both groups did not differ in the time of using umbilical catheter or percutaneous catheters, the time of starting enteral diet and, the duration of parenteral nutrition and hospitalization ( $p>0.05$  for all comparisons).

## **Discussion**

There are several studies indicating that control of stress and pain in neonates can improve morbidity and mortality (8,17,18,19). Opioids agents have been used in mechanically ventilated neonates but there are limited data comparing their efficacy and adverse effects (1,3,19). The present study compared continuous infusion of remifentanil and morphine in mechanically ventilated neonates regarding the time to awake and to extubate them after the interruption of the administration. We also assessed stress- and pain-related hemodynamic and ventilatory variables as well as adverse effects secondary to the infusion of the opioid agent. The most remarkable find of our study was the shorter time needful to awake and to extubate the neonates in the group of remifentanil than morphine infusion.

It should be noted that both groups were homogeneous considering demographic and clinical characteristics of RDS. Thus, we believe that the main reason for this great difference between the groups about the time to awake (18.9 times increase in morphine group) and to extubate (12.2 times increase in morphine group) the neonates can be explained by the better pharmacokinetic profile of remifentanil than morphine during continuous infusion. Furthermore, a post hoc power calculation using the observed sample

sizes, the time to the patients be awaked and extubated, and a type 1 error rate of 5% demonstrates that our study has a statistical power of 96% that the difference among the two groups regarding these times was not due to chance alone (nQuery 4.0 package). Morphine, the prototypical and widely used opioid in ventilated neonates, is mainly metabolized in the liver and exhibits a delayed clearance in preterm and full-term neonates, with pooled analyses showing a  $T_{1/2\beta}$  of 9h in preterm neonates (1). Unlike morphine, remifentanyl is metabolized by esterases that are widespread throughout the plasma, red blood cells, and interstitial tissues (11). It has also a rapid onset of action and, a fast decrease in plasma concentration after interruption of administration (11,20). This means that accumulation does not occur with remifentanyl and its context-sensitive half-time (i.e. the time required for drug's plasma concentration to decrease by 50% after cessation of an infusion) remains consistently short (3.2 minutes), even following an 8-hour infusion (21). In sharp contrast, morphine has a tendency to accumulate and its plasma concentration may even increase when the continuous infusion has stopped (3,20).

The differences between the pharmacokinetic of remifentanyl and morphine are even more evident in premature neonates due to the immaturity in metabolic systems (3,22). Koren et al.(23) determined the elimination half-life of morphine in five infants less than 4 days of age. The mean value from four of the five infants was 7.93h; the fifth infant was 2 days old, had a 35-week gestation and, had an elimination half-life of 28h. The steady-state concentration achieved during continuous infusion is a function of clearance and infants in the first week of life will achieve a higher serum concentration at steady state than older infants with the same infusion rate. When the drug is then discontinued, concentration will decline more slowly in the newborn infants because of their longer elimination half-life. The combination of higher steady-state morphine concentrations when infusions are discontinued and the slower rate of decrease due to slower clearance

may be responsible for the prolonged duration of action of morphine in neonates (22). This probably occurs due to the immaturity of the hepatic glucuronidation, tissue binding or distributional phenomenon (late phase of morphine elimination) and, at least in part, to the enterohepatic circulation. Thus, remifentanyl appears to be a good option when an early extubation of the neonate is predictable. Indeed, in a recent study it has been demonstrated that infusion doses of remifentanyl around  $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  was safe and efficacy to provide sedation and analgesia for infants during mechanical ventilation (13).

In this study there were no significant differences in the incidence of cardiovascular effects between the two groups of drug infusion. Our data are also in agreement with the literature that has shown that the incidence and severity of cardiorespiratory side effects of opioid infusions in preterm neonates may not be as great as initially has thought (3,13,14). In both groups of patients there was a reduction in HR during the first 20 minutes of continuous infusion. In the remifentanyl group this reduction was seen only 15 minutes after the continuous infusion has started. Since the continuous infusion has started 15 minutes after a successful intubation in the remifentanyl group this was probable the time when the drug was reaching the equilibrium among the infusion rate and the plasma levels, since the bolus used for intubation probably had already been cleared. On the other hand, four patients in the morphine group received two boluses of morphine with an interval of 120 seconds in order to obtain good conditions for intubation. Thus, it is possible that these *boluses* in addition to the continuous infusion probably were responsible for an earlier decrease in HR observed with morphine infusion.

The number of patients with low perfusion and hypotension were also no different between the groups and there were no differences about the use of volume expansion and vasoactive amines. It was observed in the NEOPAIN study (8) that the heart rate was significantly lower in the morphine group than in the placebo group and hypotension also

occurred more frequently in the morphine group than in the placebo group after the loading dose and, after 24h of starting the infusion. Hypotension and bradycardia are part of the histamine response to morphine and are associated with a rapid intravenous bolus administration. Morphine has been shown to cause significant and also non-significant decreases in blood pressure, as well as to have no effect at all on blood pressure. The hypotensive effect of morphine seems to be apparent when high doses are used (200 $\mu$ g/kg over 2 h followed by 25 $\mu$ g/kg/h or more). Therefore, the hypotensive effect of morphine will probably be minimal with the currently recommended analgesic doses. However, the hypotensive response may be an indirect effect of analgesia obtained with morphine since pain is generally accompanied by an increase in cardiac sympathetic activity (3). The hemodynamic responses (decrease in heart rate and decrease in blood pressure) observed with remifentanil were similar to those reported with other  $\mu$ -acting opioids (3, 24). Indeed, doses up to 2 $\mu$ g/kg of remifentanil produce minimal alterations of systemic blood pressure and heart rate (24).

The use of opioids for sedation and pain control in newborns is associated with many adverse effects. However, in this study no severe complications were observed during and after intravenous infusion of both drugs. However, we were concerned about the increase in mean airway pressure in the remifentanil group after the beginning of the infusion. There are two major possibilities to explain this effect. First, the patients in the morphine group could be more adapted to ventilation than the remifentanil group since they were still under the action of the initial bolus of the drug. Second, it is possible that the bolus of remifentanil and the continuous infusion could have caused a mild chest rigidity only detected by an increase in the mean airway pressure necessary to ventilate the neonate in the first minutes. We did not have any case of rigidity that necessitates treatment after the bolus or during the continuous infusion. Doses less than 2 $\mu$ g/kg given

over one minute have not been reported to cause rigidity (12,13,24). However it is important to mention that this increase in mean airway pressure was only in the first 15 minutes and did not cause any significant effect in the BP and SPO<sub>2</sub> of the neonates in remifentanil group.

Both drugs reduced the pain and stress scores of the two scales evaluated showing that morphine and remifentanil were able to provide adequate sedation in the premature neonates during mechanical ventilation. It was not necessary to increase the infusion in any case. An original meta-analysis was conducted to compare the efficacy and the safety of intravenous morphine and placebo in terms of behavioral and physiologic markers of pain and stress in mechanically ventilated premature infants (1). The primary outcome was pain response, as measured by PIPP (Premature infant pain profile) scale, and the secondary outcomes included IVH (intraventricular hemorrhage), PVL (periventricular leukomalacia), NEC (necrotizing enterocolitis), PDA (patent ductus arteriosus), BPD (bronchopulmonary dysplasia), mortality, number of days of ventilation or supplemental oxygen use, and, adverse effects associated with morphine. Morphine infusion reduced the pain and stress in mechanically ventilated premature neonates that, however, were associated with an increase in the number of days with mechanical ventilation (1). Despite the statistical power of our sample size was of 96% regarding the differences between the groups in the time to be awaked and to be extubated, the population of our study was not enough to compare neurologic outcomes, duration of hospitalization and, mortality. It is also noteworthy that ethical concerns preclude the inclusion of a placebo group in order to compare the pain scores, changes in physiologic parameters and, adverse reactions.

The neonates in the remifentanil group showed a significant faster increase in the scores of pain and stress compared to morphine group after interruption of the drugs, which is probably due to the pharmacokinetics profile of the drug. It is well known that a

rapid development of  $\mu$ -receptor tolerance with remifentanyl could happen and hyperalgesia is also a concern (13,25). However, we did not find any indirect sign of hyperalgesia in neonates since there was no increase in the NIPS and COMFORT scores or abnormal agitation, when we compared the two groups during the first six hours after the extubation.

### **Conclusion**

In summary, our results showed that the profile of remifentanyl allowing a rapid recovery after discontinuation, the absence of side effects and, a good level of sedation and analgesia support the choice of this opioid for sedation in the NICU. Remifentanyl could be a helpful drug for short-term sedation of small infants during respiratory support.

## References

- 1- Aranda JV, Carlo W, Hummel P *et al.* Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther* 2005; **27**: 877-899.
- 2- Shah V, Ohlsson A. The effectiveness of premedication for endotracheal intubation in mechanically ventilated neonates: A systematic review. *Clin Perinatol* 2002; **29**: 535-554.
- 3- Franck LS, Miaskowski C. The use of intravenous opioids to provide analgesia in critically ill, premature neonates: a research critique. *J Pain Symptom Manage* 1998; **15**: 41-69.
- 4- Lago P, Guadagni A, Merazzi D *et al.* Pain management in the neonatal intensive care unit: a national survey in Italy. *Paediatr Anaesth* 2005; **15**: 925-931.
- 5- Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal Intensive Care Unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002052.
- 6- Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; **155**: 173-180.
- 7- American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on Surgery, Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics* 2000; **105**: 454-461.
- 8- Anand KJS, Hall RW, Desai N *et al.* Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet* 2004; **363**: 1673-1682.

- 9- Taddio A. Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. Pain in vulnerable infants. *Clin Perinatol* 2002; **29**: 493-509.
- 10- Anand KJ, Barton BA, McIntosh N *et al.* Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN Trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; **153**: 331-338.
- 11- Welzing L, Roth B. Experience with Remifentanil in neonates and infants. *Drugs* 2006; **66**: 1339-1350.
- 12- Silva YP, Gomez RS, Barbosa RF *et al.* Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. *Pediatr Anesth* 2005; **15**: 993-996.
- 13- Stoppa F, Perrotta D, Tomasello C *et al.* Low dose remifentanyl infusion for analgesia and sedation in ventilated newborns. *Minerva Anestesiol* 2004; **70**: 753-761.
- 14- Sammartino M, Bocci MG, Ferro G *et al.* Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanil in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity: clinical experience. *Paediatr Anaesth* 2003; **13**: 596-602.
- 15- Lawrence J, Alcock D, McGrath P *et al.* The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993; **12**: 59-66.
- 16- Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM *et al.* Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992; **17**: 95-109.
- 17- Pokela ML. Pain relief can reduce hypoxemia in distressed neonates during routine treatment procedures. *Pediatrics* 1994; **93**: 379-383.

