Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 22/03/2019
Data de Aprovação: 01/04/2019

ARTIGO ORIGINAL

Artigo temático

Avaliação e tratamento da dor no período neonatal

Evaluation and treatment of pain in the neonatal period

Rita de Cássia Xavier Balda[1], Ruth Guinsburg[1]

Palavras-chave:
Recém-Nascido,
Dor,
Analgesia.

Resumo

Partindo-se do conhecimento de que recém-nascidos, mesmo os prematuros extremos e os criticamente doentes de qualquer idade gestacional, são capazes de sentir dor e que a dor, nesses pacientes, leva a repercussões fisiológicas e comportamentais que podem aumentar a morbidade e a mortalidade em curto e médio prazos e que podem levar a consequências no desenvolvimento do sistema nociceptivo e neurológico em longo prazo, a presença de dor em recém-nascidos internados em unidade de terapia intensiva ou submetidos a procedimentos potencialmente dolorosos deve ser sistematicamente avaliada e, quando presente, tratada de acordo com o estado da arte no que se refere a medidas farmacológicas e não farmacológicas para alívio da dor no período neonatal. O presente artigo é um guia prático para a realização de avaliação sistemática da dor no recém-nascidos e seu tratamento. É evidente que, em se tratando de um sintoma subjetivo em uma população que ainda não é capaz de verbalizar o que sente e para a qual as evidências científicas nas quais se baseiam as medidas terapêuticas são escassas, a controvérsia permeia todo o tema. Assim, o leitor encontrará, longe de uma verdade absoluta, uma sugestão para sua atuação prática.

Keywords:
Infant,
Pain,
Analgesia.

Abstract

Based on the knowledge that newborns, even the extremely preterm and critically ill of any gestational age, are able to experience pain and that pain in these patients leads to physiological and behavioral repercussions that may increase morbidity and the mortality in the short and medium term and that can lead to consequences in the development of the nociceptive and neurological system in the long term, the presence of pain in newborns hospitalized in intensive care unit or submitted to potentially painful procedures must be systematically evaluated and, when present, treated according to the state of the art with regard to pharmacological and non-pharmacological measures for pain relief in the neonatal period. This article is a practical guide to the systematic evaluation of pain in the newborn and its treatment. It is evident that, in the case of a subjective symptom in a population that is not yet able to verbalize what it feels and for which the scientific evidence on which the therapeutic measures are based is scarce, the controversy permeates the whole theme. Thus, the reader will find, far from an absolute truth, a suggestion for his practical performance.

[1] Universidade Federal de São Paulo - Unifesp, Disciplina Pediatria Neonatal - São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência:
Rita de Cássia Xavier Balda.
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Rua Sena Madureira, n.º 1.500 - Vila Clementino - São Paulo - SP - CEP: 04021-001. E-mail: ritabalda@live.com

INTRODUÇÃO

Vários estudos realizados nos últimos 40 anos comprovaram que:

- Os recém-nascidos, mesmo prematuros, estão aptos do ponto de vista neurobiológico a sentir dor;
- Os recém-nascidos expostos à dor intensa ou prolongada apresentam aumento da morbidade;
- A falta de resposta comportamental ao estímulo doloroso não significa ausência de dor;
- Para avaliar e reduzir a dor do neonato deve-se utilizar instrumentos validados, de maneira consistente, durante todo o período de analgesia;
- Um dos maiores obstáculos ao tratamento da dor no período neonatal é a dificuldade de avaliação da dor nesta população.

Reconhecer, avaliar e tratar a dor são aspectos importantes no dia a dia de uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), pois a dor acompanha, com frequência, várias terapias e procedimentos invasivos empregados para salvar a vidas desses pacientes. Apesar disso, o emprego de medidas para o alívio da dor frente aos procedimentos potencialmente dolorosos ainda ocorre de maneira heterogênea e, por vezes, até escassa nas UTIN. Na Europa, coorte prospectiva multicêntrica envolvendo 18 países, 243 unidades neonatais e 6.680 neonatos, constatou que o uso de analgesia variou de 0% a 100% entre os 243 centros. Nessa mesma linha, estudo multicêntrico realizado em quatro unidades neonatais universitárias brasileiras, nos anos de 2001, 2006 e 2011, observou um aumento no emprego de analgésicos para procedimentos dolorosos no decorrer dos anos do estudo. Contudo, ainda em 2011, a frequência de administração das medidas analgésicas permaneceu muito baixa, estando presente em 36% para punção lombar, 30% para intubação, 48% para ventilação mecânica e 89% nos primeiros três dias de pós-operatorio.

Uma das causas mais citadas para o subtratamento da dor no período neonatal é o lapso entre o conhecimento científico e a conduta na prática clínica, além da dificuldade de avaliar a dor no lactente pré-verbal. A avaliação da dor na população neonatal não é tarefa fácil, pois a natureza subjetiva da experiência dolorosa e a existência de poucos instrumentos confiáveis, válidos e com aplicabilidade clínica para mensurar a presença e a intensidade da dor, são barreiras difíceis de transpor.

Na literatura são descritas mais de 40 escalas para avaliar a dor no período neonatal, e ainda não existe um instrumento padrão-ouro. Diante da diversidade de escalas existentes, vários autores sugerem que as unidades neonatais definam um roteiro prático para a avaliação da dor no período neonatal, mantendo um treinamento prático e frequente da equipe multidisciplinar neonatal. O artigo a seguir, longe de ser uma verdade, é uma sugestão desse roteiro a ser executado à beira do leito.

AVALIAÇÃO DA DOR

EQUIPE DE ENFERMAGEM: Aplicar a escala de avaliação da dor, agitação e sedação neonatal - *Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale* (N-PASS) (Quadro 1) de maneira simultânea à monitorização dos sinais vitais, ou seja, a cada 1 a 3 horas, de acordo com a gravidade do paciente. Pontuações > 3 devem alertar para a necessidade de introdução ou adequação da dose de analgésicos.

Quadro 1. N-PASS - *Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale* (Hummel et al., 2009).

