

ANALGESIA E SEDAÇÃO EM NEONATOLOGIA

OPIOÍDES

Vários opióides (fentanil, morfina, dimorfina) e sedativos tem sido usados em RN ventilados. Há limitado dados comparando vários opióides com ou sem sedativos.

-Fentanil

O fentanil é um analgésico opióide sintético frequentemente usado em neonatologia por prover rápida analgesia; mantém a estabilidade hemodinâmica (causa mínima produção de histamina), bloqueia a resposta endócrina ao estresse e previne o aumento da resistência vascular pulmonar dor induzida. A analgesia e sedação induzida pelo fentanil têm início rápido e tem menor duração do que a morfina. O fentanil tem 80-100 vezes maior potência analgésica do que a morfina em pacientes adultos (em pacientes pediátricos, 13-20 vezes mais). O fentanil é altamente lipofílico, cruza a barreira hematoencefálica rapidamente, acumula-se nos tecidos gordurosos e causa menor liberação de histamina em relação à morfina. A tolerância se desenvolve mais rapidamente com o fentanil em relação à morfina, requerendo freqüente escalonamento da dose durante a administração prolongada¹. Pelo fato de aumentar a pressão intracraniana em adultos, requer maior vigilância quando usado em pacientes com anormalidades intracranianas¹⁴.

A analgesia para o RN em ventilação mecânica pode requerer infusão endovenosa de 0,5 a 2 mcg (micrograma) /kg/hora, embora alguns estudos tenham usado altas doses. A dor/desconforto associados com a ventilação mecânica através do tubo endotraqueal tem sua origem bem definida, embora a sua duração seja variável e não preencha os critérios sugestivos de dor aguda¹⁵.

A rigidez da caixa torácica pode ocorrer após rápida infusão do fentanil (acima de 2mcg/kg). A ocorrência deste efeito adverso requer urgente ventilação mecânica, relaxação neuromuscular e/ou administração de naloxone¹.

O fentanil é metabolizado no fígado e excretado pelos rins, com uma vida média acima de 5 horas nos recém-nascidos pré-termos¹. Mesmo com altas doses de fentanil (25mcg/kg) tem mínimo efeito na pressão arterial média, não afetando a freqüência cardíaca e o índice cardíaco¹. Após a administração do fentanil ao RN, tem sido observada potente inibição da resposta ao estresse, além da estabilização da pressão arterial e redução dos episódios de hipóxia¹⁵.

Uma dose média de fentanil de 0,64mcg/kg/hora produz analgesia e sedação apropriada nos RN com severa doença da membrana hialina (RN com idade gestacional menor que 34 semanas). Os RN com idade gestacional acima ou igual a 34 semanas requerem uma dose maior (0,75mcg/kg/h). O grupo do fentanil requereu menos sedativo e menos inotrópicos¹.

A infusão de fentanil pode levar a dependência, resultando na síndrome de abstinência após a descontinuação da drogas. No estudo de Katz e cl¹⁶, os sintomas da retirada do opióide ocorreram em 57% dos RN ventilados e crianças (1 semana-22 meses) que receberam fentanil endovenoso por mais de 24 horas. As crianças com síndrome de abstinência receberam alta dose total de fentanil endovenosos por longo tempo. A tolerância ao fentanil ocorreu após dose acumulada de fentanil de 1,6mg/kg a 2,5mg/kg ou após 5-9 dias de infusão contínua¹⁷. A síndrome de abstinência pode ser minimizada por uma desmame lento do fentanil (diminuir inicialmente 25%, seguido por diminuição de 10% cada 4 horas¹⁸).

-Morfina

A morfina é usada amplamente em RN ventilados devido o seu potente efeito analgésico e sedativo, ação prolongada e menor potencial para a tolerância. A morfina endovenosa é associada com início da ação mais lento, devido os seus sais sulfato e hidrocloreto serem menos lipofílicos do que a citrato de fentanil. A morfina tem um *clearance* atrasado nos RN prematuros e a termo (vida média de 9 horas e 6,5 horas nos RN a termo, comparado com 2 horas em crianças e adultos)¹.

Reações adversas

Entre os efeitos adversos dos opióides no período neonatal incluem; síndrome de abstinência após a infusão contínua de morfina ou fentanil, rigidez da caixa torácica induzida pelo fentanil e laringoespasmos em RN a termo e pré-termos, íleo paralítico no RN ventilados, retenção urinária e hipotensão e bradicardia associada com morfina. O uso de fentanil ou morfina nos RN pré-termos ventilados prolonga a necessidade do suporte ventilatório devido à depressão respiratória. A depressão respiratória pode ocorrer com o uso de qualquer opióide em RN não ventilados, mas pode ser minimizado com a diminuição da dose e administração menos freqüente¹. da Silva e cl³¹ relataram convulsões e alterações eletroencefalográficas em 2 RN (um pré-termo e outro a termo) com o uso de morfina e fentanil, que responderam ao uso do naloxone. Assim, estes achados indicam um potencial dos opióides para anormalidades neurológicas, sugerindo muito cuidado quando usar opióide para sedação e/ou controle da dor no período neonatal.