- 18- Dyke MP, Kohan R, Evans S. Morphine increases synchronous ventilation in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1995; **31**:176-179.
- 19- van Lingen RA, Simons SH, Anderson BJ *et al.* The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. *Clin Perinatol* 2002; **29**: 511-534.
- 20- Tibboel D, Anand KJ, van den Anker JN. The pharmacological treatment of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; **10**: 195-205.
- 21- Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS Drugs* 2004; **18**: 1085-1104.
- 22- Lynn AM, Slattery JT. Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology* 1987; **66**: 136-139.
- 23- Koren G, Butt W, Chinyanga H *et al.* Postoperative morphine infusion in newborn infants: assessment of disposition characteristics and safety. *J Pediatr* 1985; **107**: 963-967.
- 24- Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; **89**: 7-14.
- 25- Joly V, Richebe P, Guignard B *et al.* Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; **103**: 147-155.

**Table 1** – Demographic characteristics of the patients treated with morphine or remifentanil

<i>Characteristics</i>	<i>Morphine (n=10)</i>	<i>Remifentanil (n=10)</i>	<i>p value</i>
<b>Birth weight (kg)</b>	1.62 (0.37)	1.45 (0.31)	0.306
<b>Length (cm)</b>	41.45 (1.95)	41.0 (4.3)	0.779
<b>Gestational age (weeks)</b>	31.35 (1.67)	31.27 (1.46)	0.905
<b>Sex (male/female)</b>	2/8	3/7	0.697
<b>Apgar (5 minute)</b>	9 (9-10)	9 (7-10)	0.065
<b>Mother's age</b>	30.30 (4.30)	32.10 (5.34)	0.418

**Note:** Values are expressed as mean and standard deviation (SD) except Apgar scores at 5 minutes, which are expressed as median (range).

**Table 2** – Respiratory distress syndrome characteristics of the patients treated with morphine or remifentanil

<i>Characteristics</i>	<i>Morphine (n=10)</i>	<i>Remifentanil (n=10)</i>	<i>p value</i>
<b>Bag-mask ventilation in the first minute of life</b>	3/10	4/10	0.650
<b>Time from birth to intubation (min)</b>	270.0 (405.0)	150.1 (36.2)	0.812*
<b>Time of CPAP therapy up to intubation</b>	241.0 (405.0)	121.3 (36.7)	0.912*
<b>Time from intubation to surfactant therapy</b>	112.2 (39.4)	98.6 (38.7)	0.550
<b>Time from birth to begin the continuous infusion</b>	294.0 (405.0)	165.1 (36.2)	0.869*
<b>Duration of continuous infusion</b>	476.6 (103.6)	516.5 (70.4)	0.565
<b>Silverman-Andersen Score</b>	6.5 (5-7)	7 (5-8)	0.2575

**Note:** Values are expressed as mean and standard deviation (SD). \*Mann-Whitney test was used for non-parametric distribution and for the categorical variable (Silverman-Andersen score).

**Table 3** – Comparison of pain and stress according to Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) and Comfort scale, respectively, at different periods of the continuous infusion (CI) with morphine or remifentanyl.

<b>Time</b>	<b>Scale</b>	<b>Morphine</b>	<b>Remifentanyl</b>	<b>p value</b>
At the beginning of the CI	NIPS	0.0 (0-2)	0.0 (0-0)	0.473
	Comfort	11.5 (8-14)	10 (8-12)	0.139
Just before stopping the CI	NIPS	0.0 (0-1)	1.5 (0-3)	0.112
	Comfort	12.5 (10-19)	16 (9-19)	0.237
Just before extubation	NIPS	3.0 (0-6)	3.0 (2-7)	0.145
	Comfort	22.5 (12-27)	24 (19-34)	0.237

**Note:** Values are expressed as median followed by minimal and maximal values (min-max). Mann-Whitney test was used to compare the variables.