	Sedação		Sedação/Dor	Dor/Agitação	
	-2	-1	0/0	1	2
Choro/ irritabilidade	Não chora com estímulo doloroso	Resmunga/chora com estímulo doloroso	Sem sinais de sedação ou dor	Irritadiço ou episódios de choro Consolável	Choro agudo ou silencioso contínuo Não é consolável
Comportamento	Não acorda com estímulo Sem movimento espontâneo	Acorda breve com estímulo Raro movimento espontâneo	Sem sinais de sedação ou dor	Inquieto, se contorce Acorda com frequência	Arqueia o corpo, fica chutando Acordado constantemente ou não acorda, nem se move (não está sedado)
Expressão facial	Boca caída e aberta Sem mímica	Mínima expressão facial com estímulo	Sem sinais de sedação ou dor	Qualquer expressão de dor intermitente	Qualquer expressão de dor contínua
Tônus de extremidade	Sem reflexo de preensão Flácido	Reflexo de preensão fraco Tônus muscular ↓	Sem sinais de sedação ou dor	Mãos cerradas ou espalmadas de modo intermitente Tônus corporal relaxado	Mãos cerradas ou espalmadas de forma contínua Tônus corporal tenso
Sinais vitais: FC, FR e $SatO_2$	Sem Δ após estímulo Hipoventilação ou apneias	Δ < 10% com estímulo	Sem sinais de sedação ou dor	↑ 10-20% em relação ao basal $SatO_2$ 76-85% com estímulo; rápida recuperação	↑ 20% em relação ao basal SaO_2 < 75% com o estímulo; lenta recuperação Sem sincronia com o ventilador

Sedação: -10 a 0; Sedação profunda: -10 a -5; Sedação leve: -5 a -2.
Dor: 0-11 (somar 1 ponto se RN < 30 semanas de IG corrigida); Dor presente escore > 3.

DEFINIÇÕES OPERACIONAIS PARA APLICAÇÃO DA N-PASS

Avaliação da sedação:

- A sedação é pontuada de 0 a -2 para cada critério fisiológico e comportamental, então são somados e anotados como pontuação negativa (de 0 a -10):
  -A pontuação "zero" é dada ao RN que não apresenta sinais de sedação e que esteja reativo.
- Níveis de sedação desejados variam de acordo com a situação:
  -"Sedação profunda" escore de -10 a -5;
  -"Sedação leve" escore de -5 a -2;
  -Sedação profunda não é recomendada, a menos que o neonato esteja em ventilação mecânica, devido ao alto potencial de hipoventilação e apneia.
- A pontuação negativa sem administração de opioides/sedativos pode indicar:
  -Resposta prolongada ou persistente à dor/estresse do recém-nascido prematuro;
  -Depressão neurológica, sepse ou outras patologias.

Avaliação da dor/agitação:

- A dor deve ser incluída na avaliação dos sinais vitais.
- A dor é pontuada de 0 a +2 para cada critéri o comportamental e fisiológico e então somado:
  -Pontos são adicionados à avaliação da dor no recém-nascido prematuro com base na idade gestacional para compensar a capacidade limitada de expressão comportamental da dor neste grupo;
  -A pontuação total é documentada com números positivos (0 a +10);
  -Tratamento/intervenções são sugeridas diante de pontuações > 3 ou diante de intervenções e/ou estímulos sabidamente dolorosos.
- O objetivo do tratamento/intervenção da dor é manter pontuação ≤ 3.
- Indicações mais frequentes para avaliação da dor:

CRITÉRIOS DE PONTUAÇÃO

A) Irritabilidade/choro:
-2: Não responde ao estímulo doloroso: não chora com a picada da agulha ou não reage à aspiração das vias aéreas superiores, da cânula endotraqueal ou não responde aos cuidados gerais prestados;
-1: Gemidos, suspiros ou choro (audível ou silencioso) com estímulos dolorosos;
0: Ausência de sinais de sedação ou de dor/agitação;
+1: Criança irritada ou chorando de forma intermitente, e que permite ser consolada;
+2: Qualquer um dos seguintes critérios: choro alto ou silencioso contínuo ou inconsolável ou, se intubado, choro silencioso contínuo.

B) Estado comportamental:
-2: Não desperta ou não reage a qualquer estímulo, com olhos continuamente abertos ou fechados e ausência de movimentos espontâneos;
-1: Mínimos movimentos espontâneos, breves e/ou mínimos a qualquer estímulo, ou seja, abre brevemente os olhos ou reage quando aspirado, ou apresenta reflexo de retirada ao estímulo doloroso;
0: Ausência de sinais de sedação ou de dor/agitação;
+1: Qualquer um dos seguintes elementos: inquieto e se contorce ou desperta com frequência e/ou facilmente com estímulos mínimos ou ausentes;
+2: Qualquer um dos seguintes elementos: chuta, faz hiperextensão de trocos e membros, está constantemente acordado ou não apresenta nenhum movimento ou excitação mínima após estímulo (não está sedado, não possui idade gestacional inapropriada ou situação clínica que justifique).

C) Expressão facial (Figura 1):
-2: Qualquer um dos seguintes elementos: boca relaxada, babando ou ausência de expressão facial, em repouso ou com estímulos;
-1: Expressão facial mínima com estímulo;
0: Ausência de sinais de sedação ou de dor/agitação;
+1: Qualquer expressão facial observada de forma intermitente: olhar se as sobrancelhas estão arqueadas e unidas, se a fronte está saliente, se os olhos estão espremidos, se as narinas estão abauladas e ampliadas, se as bochechas estão levantadas e/ou se o sulco nasolabial está aprofundado;

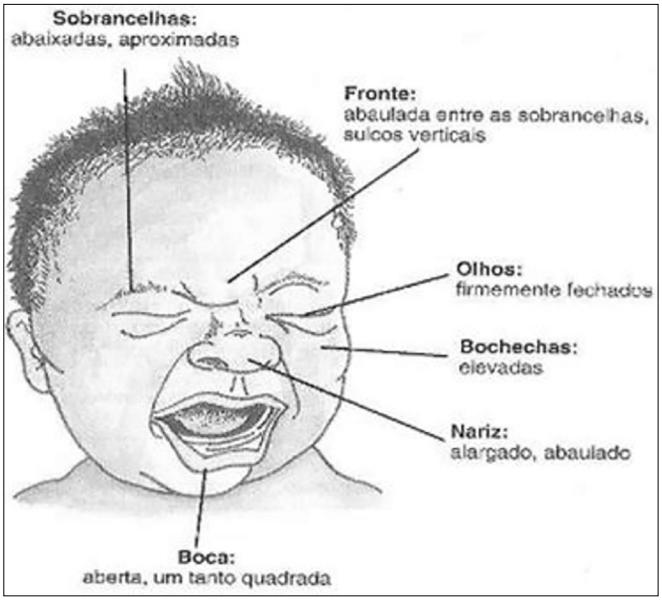

Figura 1. Estresse e dor no lactente.

+2: Qualquer expressão facial observada de forma contínua: olhar se as sobrancelhas estão arqueadas e unidas, se a fronte está saliente, se os olhos estão espremidos, se as narinas estão abauladas e ampliadas, se as bochechas estão levantadas e/ou se o sulco nasolabial está aprofundado.