SEDATIVOS/HIPNÓTICOS

Benzodiazepínicos, como o midazolam, têm sido usados empiricamente em várias Unidades Neonatais a despeito de dados limitados que dão suporte ao seu uso generalizado. Foi introduzido na UTI Neonatal nos anos 80 e pouca informação tem sido publicada quanto à sua efetividade e segurança nos RN criticamente doentes³². Os benzodiazepínicos são comumente combinados com o opióides devido estudos em animais e em humanos sugerirem interação aditiva opióide-benzodiazepínico para a sedação e sinergismo para efeitos hipnóticos. No entanto, há poucos estudos que dão suporte para a segurança e eficácia da combinação destas drogas na população neonatal³³. O midazolam é solúvel em água e tem um *clearance* rápido. No entanto, a sua eliminação é retardada nos RN pré-termos em comparação com os outros RN a termo e crianças. A imaturidade funcional hepática e o sistema renal do prematuro provavelmente somam-se para menor eliminação do midazolam³⁴.

Os benzodiazepínicos são usados para prover sedação, mas não analgesia, não devendo ser usados no lugar dos analgésicos, devido o seu efeito supressor das respostas comportamentais a dor³³. Esta classe de sedativos atua em receptores específicos do sistema nervoso central. Estes receptores estão presentes no feto desde a sétima semana de gestação (há um aumento abrupto entre 8-11 semanas de gestação; no córtex frontal, o aumento é gradual entre 12 e 26 semanas de gestação) e potencializam as vias inibitórias neuronais mediadas pelo ácido gama-aminobutírico (GABA)³⁵. O uso extensivo de midazolam para a sedação de RN permanece empírico e são necessários futuros estudos que buscam efetividade e segurança do midazolam nos RN ventilados, antes de considerar o seu uso rotineiro na prática clínica.

Efeitos adversos neurológicos associados com o uso do midazolam em RN prematuros e a termo têm sido relatados na literatura. Estes efeitos incluem, deficiente nível de consciência, movimentos discinéticos, mioclonia e atividade epileptiforme. Bergman e cl³⁹ descreveram posturas distônicas, deficiente atenção visual, deficiente interação social e coreoatetose em crianças que fizeram uso de midazolam com fentanil por 4-11 dias (os sintomas reverteram entre 5 dias a 4 semanas). Revisão retrospectiva realizada por Bergman e cl³⁹ dos registros de crianças tratadas na terapia intensiva com infusão prolongada de midazolam revelou seqüela neurológica em 11,1% de crianças que receberam infusão prolongada de midazolam. Em todos estes casos os efeitos foram transitórios, embora não tem sido relatado follow-up destes RN.

A ocorrência de eventos adversos neurológicos, embora possa ser de etiologia multifatorial, foram mais frequentemente observados nos RN tratados com midazolam nos estudos revistos. Estes efeitos não podem ser desprezados em vista de prévios relatos sérios de efeitos neurológicos e hemodinâmicos em estudos não randomizados e não controlados e dos estudos do efeito do midazolam na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral.

Segundo Gulczynska⁴⁶, o midazolam produz efeitos adversos que podem piorar tão precoce como tardiamente o prognóstico. Parece racional ser mais crítico no uso da sedação com midazolam e ser mais atencioso com o uso do midazolam no período neonatal.

Assim, o uso de infusão endovenosa de midazolam não pode ser recomendado para a população de RN pré-termos.

KETAMINA

A ketamina (derivado fenciclidina) é um potente analgésico em doses baixas e é frequentemente usado em rápidos procedimentos dolorosos em crianças na Emergência ou UTI, podendo ser usado endovenoso, por via oral ou por via intramuscular. Devido a aumentar as secreções e possíveis efeitos disfóricos, frequentemente é usada com agentes anticolinérgicos e um benzodiazepínico. Os efeitos analgésicos da ketamina são mediados pelo antagonismo aos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e possivelmente pelo antagonismo ao receptor μ . Dose endovenosa de 0,25-0,5mg/kg pode produzir intensa analgesia por 10-15 minutos (1-2mg/kg EV pode ser necessário para procedimentos mais dolorosos, como uma redução de fratura)⁴⁷.