Fig. 1

Panel A

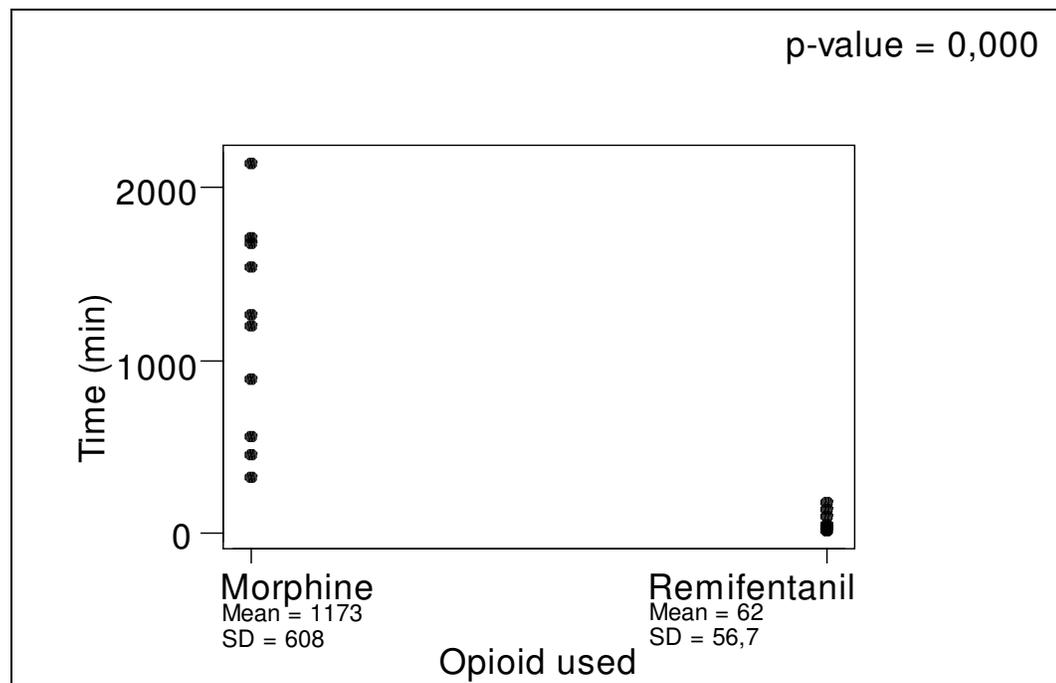


Fig. 1

Panel B

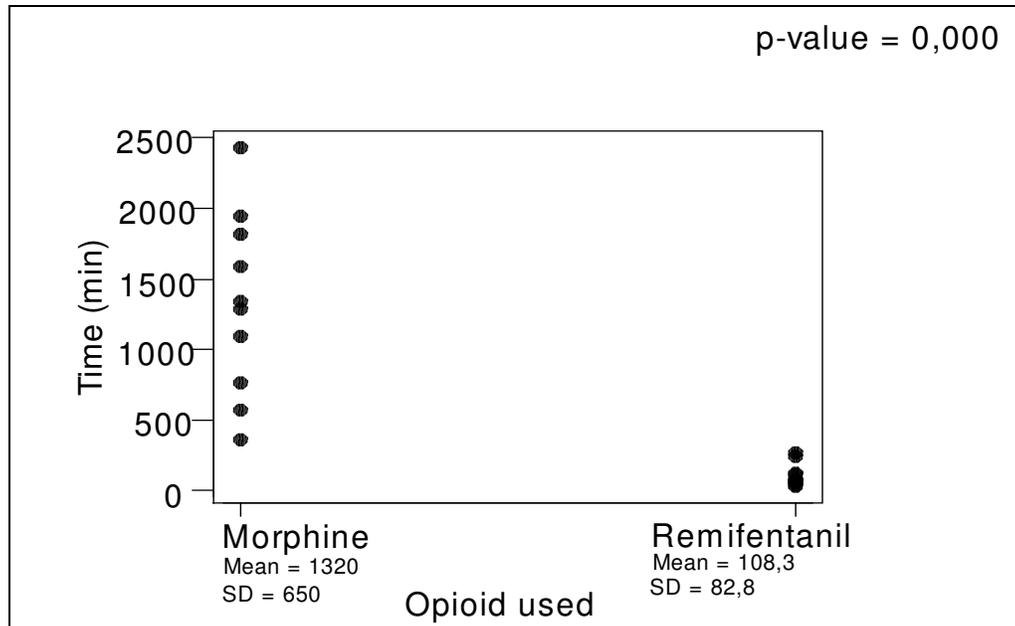


Fig. 1

Panel C

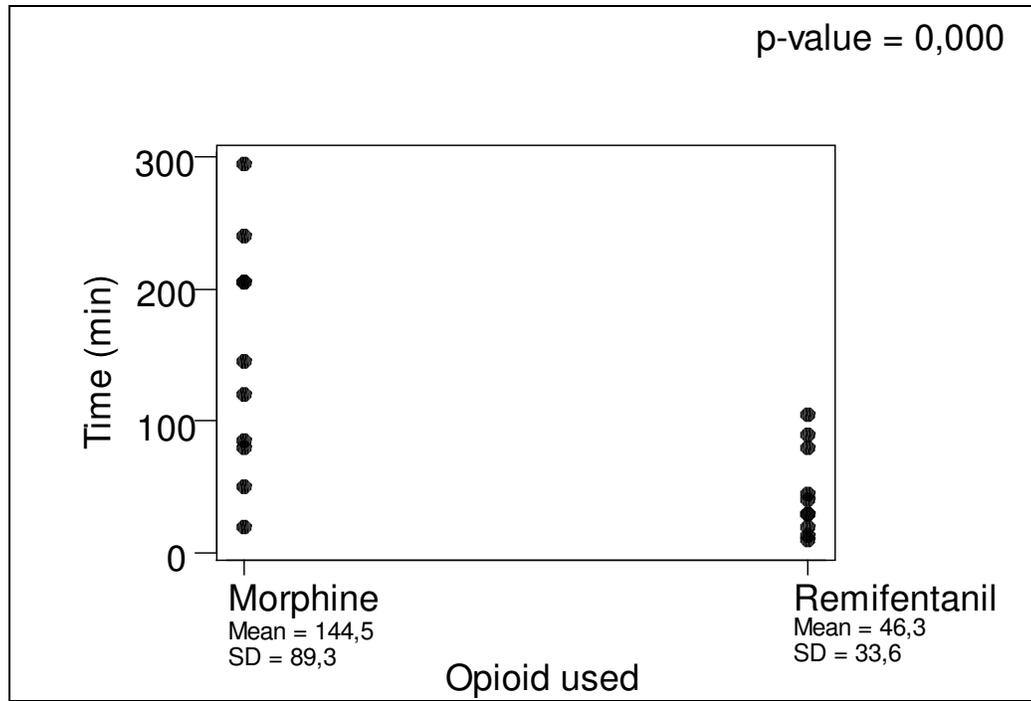


Fig 2

Panel A

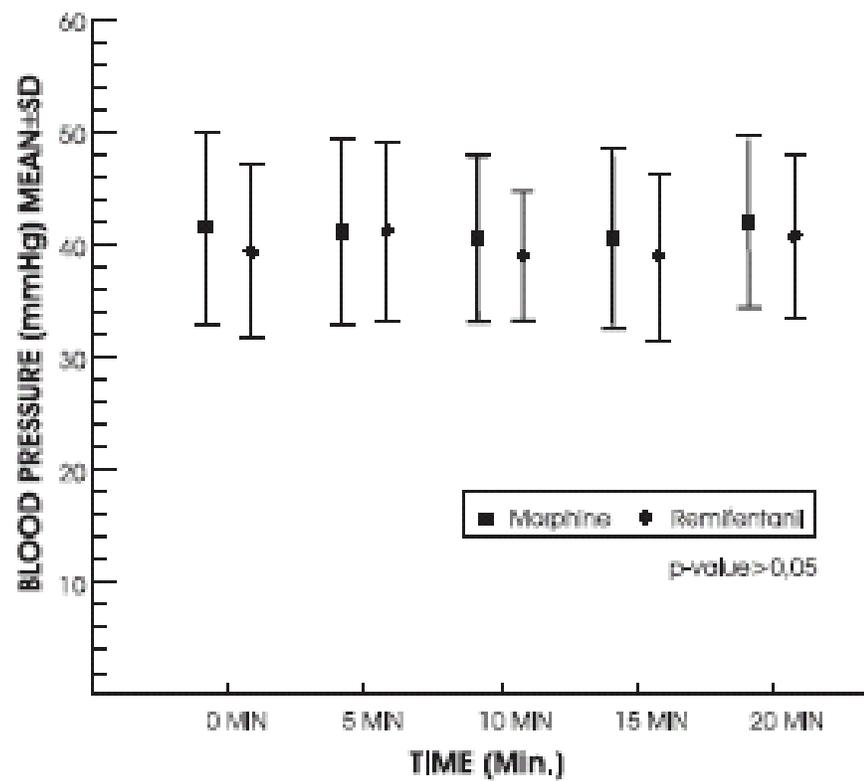


Fig. 2

Panel B

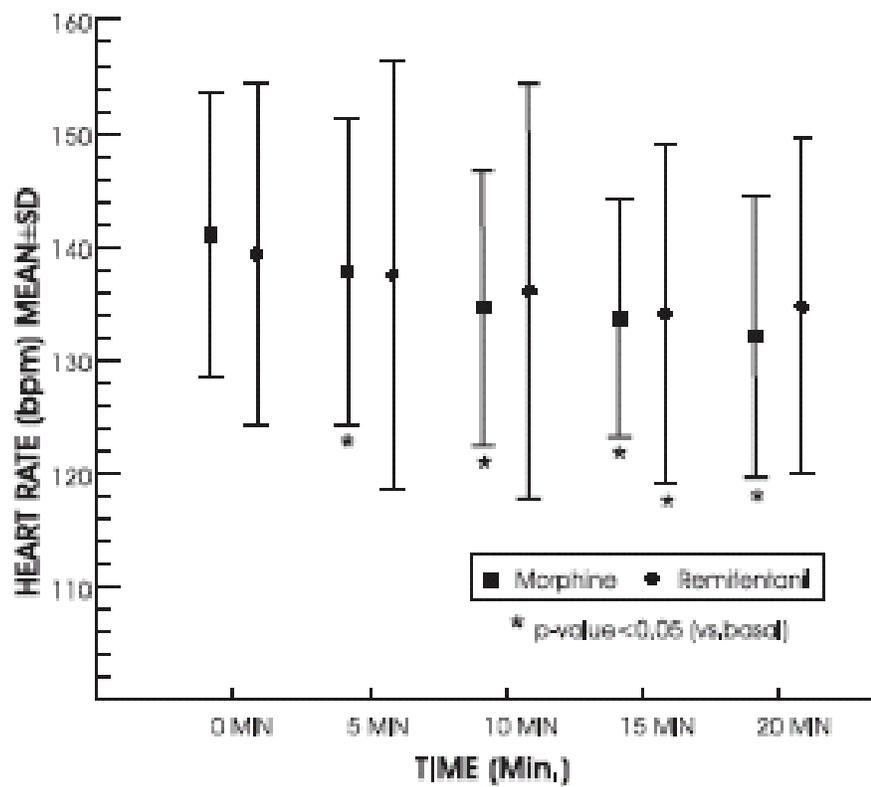


Fig. 2

Panel C

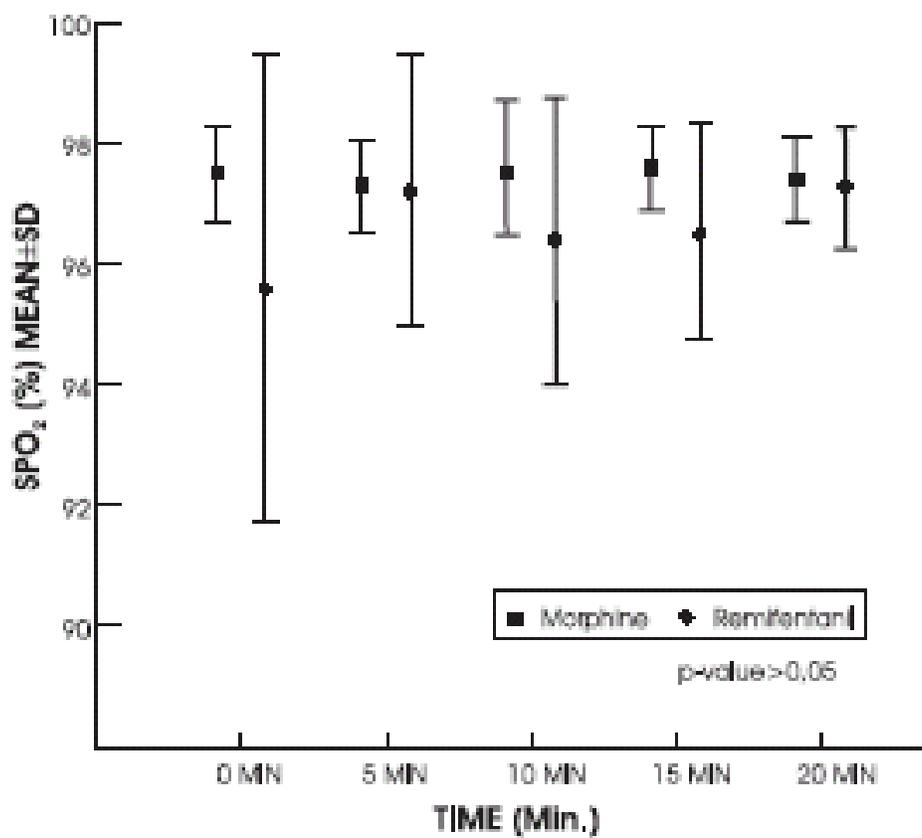
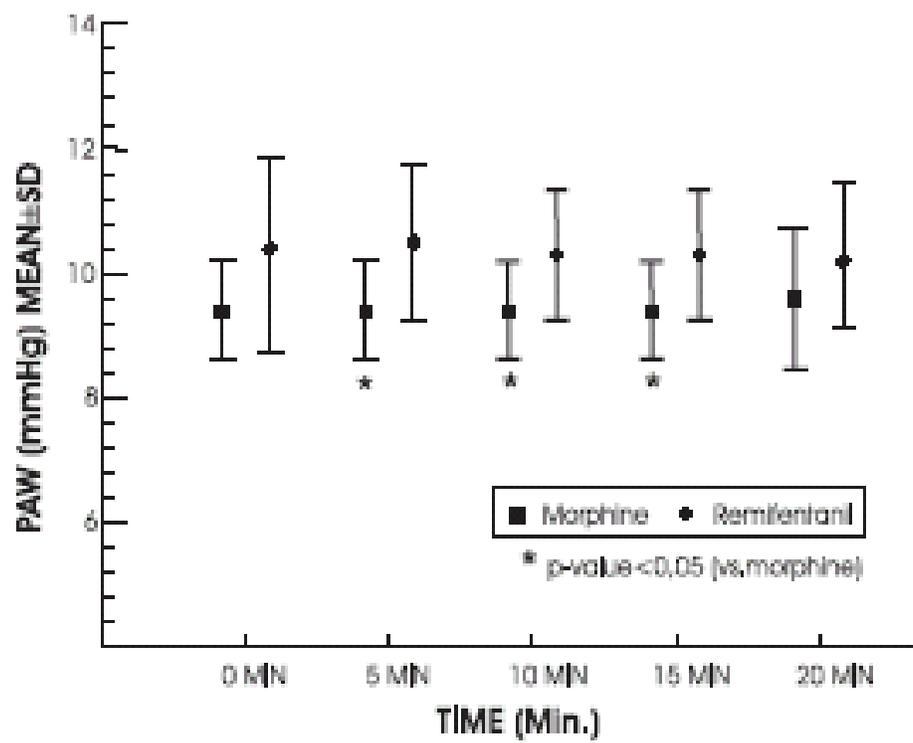


Fig. 2

Panel D



## Figure legends

**Figure 1** – Comparison between the time required for the neonate to be awaked (Panel A) and extubated (Panel B) after the interruption of the opioids' infusion. Comparison between the intervals of time required for the awake neonate be extubated (Panel C) in the patients infused with morphine or remifentanil.

**Figure 2** – Comparison between blood pressure (BP, panel A), heart rate (HR, panel B), oxygen saturation (SPO<sub>2</sub>, panel C) and mean airway pressure (Paw, panel D) in the morphine and remifentanil infused patients at 0, 5, 10, 15 and 20 minutes after the start of continuous infusion.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo insere-se num contexto onde pode ser observada grande discrepância entre o desenvolvimento científico e a prática na assistência das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

Se, por um lado, já se buscam drogas com menos efeitos colaterais e chama-se a atenção para os efeitos deletérios no sistema nervoso central do uso de drogas sedativas/analgésicas, por outro lado muitos centros ainda não estão preparados para a abordagem da dor em Neonatologia, não possuem protocolos para essa finalidade e ignoram a necessidade desse tipo de tratamento no dia-a-dia da assistência ao recém-nascido, assim como as repercussões a longo prazo da dor não tratada.

Essa realidade pode ser exemplificada por um recente trabalho que investigou a extensão e o tipo de pré-medicação usada para a intubação traqueal eletiva em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal nos Estados Unidos (SARKAR *et al.*, 2006). O levantamento revelou que a maioria dos diretores dos programas de residência em Neonatologia relata que nem sempre usam pré-medicação, apesar dos comprovados benefícios fisiológicos e práticos com o seu uso (SARKAR *et al.*, 2006). Além disso, apenas uma minoria das Unidades Neonatais tinha protocolos de sedação bem definidos. Essa realidade não é diferente em outros países, inclusive no Brasil (BONOW *et al.*, 2004).

A inabilidade de se comunicar de maneira alguma nega a possibilidade de que um indivíduo esteja passando por uma experiência dolorosa e esteja necessitando de tratamento para o alívio da dor. Porém, detectar e quantificar a sensação dolorosa em recém-nascidos e lactentes é tarefa complexa, principalmente pelo fato de os recém-nascidos não conseguirem verbalizar e comunicar esse fenômeno subjetivo (CRAIG;

KOROL; PILLAI, 2002). No entanto, existem marcadores biológicos e escalas que levam em conta mudanças fisiológicas e comportamentais que permitem tal avaliação (MACHADO; BARBOSA; SILVA, 2006; MARCATTO; MACHADO; SILVA, 2006; STEVENS; GIBBINS, 2002).