D) Tônus dos membros:
-2: Qualquer um dos seguintes critérios: ausência da preensão palmar ou plantar e/ou flacidez;
-1: Qualquer um dos seguintes critérios: preensão palmar ou plantar fraca e/ou tônus diminuído;
0: Ausência de sinais de sedação ou de dor/agitação;
+1: Mãos cerradas ou espalmadas de forma intermitente (< 30 s de duração) e o corpo não está tenso;
+2: Qualquer um dos seguintes critérios: mãos cerradas ou espalmadas de forma intermitente (> 30 s de duração) ou corpo está tenso/rígido.

E) Sinais vitais: FC, PA, FR e Saturação O_2:
-2: Qualquer um dos seguintes critérios: ausência de variação dos sinais vitais com estímulo ou hipoventilação ou apneia ou neonato em ventilação – ausência de respiração espontânea;
-1: Sinais vitais com pouca variabilidade com estímulo – menos de 10% do valor inicial;
0: Ausência de sinais de sedação ou de dor/agitação;
+1: Qualquer um dos seguintes critérios: FC, FR e/ou PA 10-20% acima dos valores iniciais ou, durante procedimentos de cuidados ou com estímulo, queda da saturação mínima a moderada ($SatO_2$ 76-85%) e recuperação rápida (< 2 minutos);
+2: Qualquer um dos seguintes critérios: FC, FR e/ou PA > 20% acima dos valores iniciais ou, durante procedimentos de cuidados ou com estímulo, ocorre queda importante da saturação de O_2 ($SatO_2$ < 75%) e recuperação lenta (> 2 minutos) ou ventilação assincrônica, com "briga" com o ventilador.

EQUIPE MÉDICA: Considerar a aplicação da escala N-PASS (Quadro 1) nas seguintes situações: pontuação da N-PASS superior a 3, segundo avaliação da equipe de enfermagem; recém-nascidos submetidos à cirurgia de qualquer porte, à drenagem torácica, à intubação traqueal e ventilação mecânica, à flebotomia e/ou inserção de cateter percutâneo; presença de fraturas ósseas; pacientes com enterocolite necrosante e em todo neonato < 1.000 g. A frequência de avaliações da dor no recém-nascido deve seguir o Quadro 2.

PREVENÇÃO DA DOR NO RECÉM-NASCIDO

É imperativo que as unidades neonatais se organizem para minimizar a dor de seus pacientes:

- Redução da incidência de luz sobre o RN, com a utilização de um anteparo na incubadora;
- Diminuição do nível de ruídos nas unidades de terapia intensiva;
- Intervenção mínima, ou seja, realização dos procedimentos potencialmente dolorosos ou desconfortáveis de maneira conjunta, permitindo períodos de descanso ao paciente;
- As coletas de sangue devem ser agrupadas e o uso de cateteres centrais estimulado;
- Utilizar pequena quantidade de esparadrapo e/ou outras fitas adesivas, quando da fixação dos acessos venosos, arteriais, cânulas traqueais e drenos torácicos, entre outros;
- Os procedimentos devem ser realizados de preferência pelo médico e/ou enfermeiro mais habilitado da unidade, ou sob sua supervisão direta;
- Priorizar o contato do paciente com os pais para estimular o bem-estar do recém-nascido.

INDICAÇÕES DE ANALGESIA NO RECÉM-NASCIDO

As principais indicações de analgesia no período neonatal seguem abaixo. Deve-se lembrar, entretanto, que não existem indicações absolutas para o emprego de analgésicos no recém-nascido.

Quadro 2. Frequência de avaliação da dor em unidade neonatal.

Situação clínica	Intervalo entre avaliações	Período total de avaliação
1º PO (qualquer cirurgia)	4/4	24
Depois do 1º PO		
Grandes cirurgias	6/6	96
Pequenas cirurgias	8/8	48
Drenagem torácica	8/8	Enquanto presente
Intubação traqueal e ventilação mecânica	8/8	Enquanto presente
Flebotomia e/ou cateter percutâneo	8/8	24
Fraturas ósseas	8/8	72
Enterocolite necrosante	8/8	Durante a fase aguda
RN menores que 1.000 g	6/6	1ª semana de vida

Recomenda-se iniciar ou ajustar a analgesia sempre que a pontuação da N-PASS for superior a 3.

A decisão a respeito do alívio da dor deve ser sempre individualizada. É importante considerar a presença da dor e a necessidade terapêutica em:

- Pacientes com enterocolite necrosante;
- Recém-nascidos portadores de tocotraumatismos, como fraturas ou lacerações;
- Procedimentos dolorosos como drenagem torácica, intubação traqueal eletiva, inserção de cateteres, punção liquórica, múltiplas punções arteriais, venosas e/ou capilares;
- Procedimentos cirúrgicos de qualquer porte;
- Pacientes intubados, em ventilação mecânica;
- Qualquer neonato gravemente enfermo que possa necessitar de múltiplos procedimentos dolorosos.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA DOR

CONTATO PELE A PELE: pode-se preconizar o uso desse recurso em neonatos saudáveis, que necessitam de um *procedimento doloroso isolado*, como punção capilar ou venosa, ou injeção intramuscular. Recomenda-se o contato pele a pele no mínimo 2 minutos antes da realização do procedimento. O seu emprego como medida analgésica em neonatos com peso ao nascer < 1.000 g tem eficácia desconhecida.

SUCÇÃO NÃO NUTRITIVA: a analgesia promovida pela sucção não nutritiva ocorre apenas durante os movimentos ritmados de sucção; contudo, não se conhece a sua eficácia analgésica em RN criticamente doentes, extremamente imaturos e submetidos a múltiplos e repetidos estímulos dolorosos. Esse recurso terapêutico pode ser aplicado ao recém-nascido durante a realização de alguns procedimentos como a coleta de sangue capilar. Recomenda-se a sucção não nutritiva para *procedimento doloroso isolado*, como punção capilar ou venosa, ou injeção intramuscular. Recomenda-se o início da sucção 2 minutos antes da realização do procedimento.