Segundo Perlman⁴⁸, o uso de ketamina no recém-nascido prematuro, como agente alternativo ao opióide, deveria ser evitado, por falta de dados a respeito dos riscos e /ou benefícios. Apesar de evidências de que a ketamina mantém a estabilidade hemodinâmica com efeitos mínimos no fluxo sanguíneo cerebral dos RN prematuros ventilados, Anand²⁵ também não recomenda o seu uso rotineiro nos RN prematuros, por falta de avaliação dos efeitos do uso prolongado de ketamina em grandes ensaios randomizados. Muitos dos relatos de ketamina nos RN prematuros advêm de pequeno número de pacientes, muito dos quais receberam uma única dose durante um procedimento. O bloqueio dos receptores NMDA por somente poucas horas durante o período fetal tardio ou neonatal precoce pode iniciar uma ampla neurodegeneração apoptótica no cérebro do rato em desenvolvimento, sugerindo que o neurotransmissor excitatório glutamato atuando nos receptores NMDA controlam a sobrevivência neuronal⁴⁹. Embora seja discutido transportar estes resultados em estudo animal para o humano, no mínimo nos servem para levantar bandeiras vermelhas. Portanto, segundo Perlman⁴⁸, as evidências demandam cuidadoso estudo prospectivo para avaliar o papel potencial da ketamina no controle da dor dos recém-nascidos prematuros doentes.

PREMEDICAÇÃO PARA INTUBAÇÃO SEMI-ELETIVA OU ELETIVA

Muitas intubações na UTI Neonatal continuam serem feitas em estado acordado, isto é, sem analgesia pré-procedimento. Há evidências na literatura que mostram que a intubação realizada com o bebê acordado é associada com aumento da pressão intracraniana (parece ser devido ao aumento do volume sanguíneo cerebral conseqüente à redução da saída do fluxo venoso do crânio⁵⁶), aumento da pressão arterial sistólica (resposta observada em 47% de 10 pré-termos entubados⁵⁷), maior variabilidade da frequência cardíaca do que os bebês intubados com pré-medicação, além do maior tempo gasto na intubação e o maior número de tentativas de intubação nos RN acordados^{51,58}. As alterações fisiológicas provocada pela intubação em RN acordados são suficientes para produzir lesão de reperfusão e congestão venosa associada com hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular⁵⁹. Em comparação aos controles (intubados acordados), Stow e cl⁶⁰ e cl evidenciaram menor pressão intracraniana, maior estabilidade na frequência cardíaca, menor pressão arterial e menor número de tentativa de intubação, além do menor tempo para intubação nas crianças que receberam tiopental e curare (ambos os grupos receberam atropina).

O guideline de Gupta⁶³ propõe o uso do fentanil (dose de 2 mcg/kg) que não causa produção de histamina, não ocorrendo assim o broncoespasmo. O débito cardíaco, a resistência vascular sistêmica, a resistência vascular pulmonar e a pressão de oclusão da artéria pulmonar são preservados. Se for indicado relaxante muscular, é sugerido a succinilcolina (1mg/kg) precedido com atropina (0,01mg/kg).

Quanto à premedicação na intubação, são necessários mais ensaios clínicos bem desenhados e bem executados, randomizados e controlados na avaliação da efetividade e efeitos adversos potenciais das drogas usadas isoladas ou em combinação. É também necessária a utilização de uma medida de dor válida ou apropriada. Nestes ensaios deve ser incorporado tanto a curto como a longo prazo resultados clínicos e fisiológicos. Enquanto, as informações disponíveis sugerem que a intubação eletiva e semi-urgente do RN acordado é provavelmente inapropriada em muitos recém-nascidos, estando recomendado o uso de premedicação⁵².

A mais óbvia e efetiva estratégia para diminuir a dor do RN na UTI Neonatal é restringir a frequência de procedimentos dolorosos, especialmente àqueles que são mais comumente relatados, como as punções de calcaneares e a aspiração do tubo endotraqueal. Estes procedimentos nos RN mais criticamente doentes deveriam ser realizados pelos profissionais mais experientes da Unidade. Limitar os procedimentos que

documentadamente tem efeito positivo na evolução do bebê criticamente doente³³. Evitar a hipoxemia, a agitação e a “briga com o respirador”. Fixar com maior segurança o tubo endotraqueal, assim como os cateteres para prevenir os seus deslocamentos e reinserções. Agrupar a coleta de exames para minimizar as punções⁶⁹. Estratégias não farmacológicas são essenciais na prevenção e manuseio da dor neonatal^{2,70}. Vejam que há muita coisa que podemos fazer, mesmo sem drogas. Deixar o bebê confortável. As drogas que usamos (morfina, midazolam) parecem apresentar problemas, especialmente a morfina².