Por exemplo, foi verificado que recém-nascidos prematuros submetidos a: ventilação mecânica, fisioterapia torácica e sucção do tubo endotraqueal apresentam aumento significativo da concentração plasmática de epinefrina e noraepinefrina, estando essa resposta diminuída em recém-nascidos em uso de drogas sedativas (GREISEN *et al.*, 1985). Além disso, elevações nos níveis basais de catecolaminas foram correlacionados com aumento da mortalidade nas Unidades Neonatais (ARANDA *et al.*, 2005). Porém, as conseqüências da dor em recém-nascidos vulneráveis ainda são pouco estudadas e mais pesquisas são necessárias para promover um entendimento mais amplo sobre o tema.

A dor não tratada pode trazer conseqüências definitivas ao desenvolvimento do recém-nascido. Acredita-se que as experiências vividas no período neonatal, e talvez antes, são capazes de reprogramar os sistemas ativadores do estresse no cérebro em desenvolvimento (FITZGERALD; BEGGS, 2001). O substrato neurobiológico para a experiência dolorosa sofre modulação, alterando a arquitetura cerebral final naqueles recém-nascidos prematuros que sofreram internação prolongada devido aos inúmeros estímulos de dor e estresse durante o período de maior desenvolvimento do cérebro (FITZGERALD; BEGGS, 2001; GRUNAU; HOLSTI; PETERS, 2006). Nesse contexto, a atividade neuronal endógena apropriada é crítica para o desenvolvimento dos circuitos do sistema nervoso; em contrapartida, o estímulo sensorial inapropriado pode alterar os padrões de atividade neuronal, levando a um desenvolvimento cerebral anormal (FITZGERALD; BEGGS, 2001; GRUNAU; HOLSTI; PETERS, 2006).

Durante o terceiro trimestre da vida fetal, a atividade sinaptogênica é crucial, uma vez que a arquitetura do cérebro está em desenvolvimento. Neurônios inativos morrem como um processo natural no cérebro em desenvolvimento. Entretanto, atividade aberrante devido à exposição repetitiva à dor e ao estresse pode causar alterações profundas na localização e extensão da morte celular programada e não programada (BHUTTA; ANAND, 2002). A plasticidade aumentada durante essa fase implica que os efeitos da dor e do estresse podem ser muito mais profundos quando comparados com as mesmas experiências em outro estágio do desenvolvimento (BHUTTA; ANAND, 2002).

Embora as pesquisas tenham enfatizado os estímulos dolorosos agudos e únicos, a maior importância clínica para os recém-nascidos prematuros se encontra nas experiências conjugadas de estresse, desconforto e da dor crônica e repetitiva (GRUNAU, 2002). A exposição de recém-nascidos prematuros à dor tem-se mostrado capaz de alterar a diferenciação cerebral e afetar o desenvolvimento tardio no que se refere à capacidade cognitiva, áreas da linguagem, visão, motora, aprendizado, memória e comportamento (GRUNAU, 2002; VOHR *et al.*, 2000). Nesse sentido, toda e qualquer intervenção nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal devem levar em conta a presença ou ausência de estímulo doloroso, o tipo de droga usada para sedação e analgesia e o tempo de exposição a esses agentes. Entretanto, uma questão crítica continua a existir – os analgésicos possuem alguma função nas mudanças a longo prazo do sistema nervoso central? O tratamento farmacológico da dor em recém-nascidos durante a ventilação mecânica preveniria maiores seqüelas antes da alta das Unidades de Terapia Intensiva Neonatais?

Os estudos têm apresentado resultados controversos quanto ao uso da morfina de modo preemptivo para melhorar os efeitos adversos sobre o neurodesenvolvimento dos prematuros (MacGREGOR *et al.*, 1998; TADDIO, 2002; VAN LINGEN *et al.*, 2002). Assim, de acordo com um estudo coorte avaliando crianças de cinco a seis anos (ex-

prematurus) que haviam recebido morfina ou outras drogas enquanto em ventilação mecânica, não houve diferenças significativas nos resultados de testes de avaliação cognitiva, neuromotor ou comportamental, apesar do grupo que recebeu morfina ter mostrado tendência a melhores resultados nos três testes (MacGREGOR *et al.*, 1998). Os estudos sinalizam que o uso da infusão contínua de morfina durante a ventilação mecânica parece reduzir a dor e o estresse nos recém-nascidos prematuros, apesar de aumentar o número de dias de ventilação mecânica (ARANDA *et al.*, 2005).

Em relação aos outros agentes analgésicos/sedativos/hipnóticos não opióides, dois trabalhos recentes chamaram a atenção para os efeitos dessas drogas sobre o sistema nervoso central em desenvolvimento (JEVTOVIC-TODOROVIC *et al.*, 2003; YON *et al.*, 2005). Os resultados mostraram que a exposição de ratos a um coquetel anestésico composto de midazolam, isoflurano e óxido nitroso desencadeou um processo de apoptose em várias áreas do cérebro, resultando na perda de muitos neurônios, com repercussões na memória e no aprendizado (JEVTOVIC-TODOROVIC *et al.*, 2003; YON *et al.*, 2005).

A neurodegeneração apoptótica pode ser induzida no cérebro do rato em desenvolvimento por drogas que bloqueiam os receptores NMDA ou que ativem os receptores GABA<sub>A</sub> (JEVTOVIC-TODOROVIC *et al.*, 2003; YON *et al.*, 2005). As deficiências no aprendizado e da memória poderiam ser explicadas pela perda de sinapses na região hipocampal. O pico da vulnerabilidade à ação apoptótica das drogas ocorre na fase sinaptogênica do crescimento (estirão) cerebral, que se caracteriza por taxa acentuada de crescimento devido à intensa arborização dendrítica e diferenciação neuronal (YON *et al.*, 2005). Em humanos, o pico do crescimento cerebral ocorre entre o último mês de gestação e os primeiros seis meses de vida. Durante a sinaptogênese, o processo de apoptose ocorre naturalmente em menos de 1% dos neurônios. Estudando o cérebro de ratos, Yon *et al.* (2005) verificaram que a via intrínseca da apoptose é mais vulnerável no

cérebro de ratos durante o pico da sinaptogênese (sétimo dia de vida). A ativação das vias intrínseca e extrínseca tem papel importante no processo de neurodegeneração, sendo que a primeira é ativada em fases iniciais da exposição aos anestésicos (primeiras duas horas) e a segunda atua numa fase mais tardia (4-6 horas após a exposição) - (YON *et al.*, 2005). Tendo em vista a maior vulnerabilidade da via intrínseca da apoptose neuronal, postula-se que exposições freqüentes e de curta duração a agentes analgésicos/sedativos sejam mais deletérias do que uma exposição única, mesmo que de longa duração (YON *et al.*, 2005).

Agentes agonistas GABA<sub>A</sub>, venosos (benzodiazepínicos, barbitúricos, propofol e etomidato), inalatórios (isoflurano, halotano e sevoflurano) e os antagonistas não competitivos dos receptores NMDA (cetamina, óxido nitroso e xenônio) são drogas que potencialmente desencadeiam o processo apoptótico (JEVTOVIC-TODOROVIC *et al.*, 2001; 2003; YON *et al.*, 2005). Existe então um dilema sobre o uso ou não de agentes para sedação e analgesia em recém-nascidos. Se, por um lado, esses fármacos parecem oferecer proteção neuronal no cérebro em desenvolvimento, por outro se acredita que sejam capazes de induzir lesões por neuroapoptose (ANAND; SORIANO, 2004; JEVTOVIC-TODOROVIC, 2005).

Em relação às drogas para sedação e analgesia em terapia intensiva neonatal, os opióides (agonistas dos receptores  $\mu$ ) não apresentam, aparentemente, a capacidade de induzir apoptose, embora os resultados obtidos com o uso dessas drogas em neonatos sejam por vezes controversos.

Um estudo randomizado, multicêntrico e duplo-mascarado, *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia* (NOPAIN), avaliou o uso da morfina, do midazolam e placebo em 67 recém-nascidos pré-termos de 24-32 semanas (ANAND *et al.*, 1999). Os níveis de dor foram mais baixos nos pacientes recebendo morfina e midazolam comparados com os que receberam placebo com menos necessidade de analgesia adicional. Por outro lado,

resultados neurológicos adversos (morte, hemorragia periintraventricular de grau III e IV e leucomalácia) ocorreram com menos frequência no grupo que recebeu morfina do que naqueles tratados com midazolam e placebo (4, 32 e 24%, respectivamente;  $p=0,03$ ), sem diferença na avaliação neurocomportamental aos 36 meses (ANAND *et al.*, 1999).

Saarenmaa *et al.* (1999) compararam, em um estudo randomizado e duplo-mascarado, a infusão contínua de morfina  $20\mu\text{g/Kg/h}$  ou fentanil  $1,5\mu\text{g/Kg/h}$  em um grupo heterogêneo de neonatos submetidos à ventilação mecânica. Não houve diferença entre os dois grupos na avaliação da dor pela NIPS, nas respostas neuroendócrinas e nos dados vitais, enquanto os níveis de  $\beta$  endorfina foram significativamente mais baixos no grupo que recebeu infusão de fentanil (SAARENMAA *et al.*, 1999).

O trabalho de Simons *et al.* (2003) comparou infusões de morfina e placebo num estudo randomizado, duplo-mascarado. Não houve diferenças significativas nos escores de dor de acordo com a NIPS, porém a morfina, apesar de ter diminuído a incidência de hemorragia intraventricular, não alterou a frequência de eventos neurológicos adversos (SIMONS *et al.*, 2003). Os autores questionaram, então, o uso da morfina de maneira rotineira em infusão contínua em recém-nascidos prematuros submetidos à ventilação mecânica (SIMONS *et al.*, 2003).

Um grande estudo multicêntrico, placebo-controlado, prospectivo, denominado *Neurologic Outcomes and Preemptive Analgesia in Neonates* (NEOPAIN) avaliou o uso da infusão contínua de morfina em 898 recém-nascidos de 23 a 32 semanas de idade gestacional submetidos à ventilação mecânica (ANAND *et al.*, 2004). Os autores verificaram que a infusão contínua de morfina não aumentou a vulnerabilidade dos recém-nascidos prematuros a eventos neurológicos adversos, exceto naqueles que já estavam hipotensos antes de iniciar a infusão (ANAND *et al.*, 2004).

Mais recentemente, uma metanálise comparou a eficácia e a segurança do uso intravenoso de morfina e placebo em relação aos marcadores comportamentais e fisiológicos da dor e estresse, em recém-nascidos prematuros submetidos à ventilação mecânica (ARANDA *et al.*, 2005). A conclusão foi de que, apesar do uso da morfina reduzir a dor e o estresse, os recém-nascidos permaneciam por tempo muito longo em ventilação mecânica (ARANDA *et al.*, 2005). Além disso, os dados não mostraram diferença na incidência de hemorragia periintraventricular, leucomalácia ou mortalidade entre os recém-nascidos que receberam morfina e os que receberam placebo (ARANDA *et al.*, 2005).