SOLUÇÕES ADOCICADAS: vários estudos em recém-nascidos a termo e prematuros mostram que, durante a coleta de sangue por punção capilar e venosa ou durante a circuncisão, as soluções adocicadas diminuem o tempo de choro, atenuam a mímica facial de dor e reduzem a resposta fisiológica à dor, comparadas à água destilada e à própria sucção não nutritiva. Dentre as várias soluções pesquisadas, a mais efetiva parece ser a água adicionada de sacarose, seguida pela solução glicosada. Assim, é possível recomendar o emprego clínico da solução glicosada a 25% ou a 30% para o RN a termo (2,0 mL) e para o prematuro (0,5 mL), administrada na porção anterior da língua cerca de 2 minutos antes de pequenos procedimentos, como punções capilares ou venosas. Deve-se lembrar, entretanto, que o emprego da solução adocicada só reduz em 20% os escores de dor. Assim, outros métodos de analgesia devem ser utilizados em conjunto como, por exemplo, a sucção não nutritiva ou o contato pele a pele. Estas soluções podem ser aplicadas nos RN de extremo baixo peso que já recebem dieta enteral (qualquer volume).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR

ANALGÉSICOS NÃO OPIOIDES

Os anti-inflamatórios não hormonais são os principais medicamentos desse grupo e atuam por meio da inibição das prostaglandinas e do tromboxano, liberados durante a agressão tecidual, e indicados em processos dolorosos leves ou moderados e/ou quando a dor está associada a um processo inflamatório, especialmente em situações nas quais a depressão respiratória desencadeada pelos opioides é preocupante e indesejável.

Os anti-inflamatórios não hormonais incluem o paracetamol, o ácido acetilsalicílico, o diclofenaco, o ibuprofeno, a indometacina, o naproxano, o cetorolaco e a dipirona, entre outros. Excluindo-se o paracetamol, nenhuma dessas drogas está liberada para uso analgésico no período neonatal, nem mesmo a indometacina e o ibuprofeno, que vêm sendo largamente utilizados para a indução farmacológica do fechamento do canal arterial em recém-nascidos prematuros. A dipirona não deve ser utilizada no período neonatal, uma vez que inexistem estudos farmacológicos e clínicos a respeito desse medicamento em crianças com idade inferior a 6 anos.

Paracetamol: é o único medicamento seguro desse grupo para uso no recém-nascido. Deve ser administrado na dose de 10-15 mg/kg/dose a cada 6-8 horas no paciente a termo e 10 mg/kg/dose a cada 8-12 horas no prematuro, de preferência por via oral. A via retal não deve ser utilizada, por levar à absorção errática do medicamento e, em nosso meio, não existem preparados para a administração parenteral do paracetamol. Esta medicação é contraindicada nos RN em jejum.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Constituem-se na mais importante arma para o tratamento da dor de recém-nascidos criticamente doentes. Os opioides inibem a aferência da dor na medula espinal e, simultaneamente, ativam as vias corticais descendentes inibitórias da dor, levando, assim, à analgesia. Além de atuarem nos receptores especificamente ligados à analgesia, a interação desse grupo de fármacos com outros receptores opioides desencadeia, de maneira paralela à analgesia, depressão respiratória, graus variáveis de sedação, íleo, retenção urinária, náuseas, vômitos, tolerância e dependência física. Além desses efeitos colaterais, estudos recentes indicaram pior prognóstico neurológico (aumento da freqüência de hemorragia peri-intraventicular, leucomalácia periventricular e/ou óbito) em recém-nascidos prematuros de extremo baixo peso, em ventilação mecânica e que receberam morfina desde as primeiras horas de vida até cerca de 14 dias. Tais estudos mostram associação deste desfecho ruim com a presença de hipotensão prévia à infusão do opioide. *Portanto, nos recém-nascidos pré-termo com peso ao nascer inferior a 1.000 g, após a avaliação criteriosa da presença de dor e definida a indicação do opioide, só iniciar sua administração se os pacientes estiverem normotensos*.

Considera-se a pressão arterial média não invasiva se ela for igual ou superior à idade gestacional em semanas. Lembrar, nos pacientes acima de 1.000 g, de também assegurar a estabilidade hemodinâmica antes de iniciar a infusão do opioide. Vale ainda citar que a literatura científica indica que, se por um lado, a presença de dor pode levar a consequências indesejáveis em termos de desenvolvimento neurológico em longo prazo, o uso de opioides de maneira liberal e em altas doses também parece se associar a modificações do desenvolvimento neurológico na infância e adolescência. Ou seja, os opioides são a principal arma terapêutica no manejo da dor de recém-nascidos criticamente doentes, mas só devem ser usados na vigência da dor e suas doses precisam ser diminuídas assim que o fenômeno doloroso esteja controlado, até a sua retirada quando não houver mais dor. Dessa maneira, a avaliação estruturada da dor nos pacientes em uso de analgesia farmacológica é fundamental para a sua adequada prescrição.

Dentre os opioides mais utilizados no período neonatal, destacam-se a morfina, o citrato de fentanil e o tramadol (Quadro 3), além da metadona, principalmente para o tratamento da síndrome de abstinência após uso prolongado de opioides.

Morfina (Quadro 3): um potente analgésico e um bom sedativo. A droga pode ser administrada de maneira intermitente, na dose de 0,05-0,20 mg/kg/dose a cada 4 horas, preferencialmente por via venosa. Quando se opta pela infusão contínua da morfina, deve-se iniciar o esquema analgésico com as seguintes doses endovenosas, de acordo com a idade gestacional do recém-nascido:

- > 37 semanas: dor moderada 5-10 µg/kg/hora; dor intensa 10-20 µg/kg/hora;
- < 37 semanas: dor moderada 2-5 µg/kg/hora; dor intensa 5-10 µg/kg/hora.

Dentre os efeitos colaterais da morfina destaca-se a liberação histamínica, que leva ao broncoespasmo, especialmente em neonatos portadores de doença pulmonar crônica e a supressão do tônus adrenérgico, sendo estes os responsáveis pelo aparecimento de hipotensão arterial, mais prevalente em pacientes hipovolêmicos. Além disso, também se observam depressão respiratória, íleo intestinal, náuseas, vômitos e retenção urinária, comuns a todos os opioides. A tolerância e a síndrome de abstinência podem aparecer dependendo do tempo de utilização do fármaco e da estratégia empregada para a sua suspensão. Para fins práticos, propõe-se o seguinte esquema de retirada da morfina, de acordo com o tempo prévio de utilização do medicamento:

- ≤ 3 dias: retirar de forma abrupta;
- 4 a 7 dias: retirar 20% da dose inicial ao dia;
- 8 a 14 dias: retirar 10% da dose inicial ao dia;
- > 14 dias: retirar 10% da dose inicial a cada 2 a 3 dias.