ANALGESIA / SEDAÇÃO NO RECÉM-NASCIDO

Do ponto de vista médico, ético e humanitário, a dor do RN deve ser sempre tratada.

ANALGESIA			
DROGA	DOSE	APRESENTAÇÃO	OBS
PARACETAMOL	10-15 mg/Kg:RN termo 10 mg/Kg :RN prematuro 6/6hs	Tylenol -gotas 200mg/ ml Dôrico - 100 mg/ml (5 mg/gota)	
FENTANIL (mcg=µg)	≥ 37 sem - Dor : moderada: 0,5-1,0µg/Kg/h intensa :1,0-2,0µg/Kg/h < 37 sem - Dor: moderada :0,5 µg/Kg/h intensa :1,0 µg/Kg/h	Fentanil [®] 1 ml = 50 µg 1 ml = 78,5 µg	Naloxane (Narcan [®]) Antídoto
MORFINA (mcg=µg)	≥ 37 sem - Dor: moderada : 5-10µg/Kg/h intensa : 10-20µg/Kg/h < 37 sem - Dor: moderada : 2-5 µg/ Kg/h intensa : 5 -10µg/ Kg/h	Dimorf [®] *1 ml = 10mg = 10.000µg *1 ml = 5mg = 5000µg	Naloxone (Narcan [®]) Antídoto: 0,01mg/Kg 1ml=0,4mg (0,025ml/Kg)
LIDOCAÍNA 0,5% (SEM ADRENALINA)	5 mg/Kg subcutâneo		

SEDAÇÃO

HIDRATO DE CLORAL	20-50 mg/kg/dose	Hidrato de cloral 10% 1ml = 100mg	
MIDAZOLAM (mcg=µg)	0,1-0,6 µg/Kg/min via nasal: 0,2 – 0,3 mg/Kg (mesmo produto EV)	Dormonid [®] 1ml = 5000µg 15 mg/3ml	Lanexat : antídoto 0,01mg/Kg 1ml=0,1mg

Fentanil: Apresentação comercial: Fentanil[®] : 1 ml = 50 µg/1ml = 78.5 µg

Exemplo:

- RN com 1,5kg-dose de 1mcg/Kg/h:

- 1,5 x 1 x 24 divididos por 50 = 0,72 ml de Fentanil (1 ml = 50 mcg)

Midazolam: em RN com suporte ventilatório agressivo por hipoxemia persistente (hipertensão pulmonar persistente).

Dose: 0.1-0.6 mcg/kg/min. **Não fazer a dose de ataque.** Pode ser usado via nasal (mesma preparação EV): 0.2-0.3 mg/kg. (início de ação 5-10 min., durante 1-2 h).

*Apresentação comercial : Dormonid[®] 15mg/3ml 1 ml = 5mg = 5000 µg
peso x dose x 1440

5000

*Antídoto: Flumazenil : inibe de forma competitiva o complexo receptor GABA-diazepínico no SNC. Indicado nos casos de excitação paradoxal, depressão respiratória, hipotensão e coma.

*Dose:0.01 mg/kg/dose podendo ser repetido a cada 2 minutos até 1 mg (dose total). Os efeitos colaterais são revertidos em 1-3 minutos e a duração do efeito do flumazenil é de 45 a 60 minutos após o uso da droga. Pode desencadear convulsões em RN que receberam diazepínicos para o controle de convulsões.

*Apresentação comercial:

Lanexat[®] (ampolas de 5 ml:0.1 mg/ml)

Como pré-medicação na intubação eletiva e semi-urgente:

Fentanil: 2mcg/Kg. Se for necessário miorelaxante, succinilcolina (1mg/Kg) precedido de atropina (0,01mg/Kg). O midazolam não parece ser uma droga de escolha na melhora das condições da intubação.

Succinilcolina. Apresentação: *Quelicin^R*-frasco com 100mg (pó).

(esta recomendação não consta no livro Assistência ao Recém-Nascido de Risco, Hospital Anchieta, 2^a Edição, 2006).

.....Disseram que sou um bebê-canguru, por isso fico assim grudadinho na minha mãe. Que bom! Todos os bebês prematuros, como eu, deveriam ser bebês-cangurus também; aí eles seriam felizes como eu sou! Já estou esquecendo tudo que fizeram comigo.....

(Diário de um bebê na Unidade Neonatal, de Ceci Mendonça de Menezes, Médica do Hospital Maternidade Praça XV/RJ)