Diante da controvérsia da literatura, fica clara a necessidade de avaliar drogas alternativas para sedação e analgesia em Neonatologia. Nesse sentido, o presente trabalho comparou a morfina, droga de escolha na maioria das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal, com o remifentanil, um opióide até então não usado para sedação e analgesia de neonatos. A comparação entre as drogas ocorreu em dois momentos fundamentais da evolução dos prematuros com desconforto respiratório. Inicialmente, avaliou-se a qualidade da intubação e posteriormente o período de infusão contínua, tempo de despertar e tempo de extubação, partindo-se da premissa de que as conhecidas diferenças farmacocinéticas das duas drogas poderiam tornar o remifentanil uma opção, talvez até vantajosa, em relação à morfina.

A escolha da população de prematuros justificou-se pela ocorrência de uma grande variação e retardo no metabolismo de drogas sedativas/analgésicas como a morfina, devido à imaturidade hepática e renal nesses pacientes. Da mesma forma, a escolha de estudar recém-nascidos portadores da síndrome do desconforto respiratório leva em conta não só sua elevada frequência, mas também o fato dessa população apresentar, na maioria das vezes, ótima resposta ao tratamento com surfactante exógeno, tornando o tempo necessário

de ventilação mecânica reduzido. Em geral, os pacientes têm seu quadro pulmonar resolvido nas seis horas seguintes ao uso de surfactante, principalmente os prematuros de 28 a 34 semanas (YOST; SCOLL, 2000). É importante mencionar, ainda, que nossa população foi bastante homogênea do ponto de vista clínico e demográfico. Assim, o maior tempo necessário para extubação e a ventilação mecânica mais duradoura observados nos pacientes que receberam morfina, comparados aos infundidos com remifentanil, se devem única e exclusivamente às diferenças farmacocinéticas das drogas, resultando em sedação residual no grupo que usou morfina.

Apesar da intubação traqueal com o neonato acordado só ser recomendada em situações de emergência, é freqüente a realização desse procedimento sem qualquer tipo de pré-medicação (ANAND; SORIANO, 2004; SARKAR *et al.*, 2006; SIMON *et al.*, 2004). Além disso, existem inúmeras controvérsias em relação à droga de escolha para intubação neonatal (SARKAR *et al.*, 2006). Algumas vezes utilizam-se apenas drogas de ação hipnótica, esquecendo-se de que o procedimento tem elevado potencial nociceptivo (SIMON *et al.*, 2004). Vale ressaltar, ainda que, para a melhor qualidade de intubação, deve-se levar em conta não apenas a classe da droga a ser usada, mas qual a melhor escolha dentro de uma mesma classe.

Nossos resultados mostraram que as condições gerais de intubação foram consideradas aceitáveis em 60% dos pacientes que usaram morfina como pré-medicação e em 100% dos que receberam remifentanil. Desse modo, 40% dos que receberam morfina necessitaram de um segundo *bolus* para intubação e, mesmo com um segundo *bolus*, nem todos tiveram condição de intubação considerada excelente. Comparando-se os dois grupos, a chance de classificar-se uma intubação como excelente foi 24 vezes maior no grupo que usou remifentanil, comparado com o que recebeu morfina. Ilustrando ainda mais a diferença no desempenho das duas drogas, a chance de se encontrar uma laringoscopia

fácil, as cordas vocais abertas e a mandíbula completamente relaxada foi 12, 32 e 20 vezes maior nos pacientes que foram pré-medicados com remifentanil em relação à morfina.

Tais diferenças provavelmente se explicam pelas propriedades farmacocinéticas das drogas e por variações no  $T_{1/2}Ke_0$  (meia-vida de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor). A morfina apresenta tempo de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor em torno de 30 minutos e o  $T_{1/2}Ke_0$  para o efeito analgésico do remifentanil é de 1,3 minuto (CRAWFORD; HAYES; TAN, 2005; GLASS; GRAN; HOWELL, 1999; ROBINSON *et al.*, 1998). Assim, a escolha da droga para a realização da intubação traqueal em neonatos deve ser orientada pelo princípio da meia-vida de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor. O respeito a esse princípio evita a intubação com o recém-nascido acordado e indevidamente sedado, além de diminuir a necessidade do uso de doses repetidas das drogas. Apesar da morfina ser ainda usada para facilitar a intubação traqueal, suas características farmacocinéticas não são adequadas. Por outro lado, outros opióides como o remifentanil e o alfentanil apresentam  $T_{1/2}Ke_0$  próximo de um minuto, fazendo com que os recém-nascidos estejam em condições para intubação traqueal tão logo essas drogas sejam administradas.

Na grande maioria das vezes, os recém-nascidos portadores da síndrome do desconforto respiratório apresentam excelente evolução da doença após a terapia com surfactante (YOST; SCOLL, 2000), necessitando de apenas poucas horas em ventilação mecânica. Embora alguns autores considerem que a ventilação mecânica sincronizada reduza a necessidade de sedação e analgesia, ainda não existe evidência disso (ANAND *et al.*, 2004). O grande dilema está em como realizar essa sedação/analgesia e ao mesmo tempo evitar que os recém-nascidos permaneçam tempo desnecessário na ventilação mecânica. Uma solução para esse dilema está no uso de drogas que apresentam clareamento rápido após sua interrupção, mesmo quando infundidas por tempo prolongado.

Levando-se em conta a definição farmacocinética de meio-tempo contexto sensível (tempo necessário para que a concentração no compartimento do efeito diminua 50% em relação à duração da infusão), estar-se-ia procurando uma droga cuja característica fosse um meio-tempo contexto-sensitivo curto.

Algumas drogas opióides como o sufentanil e o remifentanil apresentam essa característica, sendo a principal diferença entre os dois o tipo de metabolismo (TIBBOEL; ANAND; VAN DER ANKER, 2005). O metabolismo do remifentanil é realizado por esterases plasmáticas e teciduais, enquanto o sufentanil depende da maturidade do sistema microsomal hepático para o seu metabolismo (CAMU; VANLERSBERGHE, 2002; TIBBOEL; ANAND; VAN DER ANKER, 2005).

Comparado à morfina, o remifentanil apresenta meio-tempo contexto-sensível muito mais curto (três a cinco minutos). Além disso, a morfina é metabolizada no fígado e a imaturidade hepática própria dos prematuros determina um tempo de eliminação muito longo, com acúmulo progressivo da droga à medida que o tempo de infusão contínua se prolonga. Essa característica farmacocinética foi provavelmente a maior responsável pelo principal achado deste trabalho, que mostrou a grande diferença (18,9 vezes maior no tempo de despertar e 12,2 vezes maior no tempo para extubar) na evolução dos dois grupos. Após interromper o estudo com 10 pacientes em cada grupo, uma análise *post hoc* mostrou que essa amostra apresentava poder de 96% (com erro tipo 1 de 5%), focalizando-se como objetivo o despertar e a extubação dos recém-nascidos em predizer que os achados não foram ao acaso.

Além disso, como o remifentanil é rapidamente eliminado após o término de sua infusão contínua, esses pacientes não estavam em risco de desenvolverem depressão respiratória por efeito residual de opióide ou mesmo por recirculação da droga. A morfina, por sua vez, além de apresentar efeito residual (devido ao clareamento diminuído), pode

ainda sofrer recirculação entero-hepática, com aumentos dos níveis séricos da droga mesmo após a interrupção de sua infusão contínua (FRANCK; MIASKOWSKI, 1998). Essas podem ser as explicações para a diferença de 3,17 vezes encontrada entre os dois grupos, levando-se em conta o tempo de extubação após considerar-se que os recém-nascidos houvessem despertado.

Esse tempo maior (do despertar à extubação) no grupo que recebeu morfina foi provavelmente devido a um padrão respiratório inadequado que gerou incerteza quanto à segura extubação do recém-nascido pelo neonatologista. Corrobora ainda essa idéia o fato de um recém-nascido no grupo que recebeu morfina ter apresentado apnéia (sem outro motivo clínico para explicar esse fato, como, por exemplo, infecção ou algum outro acometimento pulmonar ou lesão neurológica) após ter sido extubado, sendo necessária sua reintubação.

Apesar das diferenças encontradas quanto ao tempo de despertar e de extubação dos recém-nascidos nos dois grupos não terem repercutido no tempo total de oxigenioterapia após a extubação ( $p=0,125$ ), no tempo até se iniciar com dieta enteral ( $p=0,712$ ) e no tempo total de internação ( $p=0,150$ ), essas diferenças se traduzem em maiores gastos econômicos, maior tempo gasto pelos profissionais de saúde (médicos, fisioterapeutas e equipe de enfermagem) com os cuidados com os pacientes e maiores chances de seqüelas, principalmente pulmonares para os recém-nascidos. Além disso, como o objetivo do presente trabalho não foi avaliar essas variáveis, novos estudos, com maior amostragem, serão necessários para se conjecturar sobre essa questão.

Apesar do remifentanil ser 7,63 vezes mais caro do que a morfina (1mg remifentanil = R\$33,74; 1mg morfina = R\$4,42), a diferença de tempo na ventilação mecânica de 20,2 horas a mais nos pacientes que receberam morfina traz o gasto adicional de R\$109,08, considerando-se apenas o quesito hora/ventilação mecânica (a hora paga por

ventilação mecânica). E não foram considerados os gastos com enfermagem, fisioterapia e médicos (tempo de trabalho maior dispendido), além de também não estarem computados os gastos com riscos potenciais de complicações como pneumotórax, infecção, displasia broncopulmonar e outras, que aumentariam em muito os gastos finais.

Em relação aos eventos adversos, apesar da literatura chamar a atenção para a possibilidade de rigidez torácica com o uso dos opióides sintéticos em *bolus*, esse não foi um achado entre os pacientes do estudo, o que pode ser justificado pelo lento tempo da infusão do *bolus* e pela dose relativamente baixa em comparação com as doses empregadas em alguns estudos. Além disso, quanto aos outros efeitos colaterais, não foi notada diferença em sua incidência nos dois grupos.

Uma preocupação crescente na literatura é quanto à possibilidade do remifentanil desencadear hiperalgesia (aumento de sensibilidade ao estímulo nociceptivo) e alodínia (resposta nociceptiva a um estímulo não doloroso) após seu uso em infusão contínua prolongada (GUIGNARD *et al.*, 2000; JOLY *et al.*, 2005). Apesar da diferença nos escores de dor imediatamente após a suspensão das infusões contínuas mostrando um despertar precoce dos pacientes que usaram remifentanil, a dor foi continuamente avaliada nas primeiras seis horas após a extubação e suspensão da ventilação mecânica e não foi observada diferença significativa entre os dois grupos ( $p > 0,05$  para cada hora nas primeiras seis horas após a suspensão da infusão contínua). Uma possível explicação para o fato é que com a suspensão da ventilação mecânica não existe mais o estímulo álgico contínuo, como o que ocorre em pós-operatórios, por exemplo. Além disso, um trabalho recente avaliando o uso de remifentanil em recém-nascidos para a ventilação mecânica também não demonstrou a presença de hiperalgesia (STOPPA *et al.*, 2004).