A naloxona é um antagonista efetivo da morfina, podendo ser utilizado na dose de 0,001 mg/kg, quando se quer minimizar o prurido, ou na dose de 0,01 mg/kg, para reverter a depressão respiratória e a analgesia. Lembrar que a naloxona é contraindicada nos pacientes que estão recebendo morfina há mais de 5 dias, pois leva ao aparecimento de síndrome de abstinência.

Citrato de fentanil (Quadro 3): pode ser empregado na dose de 0,5 a 4 µg/kg/dose a cada 2-4 horas, preferencialmente por via endovenosa. A infusão contínua é a técnica de administração mais empregada devido à estabilidade dos níveis terapêuticos séricos da droga. O inconveniente dessa técnica é o aparecimento rápido do fenômeno de tolerância, sendo necessárias doses crescentes do fármaco para obter-se o nível analgésico desejado. O citrato de fentanil desencadeia poucos efeitos adversos cardiovasculares, verificando-se ocasionalmente discreta bradicardia e, por isso, tem sido o opioide de escolha nas unidades neonatais, em nosso meio, para o manejo da dor de recém-nascidos criticamente doentes. Vale lembrar que a injeção rápida de doses elevadas do medicamento pode levar à rigidez muscular, em especial na região da caixa torácica. Outros efeitos colaterais, comuns a todos os opioides, podem ser observados, como depressão respiratória, íleo intestinal, náuseas, vômitos e retenção urinária. Quando se opta pela infusão contínua do fentanil, deve-se iniciar o

Quadro 3. Posologia e efeitos colaterais da morfina, fentanil e tramadol.

	Morfina	Fentanil	Tramadol
Dose intermitente	0,05-0,20 mg/kg/dose a cada 4 horas, EV lento	0,5-4,0 mcg/kg/dose a cada 2-4 horas, EV lento	5 mg/kg/dia divididos 6/6h ou 8/8h, EV ou VO
Dose contínua	RNPT: 2-10 mcg/kg/h	RNPT: 0,5-1,0 mcg/kg/h	RNT ou RNPT
EV	RNT: 5-20 mcg/kg/h	RNT: 0,5-2,0 mcg/kg/h	0,10-0,25 mg/kg/h
Efeitos colaterais	Broncoespasmo, hipotensão arterial, depressão respiratória, náuseas, vômitos, retenção urinária, tolerância e síndrome de abstinência	Tolerância, síndrome de abstinência, depressão respiratória, rigidez de caixa torácica, íleo intestinal, náuseas, vômitos, retenção urinária, bradicardia	Obstipação intestinal, depressão respiratória, tolerância e síndrome de abstinência
Esquema de retirada da droga se a utilização for:	≤ 3 dias: retirada abrupta		< 5 dias: retirada abrupta
	4-7 dias: retirar 20% da dose inicial ao dia		5-7 dias: retirar 20% da dose inicial ao dia
	8-14 dias: retirar 10% da dose inicial ao dia		8 a 14 dias: retirar 10% da dose inicial ao dia
	> 14 dias: retirar 10% da dose inicial a cada 2-3 dias		> 14 dias: retirar 10% da dose inicial a cada 2-3 dias

esquema analgésico com as seguintes doses endovenosas, de acordo com a idade gestacional do recém-nascido:

- > 37 semanas: dor moderada 0,5-1,0 µg/kg/hora; dor intensa 1-2 µg/kg/hora;
- < 37 semanas: dor moderada 0,5 µg/kg/hora; dor intensa 1 µg/kg/hora.

Após a administração da droga por período superior a 3 dias, é obrigatória a sua retirada de maneira gradual. Para fins práticos, propõe-se o seguinte esquema de retirada do fentanil, de acordo com o tempo prévio de uso do medicamento:

- ≤ 3 dias: retirar de forma abrupta;
- 4 a 7 dias: retirar 20% da dose inicial ao dia;
- 8 a 14 dias: retirar 10% da dose inicial ao dia;
- > 14 dias: retirar 10% da dose inicial a cada 2 a 3 dias.

A naloxona também é um antagonista efetivo do fentanil, podendo ser usada na dose de 0,001 mg/kg para minimizar o prurido e as náuseas, ou na dose de 0,01 mg/kg para reverter a depressão respiratória e a analgesia. Diante de um quadro de rigidez torácica, indica-se o uso de 0,01 mg/kg de naloxona associado ao curare. A naloxona é contraindicada nos pacientes que estão recebendo fentanil há mais de 3 dias, pois a sua administração pode desencadear a síndrome de abstinência.

Tramadol (Quadro 3): com cerca de 1/10 da potência analgésica da morfina, o tramadol tem excelentes propriedades analgésica e, em adultos, causa menos obstipação intestinal e depressão respiratória do que a morfina e o fentanil. Estudos no período neonatal, no entanto, demonstram que tais vantagens do tramadol não ocorrem no período neonatal, uma vez que a liberação de vias adrenérgicas responsáveis pela atenuação desses efeitos no adulto é imatura no recém-nascido, mesmo a termo. O aparecimento de tolerância e de dependência física parece ocorrer de maneira similar ao dos opioides clássicos quando se administra o tramadol por períodos prolongados no período neonatal. Com base em pesquisas clínicas isoladas, a medicação vem sendo utilizada na dose de 5 mg/kg/dia, dividida em três (8/8 horas) ou quatro (6/6 horas) tomadas, por via oral ou endovenosa. Pode-se ainda administrar a droga por infusão contínua, na dose de 0,10-0,25 mg/kg/hora. É recomendável a retirada gradual do tramadol quando o seu uso supera 5 a 7 dias. Vale ressaltar que o uso do tramadol deve ser excepcional, em pacientes específicos com indicação discutida individualmente.

Metadona: raramente utilizada como analgésico de primeira escolha no período neonatal. A sua principal indicação consiste no tratamento da síndrome de abstinência aos opioides, que pode aparecer em recém-nascidos de mães usuárias de opioides e, também, devido ao uso prolongado da morfina, fentanil e/ou de seus análogos, na analgesia de recém-nascidos criticamente doentes. Nesse caso, respeitar a equivalência das medicações (0,001 mg/kg/dia de fentanil endovenoso = 0,1 mg/kg/dia de metadona). *Na transformação inicial do fentanil para a metadona, calcular a dose equivalente e prescrever 50% da dose calculada, dividida em 1 (24/24 horas) ou 2 (12/12 horas) tomadas por via oral*. Diminuir gradativamente as doses da metadona oral (20% da dose inicial a cada 3 dias) até retirá-la. Vale lembrar que, por atuação seletiva em receptores opioides, o efeito sedativo da metadona é aumentado em relação ao da morfina e do fentanil. Dessa forma, é preciso cuidado na avaliação do quadro geral do paciente, especialmente estado de consciência, reatividade e sono, quando é feita mudança dos opioides tradicionais para a metadona. Doses excessivas de metadona também estão associadas à depressão respiratória e à obstipação intestinal.