Embora o uso rotineiro de infusões de opióides para todos os recém-nascidos prematuros não possa ser recomendado, indicadores clínicos outros que não a redução da

mortalidade, hemorragia periintraventricular grave ou leucomalácia devem ditar o uso dessa terapia. A analgesia com opióide em recém-nascidos prematuros deve ser individualizada, limitando-se o tratamento à dor intensa ou repetitiva ou a situações clínicas nas quais ela levaria a um benefício clínico em curto prazo. Além das diferenças nas condições clínicas, como o padrão hemodinâmico e a presença de malformações entre outras e a doença de base que indicou a intubação traqueal, o uso de drogas para sedação e analgesia em recém-nascidos deve sempre considerar: a perspectiva de tempo que a criança ficará em ventilação mecânica, os efeitos adversos potenciais de cada droga e sua interferência nas condições de base, além de sempre ser baseado nas características farmacocinéticas das drogas: baixo  $T_{1/2}$  - como o remifentanil e o alfentanil para intubação traqueal - e curto meio-tempo contexto-sensitivo - como o remifentanil e sufentanil para infusão contínua, se houver planejamento de extubação em curto prazo.

Os fatores clínicos e biológicos da analgesia com opióide dependem se ele é usado na presença ou ausência de dor, uma vez que efeitos adversos como a tolerância aos opióides são reduzidos na presença de dor contínua. Os profissionais de saúde, por outro lado, devem desenvolver métodos ainda mais específicos para a avaliação da dor de longa duração em recém-nascidos prematuros, os quais irão definir a necessidade de analgesia e também a efetividade de medidas terapêuticas.

Este trabalho suscita questões maiores, abrindo campo para outras pesquisas, não apenas considerando as drogas aqui estudadas, mas para o entendimento da questão da dor em Neonatologia de maneira geral. Grandes dúvidas ainda persistem, sendo necessários estudos mais abrangentes, randomizados e multicêntricos para tentar-se obter respostas mais conclusivas. Entre elas:

- A dor a qual os recém-nascidos prematuros enfrentam durante a ventilação mecânica é intensa o suficiente para justificar a infusão de opióide?

- Qual o método ideal para avaliação da dor e do desconforto em prematuros durante a ventilação mecânica?
- Qual(ais) a(s) droga(s) ideal(is) para intubação traqueal desses prematuros?
- Qual(ais) a(s) droga(s) ideal(is) para infusão contínua, considerando-se a grande variabilidade de situações clínicas que podem levar esses recém-nascidos à ventilação mecânica?
- Quais os efeitos a longo prazo do uso dessas infusões e ao mesmo tempo da abordagem dos recém-nascidos sem o uso dessas drogas?

Vale, ainda, salientar as limitações que este trabalho apresenta, como:

- O fato de, por motivos éticos, não ter sido incluído um grupo-controle (placebo), sendo então impossível a avaliação de melhora nos escores de dor e das mudanças nos parâmetros fisiológicos.
- Apesar do poder amostral ter sido suficiente para exibir a superioridade do remifentanil em relação à morfina quanto à melhora na qualidade das condições de intubação (83%) e na possibilidade de propiciar despertar e extubação precoce dos pacientes (96%), ele provavelmente é insuficiente para permitir conclusões sobre complicações, interferência no tempo de hospitalização, resultados neurológicos e mortalidade.
- Embora tenha sido incluída uma população homogênea nos dois grupos estudados, essa população era proveniente de um centro terciário que apresenta características próprias. Sendo assim, estudos envolvendo múltiplos centros e com populações maiores seriam necessários para concluir-se com segurança sobre o uso do remifentanil e seus efeitos adversos, assim como sobre a farmacodinâmica e

farmacocinética dessa droga em prematuros, incluindo-se aí a dose ideal para sedação em diferentes situações.

## Referências

ANAND, K.J.S. *et al.* Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support. Results from the NOPAIN trial. **Arch Pediatr Adolesc Méd**, Chicago, v.153:p.331-8, 1999.

ANAND, K.J.S. *et al.* Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: Primary outcomes from the NEOPAIN randomized trial. **Lancet**, New York, v.363:p.1673-82, 2004.

ANAND, K.J.S.; SORIANO, S.G. Anesthetic agents and the immature brain: are these toxic or therapeutic? **Anesthesiology**, Iowa, v.101:p.527-30, 2004.

ARANDA, J.V. *et al.* Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. **Clin Ther**, Roma, v.27:p.877-99, 2005.

BHUTTA, A.T.; ANAND, K.J.S. Vulnerability of the developing brain Neuronal mechanisms. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v.29:p.357-72, 2002.

BONOW, F.P. *et al.* Avaliação do procedimento de intubação traqueal em unidades de referência de terapia intensiva pediátricas e neonatais. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.80,n.5:p.355-62, 2004.

CAMU, F.; VANLERSBERGHE, C. Pharmacology of systemic analgesics. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, Belfast, v.16,n.4:p.475-88, 2002.

CRAIG, K.D.; KOROL, C.T.; PILLAI, R.R. Challenges of judging pain in vulnerable infants. *In*: STEVENS, B.; GRUNAU, R.E. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v.29:p.445-457, 2002.

CRAWFORD, M.W.; HAYES, J.; TAN, J.M. Dose response of remifentanil for tracheal intubation in infants. **Anesth Analg**, San Francisco, v.100:p.1599-604, 2005.

FITZGERALD, M.; BEGGS, S. The neurobiology of pain: developmental aspects. **The Neuroscientist**, Amsterdam, v.7,n.3:p.246-57, 2001.

FRANCK, L.S.; MIASKOWSKI, C. The use of intravenous opioids to provide analgesia in critically ill, premature neonates: a research critique. **J Pain Symp Manage**, Nashville, p.15,n.1:p.41-69, 1998.

GLASS, P.S.A.; GRAN, T.J.; HOWELL, S.A. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. **Anesth Analg**, San Francisco, v.89,n.4:p.S7-14, 1999.

GREISEN, G. *et al.* Catecholamine response to chest physiotherapy and endotracheal suctioning in preterm infants. **Acta Paediatr Scand**, Coepnhage, v.74:p.535-9, 1985.

GRUNAU, R.E. Early pain in preterm infants: A model of long-term effects. Early pain in preterm infants: A model of long-term effects. *In: STEVENS, B.; GRUNAU, R.E. Pain in vulnerable infants. Clin Perinatol*, Philadelphia, v.29,n.3:p.373-94, 2002.

GRUNAU, R.E.; HOLSTI, L.; PETERS, J.W.B. Long-term consequences of pain in human neonates. *Sem Fetal Neonat Med*, London, v.11:p.268-75, 2006.

GUIGNARD, B. *et al.* Acute opioid tolerance. Intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, Iowa, v.93:p.409-17, 2000.

JEVTOVIC-TODOROVIC, V. *et al.* A comparative evaluation of the neurotoxic properties of Ketamine and nitrous oxide. *Brain Research*, Phoenix, v.895:p.264-7, 2001.

JEVTOVIC-TODOROVIC, V. *et al.* Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*, Amsterdam, v.23,n.3:p.876-82, 2003.

JEVTOVIC-TODOROVIC, V. General anesthetics and the developing brain. Friends or foes. *J Neurosurg Anesthesiol*, Amsterdam, v.17,n.4:p.204-6, 2005.

JOLY, V. *et al.* Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, Iowa, v.103:p.147-55, 2005.

MacGREGOR, R. *et al.*, Outcome at 5-6 years of prematurely Born children who received morphine as neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, London, v.79:p.40-3, 1998.

MACHADO, M.G.P.; BARBOSA, R.F.; SILVA, Y.P. A dor em neonatologia. *In: SILVA, Y.P.; SILVA, J.F. Dor em pediatria*. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. Cap.12:p.105-15, 2006.

MARCATTO, J.O.; MACHADO, M.G.P.; SILVA, Y.P. Avaliação da dor na infância. *In: SILVA, Y.P.; SILVA, J.F. Dor em pediatria*. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. Cap.9:v.81-93, 2006.

ROBINSON, D.N. *et al.* Tracheal intubation without neuromuscular blockade in children: a comparison of propofol combined either with alfentanil or remifentanyl. *Paediatric Anaesthesia*. London. v.8:p.467-71, 1998.

SAARENMAA, E. *et al.* Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: a randomized trial. *J Pediatr*, Nashville, v.134:p.144-50, 1999.

SARKAR, S. *et al.* Are newborns receiving premedication before elective intubation? *J Perinatol*, Philadelphia, v.26,n.5:p.286-89, 2006.

SIMON, L. *et al.* Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. *Crit Care Méd*, London, v.32,n.2:p.565-8, 2004.

SIMONS, S.H. *et al.* Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v.290:p.2419-27, 2003.

STEVENS, B.; GIBBINS, S. Clinical utility and clinical significance in the assessment and management of pain in vulnerable infants. In: Stevens B & Grunau RE. Pain in vulnerable infants. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v.29,n.3:p.459-68, 2002.

STOPPA, F. *et al.* Low dose remifentanyl infusion and sedation in ventilated newborns. **Minerva Anestesiol**, Torino, v.70:p.753-61, 2004.

TADDIO, A. Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. *In*: STEVENS, B.; GRUNAU, R.E. Pain in vulnerable infants. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v.29,n.3:p.493-509, 2002.

TIBBOEL, D.; ANAND, K.J.S.; Van DEN ANKER J.N. The pharmacological treatment of neonatal pain. **Sem Fetal Neonat Med**, London, v.10:p.195-205, 2005.

Van LINGEN, R.A. *et al.* The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. *In*: STEVENS, B.; GRUNAU, R.E. Pain in vulnerable infants. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v.29,n.3:p.511-34, 2002.

VOHR, B.R. *et al.* Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research network, 1993-1994. **Pediatrics**, Evanstons, v.105:p.1216-26, 2000.

YON, J.H. *et al.* Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. **Neuroscience**, Amsterdam, v.135:p.815-27, 2005.

YOST, C.C.; SCOLL, R.F. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. **Cochrane Database Syst Rev**, USA, n.2:CD001456, 2000.

## 7 ANEXOS

### 7.1 Escalas e escores para avaliação da dor, estresse e da qualidade da intubação

#### Escala de Dor do 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 NIPS foi desenvolvida pelo *Children’s Hospital of Eastern Ontário* e é válida e útil para RNT e RNPT, diferenciando estímulos dolorosos de não dolorosos.

Interpretação: considera-se que o paciente apresente dor se obtiver um valor na escala  $\geq$  quatro de forma consistente, sendo sete o máximo de pontos possíveis de se atingir. O choro silencioso pode ser pontuado se o recém-nascido está intubado pela evidência de movimentos faciais.

### 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 resposta à ventilação	2
	Tosse ocasional com pouca resistência ao ventilador	3
	Respiração ativa contra o ventilador	4
	Competindo muito com o ventilador e com tosse	5
Movimentos físicos	Sem movimentos	1
	Leves movimentos ocasionais	2
	Leves movimentos freqüentes	3
	Movimentos vigorosos inclusive do dorso e cabeça	4
PA (média)	Abaixo do basal	1
	Normal	2
	Aumentos raros de 15% do basal	3
	Aumentos freqüentes de 15% do basal	4
	Aumentos sustentados acima de 15% do basal	5
Freqüência cardíaca	Abaixo do basal	1
	Normal	2
	Aumentos raros de 15% do basal	3
	Aumentos freqüentes de 15% do basal	4
	Aumentos sustentados acima de 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
	Músculos faciais normais	2
	Tensão evidente de alguns músculos faciais	3
	Tensão facial evidente	4
	Músculos faciais contorcidos	5

Pontuação até 13: recém-nascido está sedado, dormindo;  
 até 23: está tranqüilo, porém acordado;  
 acima de 23: agitado, desconfortável.

**Escore para avaliação da qualidade da intubação por meio de escala pontuada,  
de acordo com Viby-Mogensen modificada**

<b>Variable</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<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

**Para qualquer dos parâmetros classificados como três ou quatro considera-se inadequada a sedação-analgesia para intubação.**

**Escore para avaliação da qualidade da intubação de acordo com Viby-Mogensen**

<b>Variáveis</b>	<b>Aceitável</b>		<b>Não aceitável</b>
	<b>Excelente</b>	<b>Boa</b>	<b>Ruim</b>
<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)

## 7.2 Termo de consentimento pós-informado

Informamos que estamos desenvolvendo uma pesquisa no Hospital Lifecenter com o interesse de avaliarmos a eficácia do remifentanil comparada à da morfina na sedação e analgesia em recém-nascidos prematuros.

Como se sabe, a síndrome do desconforto respiratório é doença que causa dificuldade na respiração do bebê, porque seu pulmão ainda não se desenvolveu. Com o objetivo de tratar a imaturidade do pulmão do bebê, são utilizadas medicações como o surfactante, que ocupará o lugar do surfactante do próprio bebê, uma vez que este não teve condições e tempo de produzi-lo devido ao parto prematuro. Além disso, são necessárias medidas de apoio à respiração do bebê, como a ventilação artificial feita por meio de aparelhos, no caso o ventilador mecânico, que dará suporte à respiração do bebê até que se trate a imaturidade pulmonar. Com o objetivo de deixar o recém-nascido o mais confortável possível e adaptado ao ventilador mecânico e sem que ele sofra os efeitos de estímulos dolorosos, devem ser usadas drogas para sedá-lo e controlar sua dor.

O benefício do uso de tais drogas no alívio da dor e na sedação dos recém-nascidos é inquestionável em relação aos riscos do seu emprego e está bem documentado na literatura científica médica e conta, inclusive, com razões éticas e da dignidade do ser humano para seu uso. É hoje inadmissível deixar que um recém-nascido sinta dor. A morfina vem sendo padronizada como a droga de escolha para sedação de recém-nascidos e o remifentanil, que já foi utilizado em vários procedimentos cirúrgicos como analgésico e anestésico, tem também sua segurança comprovada cientificamente em recém-nascidos prematuros. O remifentanil pode ser um substituto potencial da morfina na sedação e analgesia durante a ventilação mecânica, podendo ter algumas vantagens, como a retirada

precoce do recém-nascido da ventilação mecânica devido a algumas de suas características intrínsecas, como o fato de sua meia-vida ser extremamente curta.

Essas drogas opióides são analgésicos potentes, usados por via venosa em infusão contínua ou em doses isoladas intermitentes – *bolus*. Elas podem apresentar alguns efeitos colaterais que, apesar de raros, podem ocorrer, como: retenção urinária, constipação, bradicardia, hipotensão, rigidez da caixa torácica, efeito de tolerância, náusea e vômitos. A sua presença varia com o tipo de opióide usado, sendo alguns mais freqüentes, como os opióides naturais (ex. morfina) e outros mais comuns, com os opióides sintéticos (ex. remifentanil).

O presente estudo visa a comparar o uso do remifentanil com o da morfina na sedação de recém-nascidos prematuros, avaliando a possibilidade do remifentanil possuir vantagens em relação à morfina, como a possibilidade de extubação e retirada da ventilação mecânica mais precoce.

Lembramos que a identidade e a privacidade do paciente, assim como todos os dados obtidos com este trabalho, serão confidenciais e, assim, mantidos de forma sigilosa e somente serão utilizados para fins médicos e do meio científico.

Os exames a que a criança se submeterá serão encaixados na rotina do serviço de rastreamento do estado geral do recém-nascido.

Será garantido o direito de recusa a participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo, sabendo-se o responsável pelo recém-nascido que o paciente receberá os mesmos cuidados para sua recuperação, independentemente de sua participação ou não no trabalho, tendo garantida sua assistência médica.

Lembramos que este trabalho foi submetido e aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Eu, \_\_\_\_\_ mãe, pai (ou responsável) pelo  
paciente \_\_\_\_\_:

- 1- Concordo em participar do estudo sobre sedação e analgesia em recém-nascidos prematuros conduzido pelo Dr. Yerkes Pereira e Silva, anesthesiologista e pediatra do Hospital Lifecenter, e pelos professores Dra. Ana Cristina Simões e Silva – Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG - e Dr. Renato Santiago Gomez – Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG. Dou meu consentimento para que o paciente citado seja submetido ao protocolo de pesquisa.
- 2- O paciente foi relacionado para participar da pesquisa de forma voluntária.
- 3- Eu assinei e recebi uma cópia desta autorização.

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

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

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

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

**Yerkes Pereira e Silva**

Anesthesiologista e Pediatra do Hospital Lifecenter

Cel.: 9 993 3384; Residência: 3 227 3384

Unidade Neonatal do Hospital e Lifecenter: 3 280 4118

Centro Cirúrgico do Hospital Lifecenter: 3 280 4172

### 7.3 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG



Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

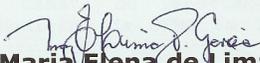
#### Parecer nº. ETIC 287/04

Interessada: **Profa. Dra. Ana Cristina Simões e Silva**  
Faculdade de Medicina - UFMG

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 15 de dezembro de 2004, o projeto de pesquisa intitulado « **Comparação do Uso do Remifentanil e da Morfina em Recém-Nascidos e da Morfina em Recém-Nacidos Pré-Termos Portadores da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), para Sedação e Analgesia Durante a Ventilação Mecânica** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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



**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
Presidente do COEP/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais  
Pró-Reitoria de Pesquisa  
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER

**Processo:** 287/04, recebido pelo COEP em 12/06/2004.

**Título:** Comparação do uso do remifentanil e da morfina em recém-nascidos pré-termo portadores da síndrome do desconforto respiratório (SDR) para sedação e analgesia durante a ventilação mecânica.

**Interessados:** Yerkes Pereira e Silva, doutorando; Profa. Ana Cristina Simões e Silva, do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG; e Prof. Renato Santiago Gómez, Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.

**Histórico:** Os interessados encaminharam o projeto ao COEP para parecer, de que consta:

- 1) Cartas de encaminhamento, assinadas em 01/06/2004 e 12/07/2004;
- 2) Folha de rosto devidamente assinada pelo doutorando, em 28/06/04, e pelo Diretor Técnico-Operacional do LifeCenter, sem data, como responsável pela instituição em que a pesquisa será realizada, com carimbo e dados completa e adequadamente preenchidos;
- 3) Protocolo de pesquisa formalmente adequado, sem data de aprovação, assinado pelo Diretor da Faculdade de Medicina e pelo chefe do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, cuja declaração de que o doutorando é vinculado à instituição está corretamente assinada pelo Diretor Técnico-Operacional do LifeCenter e datada de 28/06/2004;
- 4) TCLE dirigido aos responsáveis dos recém-nascidos, expondo em linguagem adequada os objetivos da pesquisa e oferecendo as garantias necessárias;
- 5) Parecer consubstanciado favorável e bastante detalhado, aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG em 24/09/2004 (Parecer nº 61/2004);
- 6) Parecer do Serviço de Pediatria do Hospital e Maternidade LifeCenter, recomendando a realização do projeto na instituição, datada de 30/03/2004;
- 7) Parecer do Serviço de Anestesiologia do Hospital e Maternidade LifeCenter, recomendando a realização do projeto na instituição, datada de 30/03/2004;
- 8) Parecer da Diretoria do Hospital e Maternidade LifeCenter, recomendando a realização do projeto na instituição, datada de 30/03/2004;
- 9) Declaração de próprio punho do doutorando, datada de 16/11/2004, de que o projeto fora protocolado no COEP em 12/06 p.p. sem o parecer da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG - coerente com a observação constante no campo do roteiro para

verificação de documentos, de que o mesmo parecer só veio a ser entregue em 16/11/2004.

**Descrição da pesquisa:** Trata-se de projeto de doutoramento desenvolvido no âmbito do Departamento de Pediatria da FM-UFMG, cujo objetivo principal é "comparar o uso do remifentanil e da morfina em recém-nascidos pré-termo para sedação e analgesia durante a ventilação mecânica, no período de tratamento da síndrome do desconforto respiratório (SDR)".

O projeto documenta extensamente as composições e os usos de ambos os opióides na literatura, inclusive com a população-alvo, mas não com o objetivo proposto (ventilação mecânica).

Na presente pesquisa, serão avaliados num desenho duplamente cego 70 RNs pré-termo admitidos no Hospital e Maternidade LifeCenter com indicação de ventilação mecânica. O doutorando realizará a intubação seguindo o protocolo do CTI da instituição, utilizando para sedação e analgesia morfina e midazolam ou remifentanil e midazolam, distribuídos entre os grupos aleatoriamente. Um estudo-piloto será realizado previamente com 10 sujeitos.

As variáveis dependentes serão, durante a internação, as intercorrências clínicas e a ocorrência de dor (para cuja avaliação será utilizada uma escala apropriada para essa população). Além disso, os sujeitos serão avaliados em exame neurológico com 1, 3 e 6 meses de idade.

Em qualquer etapa (estudo piloto ou estudo experimental), ao se verificar que uma das combinações administradas apresenta vantagens significativas sobre a outra, o sigilo do desenho será rompido, a combinação será identificada e os resultados proclamados.

**Mérito:** Segundo a extensa documentação apresentada, o doutorando é médico pediatra e anesthesiologista, funcionário e, portanto, acostumado ao CTI que servirá de campo de pesquisa. Quanto à situação de ventilação mecânica, os sujeitos terão de ser submetidos a ela por motivos externos à pesquisa, que manipula apenas a combinação de drogas administradas. Do ponto de vista da Res. CNS 196/1996, as garantias estão dadas para resguardar os direitos dos participantes da pesquisa, no caso representados por seus responsáveis.