ANESTÉSICOS LOCAIS

Atualmente os anestésicos tópicos disponíveis para a utilização no período neonatal são a mistura eutética de lidocaína e prilocaína e a solução de lidocaína.

EMLA: a mistura eutética de prilocaína e lidocaína pode produzir anestesia em pele intacta, desde que a área de pele coberta pelo anestésico não exceda 100 cm2. Trata-se de um analgésico útil para redução da dor da circuncisão, mas não alivia a dor da punção capilar, provavelmente pelo clareamento acelerado do anestésico do calcâneo, região esta altamente vascularizada. Em termos de punções venosas, arteriais, lombares, inserção de cateteres centrais e drenos torácicos, entre outros procedimentos, os dados relativos à eficácia do EMLA® são esparsos e não permitem uma conclusão definitiva. De qualquer maneira, o EMLA® não vem sendo utilizado rotineiramente nas unidades de terapia intensiva neonatal uma vez que: é preciso esperar 60-90 minutos para se obter o efeito anestésico; leva à vasoconstrição, dificultando a punção venosa e a coleta de sangue; e não pode ser utilizado repetidamente, pelo risco de meta-hemoglobinemia.

Lidocaína: recomenda-se a infiltração local de lidocaína em neonatos submetidos à punção liquórica, à inserção de cateteres, à drenagem torácica e, eventualmente, à punção arterial. A lidocaína a 0,5% sem adrenalina deve ser infiltrada na dose de 5 mg/kg (1 mL/kg). Se tal concentração não estiver disponível na unidade, a droga deve ser diluída em soro fisiológico a 0,9%. É interessante lembrar que a mistura da lidocaína com o bicarbonato de sódio (10 mL de lidocaína e 1 mL de bicarbonato de sódio a 8,4%) aumenta o pH da solução, acelerando o início da ação anestésica e eliminando a dor da infiltração. O anestésico tópico deve ser administrado por via subcutânea, após assepsia adequada, sendo o início da ação quase que imediato e a duração do efeito entre 30 e 60 minutos após a infiltração. A injeção endovenosa inadvertida da lidocaína, ou o uso de doses excessivas da droga podem ocasionar o aparecimento de letargia, convulsões, depressão miocárdica e disritmias cardíacas. Diante de tais manifestações clínicas, deve-se manter a permeabilidade das vias aéreas e a volemia, além de tratar as convulsões com fenobarbital sódico endovenoso.

ANESTÉSICOS GERAIS

O uso de anestésicos está, em geral, limitado ao intraoperatório de pacientes portadores de patologias cirúrgicas, existindo pouca familiaridade dos neonatologistas com essa classe de drogas. Dentre os anestésicos, existem relatos da utilização de cetamina e propofol. É importante lembrar que, não existem estudos a respeito da farmacocinética, farmacodinâmica e da segurança da cetamina e do propofol em recém-nascidos a termo e prematuros. Estudos em modelos animais mostram que a exposição de lactentes a alguns anestésicos e sedativos está associada a déficits de memória e aprendizado na infância, e a outras mudanças neurodegenerativas no sistema nervoso central. Como existe uso eventual da cetamina no ambiente de terapia intensiva neonatal, em pacientes com doenças complexas e internados por período muito prolongado, a seção abaixo particulariza algumas das características desse fármaco.

Cetamina: produz analgesia intensa e amnésia. Como potenciais vantagens em relação aos opioides, destaca-se o fato de estimular o sistema cardiovascular, por liberação de catecolaminas, e estimular o centro respiratório, com broncodilatação e aumento da complacência pulmonar. As desvantagens de seu uso no recém-nascido incluem a hipertensão arterial, o aumento da pressão intracraniana, o aumento da resistência vascular pulmonar em portadores de hipertensão pulmonar persistente e o aumento da quantidade de secreção brônquica e salivar, além do aparecimento de alucinações. É indicada para a analgesia durante procedimentos dolorosos em crianças com cardiopatias congênitas, doenças obstrutivas de vias aéreas, instabilidade hemodinâmica e em pacientes sem acesso venoso. A infusão da cetamina deve ser acompanhada da administração de midazolam e atropina, de acordo com o Quadro 4. *Vale lembrar, mais uma vez, que o uso de cetamina na unidade neonatal é de exceção, sendo restrito às indicações específicas acima delineadas, que devem ser discutidas profundamente antes do seu uso.*

Para resumir o uso prático da analgesia farmacológica no período neonatal, no Quadro 5 são mostradas as indicações e a posologia da analgesia farmacológica para os procedimentos dolorosos ou doenças com componente inflamatório/doloroso frequentes na UTI neonatal.

Quadro 4. Cetamina no período neonatal - posologia, início da ação e duração

	EV	IM	VO
Cetamina	0,25-0,5 mg/kg	2-3 mg/kg	4-6 mg/kg
Início da ação	0,5-2 minutos	5-15 minutos	20-45 minutos
Duração	20-60 minutos	30-90 minutos	60-120 minutos
Midazolam	0,05 mg/kg	0,05-0,1 mg/kg	0,5 mg/kg
Atropina	0,01 mg/kg	0,01-0,02 mg/kg	0,02-0,03 mg/kg

Quadro 5. Analgesia farmacológica para procedimentos dolorosos ou doenças com componente inflamatório/doloroso frequentes na UTI neonatal