**Voto:** Considerando o exposto, somos, s.m.j., pela aprovação.

Belo Horizonte, 07 de dezembro de 2004.

7.4 Artigo: *Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. Case report* - Artigo já publicado - *Pediatric Anesthesia*,

*Pediatric Anesthesia* 2005 15: 993-996

doi:10.1111/j.1460-9592.2005.01666.x

*Case report*

*Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome*

YERKES PEREIRA E SILVA MD\*, RENATO SANTIAGO GOMEZ MD, PhD†, ROSILU FERREIRA BARBOSA MD‡ AND ANA CRISTINA SIMÕES E SILVA MD PhD§

\*Paediatric anaesthesiologist of the Department of Anaesthesiology and Neonatology, LifeCenter Hospital, Minas Gerais, Brazil, †Associated Professor of Anaesthesiology of the Federal University of Minas Gerais, Brazil, ‡Paediatric neonatologist, Chairman of Department of Neonatology of LifeCenter Hospital, Minas Gerais, Brazil and §Associated Professor of Paediatrics of the Federal University of Minas Gerais, Brazil

*Summary*

We present the efficacy and safety of the use of remifentanil for intubation, sedation and analgesia in a preterm infant during mechanical ventilation for respiratory distress syndrome. A 34-week-old baby, born by cesarean delivery that developed respiratory distress, required intubation and ventilatory support. For intubation, the baby was given midazolam ( $0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) and remifentanil ( $1 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). The intubation conditions were assessed and classified as excellent. The remifentanil infusion was started at dose  $0.75 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  and the dose adjustments were made depending on the neonatal infant pain scale (NIPS), hemodynamic and respiratory changes or the presence of spontaneous movements. Pulse oximetry, respiratory rate, ECG and invasive blood pressure were continuously monitored. He was given surfactant within 2.5 h of life after which ventilator parameters could be progressively decreased. Three hours later, the remifentanil infusion was decreased to  $0.5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , and he remained sedated (NIPS < 2). Six hour after surfactant administration, blood gases and chest X ray were normal. The remifentanil infusion was then discontinued and 30 min later the baby was awake and extubated with success. There were no side effects after intubation or during the continuous infusion. The profile of remifentanil allowing a rapid recovery, the absence of side effects and a good level of sedation and analgesia support the choice of this opioid for sedation in the NICU.

*Keywords:* neonate; remifentanil; respiratory distress syndrome; sedation

Correspondence to: Dr. Yerkes Pereira e Silva, Department of Anaesthesiology and Neonatology, LifeCenter Hospital, Av. Contorno, 4747-18º andar, CEP 30110090 Funcionários, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (email: yerkespe@uol.com.br).

© 2005 Blackwell Publishing Ltd

993

7.5 Registro do trabalho no *Clinical Trials.gov*

**ClinicalTrials.gov**  
Protocol Registration System



Protocol Registration Receipt  
2006-10-19

**Remifentanil Versus Morphine for Sedation of Premature Neonates With  
Respiratory Distress Syndrome**

**This study is completed.**

Sponsored by:	Federal University of Minas Gerais
Information provided by:	Federal University of Minas Gerais
ClinicalTrials.gov Identifier:	

► **Purpose**

In this randomised controlled study we intended to compared intubation conditions and the continuous infusion of remifentanil (n=10) and morphine (n=10) in mechanically ventilated premature neonates (28-34wk) regarding the time to be awake and, the time until extubation after interruption of the opioid administration.

Condition	Treatment or Intervention	Phase
Respiratory Distress Syndrome	Drug: Remifentanil	Phase 4

Study Type: Interventional

Study Design: Supportive Care, Randomized, Double Blind, Active Control, Parallel Assignment

Official Title: Comparative Study of the Use of Remifentanil Versus Morphine for Sedation and Analgesia of Premature Neonates During Mechanical Ventilation in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome (RDS)

Further Study Details:

**Primary Outcomes:** Intubation conditions using a four point scale; Decrease in time after interruption of sedation until the neonate be awake.; Decrease in time after interruption of sedation until the neonate be extubated.

**Secondary Outcomes:** Pain and stress before and after intubation (NIPS and Comfort scores).; Pain and stress during continuous infusion of remifentanil versus morphine during mechanical ventilation for the treatment of respiratory distress syndrome (NIPS and Comfort scores).

Study Start: 2004-04; Study Completion: 2005-11

Last Follow-Up: 2005-11; Data Entry Closure: 2005-11

Intubation and mechanical ventilation are major components of intensive care for premature neonates with respiratory distress syndrome (RDS) and is associated with physiologic, biochemical, and clinical responses indicating pain and stress in pretermatures. Although morphine is one of the most used drugs for premedication and for sedation and analgesia during mechanical ventilation in the treatment of RDS its pharmacological profile precludes several limitations mostly due to its much delayed onset of action what makes the drug not suitable as premedication and due to its prolonged duration of action mainly in pretermatures. Unlike morphine, remifentanyl has unique pharmacokinetic properties with a rapid onset of action and, a fast decrease in plasma concentration after interruption of administration due to a context-sensitive half-time of 3.2 minutes. So, it could be the ideal opioid for neonates who are especially sensitive to respiratory depression by opioids

### ► Eligibility

Ages Eligible for Study: 60 Minutes - 28 Days, Genders Eligible for Study: Both

#### Criteria

##### Inclusion Criteria:

- Gestational age between 28 and 34 wk
- Clinical and radiological features compatible with respiratory distress syndrome that required an elective tracheal intubation and surfactant therapy.

##### Exclusion criteria:

- The presence of major congenital malformations
- Birth weight less than 1000g
- Previous or concurrent use of opioid for any reason (cesarean section with general anaesthesia)
- Hemodynamic instability before the indication of tracheal intubation
- Refuse of the parents to enroll the neonate in the study protocol

### ► Location and Contact Information

Study chairs or principal investigators

Yerkes P Silva, MD, MSc, Principal Investigator  
Faculty of Medicine from Federal University of Minas Gerais

### ► More Information

#### Publications

Pereira e Silva Y, Gomez RS, Barbosa RF, Simoes e Silva AC. Remifentanyl for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2005 Nov;15(11):993-6. : 16238563

Study ID Numbers: ETIC 287/04

Health Authority: Brazil: Committee of Ethics in Research

## 7.6 Comprovações de aceite e/ou submissão dos artigos relacionados a esta tese



Rua Professor Alfredo Gomes, 36 - Botafogo - Rio de Janeiro/RJ - CEP 22251-080  
Tel: (21) 2537-8100 Fax: (21) 2537-8188  
Portal: <http://www.sba.com.br> E-Mail: [sba2000@openlink.com.br](mailto:sba2000@openlink.com.br)  
Departamento de Anestesiologia da Associação Médica Brasileira

**C.SBA - 03512/2006 RBA 201/06**

Rio de Janeiro, 12 de julho de 2006

Ilmo. Sr.  
**Dr. Yerkes Pereira e Silva**  
E-mail: [yerkesps@ucl.com.br](mailto:yerkesps@ucl.com.br); [yerkes@lifec.com.br](mailto:yerkes@lifec.com.br)

Ref.: "Sedação e Analgesia em Neonatologia"

Prezado Dr. Yerkes

Informo o recebimento do artigo em referência e a abertura do **Processo Editorial RBA-093\_06**, para efeito de publicação na Revista Brasileira de Anestesiologia.

Nesta data enviei cópias ao Conselho Editorial para avaliação e após o recebimento dos pareceres, informarei o andamento.

Sendo o que se apresenta para o momento, reformulo o meu apreço.

Atenciosamente,

**Dra. Judy Mara Lauzi Gozzani**  
*Editor - Chefe*

JLG/tml



Rua Professor Alfredo Gomes, 36 - Botafogo - Rio de Janeiro/RJ - CEP 22251-080  
Tel: (21) 2537-8100 Fax: (21) 2537-8188  
Portal: <http://www.sba.com.br> E-Mail: [sba2000@openlink.com.br](mailto:sba2000@openlink.com.br)  
Departamento de Anestesiologia da Associação Médica Brasileira

**C.SBA - 03511/2006 RBA 200/06**

Rio de Janeiro, 12 de julho de 2006

Ilmo Sr.  
**Dr. Yerkes Pereira e Silva**  
E-mail: [yerkesps@ucl.com.br](mailto:yerkesps@ucl.com.br); [yerkes@lifec.com.br](mailto:yerkes@lifec.com.br)

Ref.: "Avaliação da Dor em Neonatologia"

Prezado Dr. Yerkes

Informo o recebimento do artigo em referência e a abertura do **Processo Editorial RBA-092\_06**, para efeito de publicação na Revista Brasileira de Anestesiologia.

Nesta data enviei cópias ao Conselho Editorial para avaliação e após o recebimento dos pareceres, informarei o andamento.

Sendo o que se apresenta para o momento, reformulo o meu apreço.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Judymara Lauzi Gozzani', written over a light blue horizontal line.

**Dra. Judymara Lauzi Gozzani**  
*Editor-Chefe*

JLG\tml

## Pediatric Anesthesia

### Remifentanyl as a new option for sedation and analgesia in preterm neonates with respiratory distress syndrome

Journal:	<i>Pediatric Anesthesia</i>
Manuscript ID:	PAN-2006-0399
Manuscript Type:	Original Paper
Date Submitted by the Author:	30-Oct-2006
Complete List of Authors:	Silva, Yerkes; LifeCenter Hospital, Neonatology and Anesthesiology Gomez, Renato; Medical Faculty from Federal University of Minas Gerais, Surgery Simões e Silva, Ana Cristina; Medical Faculty from Federal University of Minas Gerais, Pediatrics
Key Words:	sedation, analgesia, preterm neonate, remifentanyl, morphine, respiratory distress syndrome

## Manuscripts with Decisions

View past decisions on your manuscripts. Click on the links below the manuscript metadata to perform actions.

### REVISION

#### **ADC/2006/105262**

#### **Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates**

Yerkes Pereira Silva, Renato Santiago Gomez, Juliana Oliveira Marcatto, Thadeu Alves Maximo, Rosilu Ferreira Barbosa, and Ana Cristina Simões e Silva

**Decision:** Accept for Online First; **Decision Date:** 24 Oct 2006

**Status:** PAP MS Converted

**Date Received:** 24 Oct 2006

**Article Type:** Short Report

**Corresponding Author:** Yerkes Pereira Silva

**Keywords:** intubation; morphine; pain; preterm neonate; remifentanyl

---

**YERKES SILVA**, Hospital LifeCenter, Rua Montevideu, 402. Apto. 402 Sion  
Belo Horizonte, 30315560 Brazil  
Tel: (55-31) 99933384, Fax: (55-31) 32804106, Email: yerkesps@uol.com.br

---

#### **Archives of Disease in Childhood**

BMA House, Tavistock Square, London, WC1H 9JR UK

Tel: 44-020-7383-6331; Fax: 44-020-7383-6668; Email: [archdischild@bmjgroup.com](mailto:archdischild@bmjgroup.com)

Copyright © 2006 by BMJ Publishing Group Ltd.