Procedimentos ou doenças	Analgesia	Quando iniciar
Enterocolite necrosante com ou sem perfuração	Tramadol: 0,1-0,25 mg/kg/h - EV Fentanil: 0,5-1,0 µg/kg/h - EV	Após o diagnóstico
Fraturas ósseas	Tramadol: 5 mg/kg/dia de 6/6h ou 8/8h - EV ou SOG Paracetamol: 10-15 mg/kg 2 a 4 vezes ao dia - SOG	Após o diagnóstico
Cateter venoso percutâneo	Tramadol: 1,3-1,7 mg/kg - EV	15-30 minutos antes
Flebotomia	Lidocaína: 0,5-1 mL/kg (tópica) e Tramadol: 1,3-1,7 mg/kg - EV ou Fentanil: 1,0-2,0 g/kg - EV lento, em 10 minutos	1-2 minutos antes 15-30 minutos antes 10 minutos antes
Inserção de cateter para diálise	Lidocaína: 0,5-1 mL/kg (tópica) e Tramadol: 1,3-1,7 mg/kg - EV ou Fentanil: 1,0-2,0 µg/kg - EV lento, em 10 minutos	1-2 minutos antes 15-30 minutos antes 10 minutos antes
Punção lombar	Lidocaína: 0,5-1 mL/kg (tópica)	1-2 minutos antes
Intubação traqueal	Fentanil: 1,0-2,0 µg/kg - EV ou Tramadol: 1,3-1,7 mg/kg - EV	10 minutos antes 15-30 minutos antes
Ventilação mecânica	Fentanil: 0,5 µg/kg/h - EV	Após o início da VM, se dor
Drenagem torácica	Lidocaína: 0,5-1 mL/kg (tópica) e Tramadol: 1,3-1,7 mg/kg - EV ou Fentanil: 1,0-2,0 µg/kg - EV lento, em 10 minutos	1-2 minutos antes 15-30 minutos antes 10 minutos antes
Cirurgias de pequeno porte (herniorrafia, postectomia e outras)	Tramadol: 5 mg/kg/dia de 6/6h ou 8/8h - EV ou SOG Paracetamol: 10-15 mg/kg 2 a 4 vezes ao dia - SOG	2 a 4 horas após a cirurgia
Cirurgias de médio porte (DVP, GTM, TQT, meningomielocele)	Fentanil: 0,5-1,0 µg/kg/h - EV	2 a 4 horas após a cirurgia
Cirurgias de grande porte (laparotomia, toracotomia)	Fentanil: 0,5-1,0 µg/kg/h - EV	4 a 6 horas após o final da cirurgia

EV: endovenoso; SOG: sonda orogástrica; DVP: derivação ventrículo-peritoneal; GTM: gastrostomia; TQT: traqueostomia.

SEDAÇÃO NO RECÉM-NASCIDO

Os sedativos são agentes farmacológicos que diminuem a atividade, a ansiedade e a agitação do paciente, podendo levar à amnésia de eventos dolorosos ou não dolorosos, mas não reduzem a dor. Tais medicamentos são empregados para reduzir o nível de consciência e acalmar o paciente, diminuir a sua movimentação espontânea e induzir o sono.

A indicação dos sedativos se restringe a procedimentos diagnósticos que necessitem de algum grau de imobilidade do paciente, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, entre outros. Afora esse grupo de indicações, a administração de sedativos no período neonatal deve ser desencorajada, especialmente nos recém-nascidos de extremo baixo peso e, também, quando aplicada de maneira contínua e por períodos prolongados. Isso porque os sedativos não promovem analgesia e o prognóstico de recém-nascidos que recebem sedativos de forma prolongada é desconhecido, havendo indícios de que a sua aplicação não só aumenta o período de ventilação mecânica dos pacientes, mas pode elevar o risco de hemorragia peri e intraventricular nos prematuros, além de, potencialmente, interferir no desenvolvimento neurológico do paciente. Assim, na UTI neonatal, antes da prescrição de sedativos, todas as possíveis causas de agitação devem ser pesquisadas e tratadas adequadamente, o que inclui a presença de dor, hipoxemia, hipertermia, lesões inflamatórias e outras.

Dentre os sedativos disponíveis para uso no recém-nascido, destacam-se os barbitúricos (ação curta: tiopental; ação intermediária: pentobarbital; e ação prolongada: fenobarbital), os diazepínicos (diazepam, midazolam e lorazepam) e a dexmedetomidina. Os barbitúricos são de uso extremamente restrito nas unidades de terapia intensiva neonatal, e vale lembrar que o hidrato de cloral foi retirado de circulação e não está disponível para uso. Assim, a seção a seguir tratará dos principais diazepínicos usados no período neonatal e da dexmedetomidina.

Diazepínicos (Quadro 6):

Para procedimentos diagnósticos, pode-se utilizar o midazolam por via EV intermitente na dose de 0,05-0,15 mg/kg/dose, lentamente, em 2-5 minutos, a cada 2 a 4 horas ou, ainda, a medicação pode ser instilada por via intranasal na dose de 0,2-0,3 mg/kg do mesmo preparado endovenoso. A droga endovenosa é compatível com soluções de glicose, salina, água destilada ou nutrição parenteral. O início da ação ocorre em 5 a 10 minutos e a duração do efeito sedativo é de 1 a 2 horas. Já para a sedação contínua, os dados disponíveis são insuficientes para promover o uso da infusão intravenosa de midazolam como sedativo para neonatos em terapia intensiva e há preocupações sobre a sua segurança, com relato de aumento de eventos neurológicos adversos com 28 dias de vida. Já o lorazepam, embora estudos em pacientes pediátricos indiquem que sua interação com opioides leve a menor incidência de feitos colaterais, não está disponível em nosso meio em sua apresentação endovenosa, limitando-se a sua utilização para pacientes que recebem dieta enteral, em geral em esquema de retirada de uso prolongado de opioides e midazolam, ou em pacientes crônicos com indicações específicas para sedação.

A administração de benzodiazepínicos pode levar à toxicidade aguda e crônica. Agudamente, podem ocorrer desde alterações leves, como excitação paradoxal, até problemas graves, como depressão respiratória, hipotensão e coma. Diante desses efeitos, há indicação

Quadro 6. Posologia e efeitos colaterais do midazolam e do lorazepam

	Midazolam	Lorazepam
Dose intermitente	*Endovenoso*: 0,05-0,15 mg/kg/dose a cada 2-4 horas, EV lento, em 2-5 minutos Início de ação: 1-3 minutos Duração: 1-2 horas *Intranasal*: 0,2-0,3 mg/kg/dose Início de ação: 5-10 minutos Duração: 1-2 horas	*Endovenoso* (*não disponível no Brasil*): 0,03-0,05 mg/kg/dose até 0,1 mg/kg/dose a cada 4-8 horas, EV lento, em 2-5 minutos *Via oral/sonda gástrica*: 0,05 mg/kg/dose até a cada 4-8 horas
Dose contínua EV	0,1-0,6 mcg/kg/h Início de ação: 1-3 minutos	-
Efeitos colaterais	Depressão respiratória, hipotensão arterial, convulsões com infusões rápidas ou doses altas; síndrome de abstinência Cautela com combinação de fentanil + midazolam: posturas distônicas e corioatetose (encefalopatia)	Depressão respiratória, obstrução de vias aéreas superiores, hipotensão arterial
Esquema de retirada da droga	Uso ≤ 3 dias: retirada abrupta Uso 4-7 dias: retirar 20% da dose inicial ao dia Uso 8-14 dias: retirar 10% da dose inicial ao dia Uso > 14 dias: retirar 10% da dose inicial a cada 2-3 dias	

BI: bilirrubina indireta; BD: bilirrubina direta; SNC: sistema nervoso central.

de interromper o uso do diazepínico, manter a permeabilidade das vias aéreas, iniciar a ventilação, observar as condições cardiocirculatórias e administrar o antagonista dos benzodiazepínicos. O flumazenil é um antagonista puro dos benzodiazepínicos, apresentado comercialmente em solução injetável de 10 mL, com 0,1 mg/mL. A dose inicial da droga é de 0,01 mg/kg, podendo ser repetida a cada 2 minutos, até a dose total de 1 mg (10 mL). Em geral, há reversão dos efeitos indesejados em 1-3 minutos e a duração do efeito do flumazenil é de 45-60 minutos. Como a duração do efeito do antagonista é inferior à do diazepínico, o paciente deve ser sempre observado por no mínimo 2 horas. Lembrar que o uso do antagonista pode desencadear convulsões em recém-nascidos que recebem diazepínicos para controle de convulsões.

Dexmedetomidina (Precedex®): é um potente agonista lipofílico $\alpha 2$ adrenérgico seletivo que fornece efeitos sedativos, ansiolíticos, simpatolíticos e analgésicos. A droga atua nos receptores $\alpha 2$ pós-sinápticos de maneira seletiva (ação $\alpha 2$:$\alpha 1$ = 1.600:1), ativando as proteínas G e aumentando a condutância nos canais de K^+, com inibição da liberação de noradrenalina no *locus ceruleus* e no corno posterior da medula espinal. Necessita de metabolização hepática e seus metabólitos são eliminados na urina. Apesar da dexmedetomidina poder ser administrada como sedativo ou analgésico de maneira isolada, a sua maior utilização deve ser indicada em associação com outros analgésicos/sedativos, devido à sua ação poupadora de doses adicionais de opioides e benzodiazepínicos.

Quando da sua administração, os principais efeitos colaterais são bradicardia e hipotensão. Estudos em crianças maiores e lactentes sugerem que o fármaco tem um perfil interessante para o pós-operatório de recém-nascidos, pois inibe a resposta endócrino-metabólica de estresse, tem propriedades cardioprotetoras, além de facilitar a extubação, e há indicações de atividade neuroprotetora.

Os estudos no período neonatal são esparsos, tratando-se principalmente de séries de casos que incluem uma gama de pacientes de diversas idades e condições clínicas. Essas séries de casos mostram um perfil de segurança em curto prazo, embora seja relatada a presença de bradicardia e hipotensão sistêmica, em geral, sem necessidade de intervenção terapêutica, além de haver uma diminuição da necessidade de escalonar as doses de opioides e benzodiazepínicos em uso concomitante. Os estudos retrospectivos de neonatos cardiopatas indicam segurança hemodinâmica do agente. Não há qualquer avaliação da dexmedetomidina em médio e em longo prazo.

Se houver decisão pelo uso da medicação, fazer infusão contínua, sem dose de ataque, iniciando com 0,2 mcg/kg/hora, podendo a dose ser escalonada até 0,7-1,0 mcg/kg/hora. Estudos em adultos e crianças maiores indicam que sua administração pode ser por via endovenosa, intramuscular, subcutânea, nasal, bucal, retal e oral, mas apenas a via endovenosa foi estudada no período neonatal. Se utilizada por 72 horas ou mais, retirar lentamente para evitar a síndrome de abstinência.

Vale lembrar que se trata de medicação cara e pouco estudada no período neonatal, sendo seu perfil de segurança extrapolado de pequenas séries de casos, o que traz à tona a recomendação de uma indicação parcimoniosa e cuidadosa desse sedativo e seu uso preferencial apenas para o pós-operatório de cirurgias cardíacas no período neonatal.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Pediatric (AAP). Committee on fetus and newborn and section on anaesthesiology and pain medicine. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. Pediatrics. 2016; 137:e20154271.
2. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): Results from a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2015; 3(10):796-812.
3. Prestes ACY, Marba STM, Pachi PR, Magalhães M, Caldas JPS, Rugolo LMSS, et al. Painful procedures and analgesia in the NICU: what has changed in the medical perception and practice in a ten-year period? TT – Procedimentos dolorosos e analgesia em UTI neonatal: o que mudou na opinião e na prática profissional em dez anos? J Pediatr. 2016; 92(1):88-95.
4. Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. A guide to pain assessment and management in the neonate. Curr Emerg Hosp Med Rep. 2016; 4:1-10.
5. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. J Perinatol. 2008; 28:55-60.
6. Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. J Perinatol. 2010; 30:474-8.
7. Hall R, Anand K. Pain management in newborn. Clin Perinatol. 2015; 41:895-924.
8. Lago P, Garetti E, Bellieni CV, Merazzi D, Savant Levet P, Ancora G, et al. Systematic review of nonpharmacological analgesic interventions for common needle-related procedure in newborn infants and development of evidence-based clinical guidelines. Acta Paediatr. 2017; 106:864-70.
9. Johnston C, Campbell-Yeo M, Disher T, Benoit B, Fernandes A, Streiner D, et al. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. Cochrane database Syst Rev. 2017; 2:CD008435.
10. Harrison D, Larocque C, Bueno M, Stokes Y, Turner L, Hutton B, et al. Sweet solutions to reduce procedural pain in neonates: a meta-analysis. Pediatrics. 2017; 139:e20160955.
11. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 6:CD011219.
12. Allegaert K, van den Anker JN. Neonatal pain management: still in search for the Holy Grail. Int J Clin Pharmacol Ther. 2016; 54:514-23.
13. Carter BS, Brunkhorst J. Neonatal pain management. Semin Perinatol. 2017; 41:111-6.
14. Anand KJS, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. Lancet. 2004; 363:1673-82.
15. Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJS; NEOPAIN Trial Investigators Group. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: Who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. Pediatrics. 2005; 115:1351-9.
16. McPherson C, Haslam M, Pineda R, Rogers C, Neil J, Inder T. Brain injury and development in preterm infants exposed to fentanyl. Ann Pharmacother. 2015; 49:1291-7.
17. Rodieux F, Vutskits L, Posfay-Barbe KM, Habre W, Piguet V, Desmeules JA, et al. When the safe alternative is not that safe: Tramadol prescribing in children. Front Pharmacol. 2018; 9:1-13.
18. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 1:CD002052.
19. Sottas CE, Anderson BJ. Dexmedetomidine: The new all-in-one drug in paediatric anaesthesia? Curr Opin Anaesthesiol. 2017; 30:441-51.