



Redução da utilização de narcóticos e sedativos em UTI Neonatal após a implementação de diretrizes de gerenciamento de dor

[Reduced narcotic and sedative utilization in a NICU after implementation of pain management guidelines.](#)

Rana D, Bellflower B, Sahni J, Kaplan AJ, Owens NT, Arrindell EL Jr, Talati AJ, Dhanireddy R*.
J Perinatol. 2017 Sep;37(9):1038-1042. doi: 10.1038/jp.2017.88. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28617422

Apresentação: Janayna Rodrigues, Letícia Feres e Marcela Vilela
Coordenação: Paulo R. Margotto

Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Medicina (Internato:6ª Série)

Unidade de Neonatologia do HMIB/SES/DF

www.paulomargotto.com.br

Brasília, 28 de outubro de 2017



*.Division of neonatal medicine, Department of Pediatrics, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA; Le Bonheur Children's Hospital, Memphis, TN, USA and Department of Clinical Pharmacy, Le Bonheur Children's Hospital, Memphis, TN, USA

Introdução



- **Considerações:**
 - A compreensão da dor neonatal tem tido grande avanço desde a década de 90, principalmente quanto a sua fisiopatologia e consequências a curto e longo prazo quando não tratada.¹⁻³
 - O aumento do estresse hormonal em resposta ao procedimento cirúrgico, resulta em aumento da morbimortalidade em lactentes sem analgesia adequada.⁴⁻⁶

Introdução



- **Considerações:**
 - Recomenda-se o tratamento da dor durante o procedimento em neonatos, porém grande parte dos procedimentos menores e rotineiros não são tratados em neonatos na Unidade de Terapia Intensiva.⁷⁻⁹
 - A Academia Americana de Pediatria reitera sua posição quanto a formulação de diretrizes próprias em cada Serviço, além da necessidade de uso de medidas não farmacológicas e farmacológicas.¹⁰

Introdução



- **Fármacos mais usados**
 - Principalmente opióides e/ou benzodiazepínicos.¹¹
 - **No entanto, podem causar:** aumento do tempo de ventilação mecânica, atraso na eliminação meconial, riscos intrínsecos da tolerância e retirada¹²⁻¹⁴ além de evidências de severas morbidades neurológicas com estes medicamentos.¹⁵⁻¹⁷
 - Há poucos estudos sobre a farmacocinética¹⁸ e estudos clínicos que demonstram a segurança e eficácia do emprego dessas classes em neonatos.¹⁹

Introdução



- **Objetivo:**

Após revisão da literatura atual foram elaboradas diretrizes para o tratamento da dor para neonatos passando por procedimentos cirúrgicos e insuficiência respiratória hipóxica com o objetivo de:

Padronizar a avaliação e o manejo da dor em neonato com recomendações de dose específicas para idade gestacional

Métodos



- O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Le Bonheur Children's em Memphis - EUA.
- Participou do projeto uma equipe multidisciplinar: neonatologista, acompanhante neonatal, médico residente, enfermeiro e pediatra que utilizaram de uma revisão na literatura atual, opiniões publicadas de especialistas e recomendações de diretrizes sobre dor neonatal e sedação.

Métodos



- As diretrizes foram formuladas para pacientes submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos (laparotomia exploratória, reparação de defeitos da parede abdominal).
- Para procedimentos menores (inserção de tubo torácico) ou nocivos, o uso de métodos não farmacológicos foram recomendados.

Métodos



- Na elaboração das diretrizes utilizaram-se recomendações de dose pediátrica²⁴ e a dosagem de acordo com a idade gestacional.²⁵⁻²⁶
- As diretrizes foram formuladas para 72 horas após procedimento cirúrgico e 7 dias para lactentes em ventilação mecânica por hipoxia.
- Capacitação e implementação das diretrizes em Jan/Fev de 2014.

Métodos



- Definições
 - Insuficiência Respiratória Hipóxica: necessidade de ventilação mecânica com o uso de óxido nítrico inalado. (Dias calculados com a necessidade de intubação orotraqueal)
 - Hospitalização: dia da admissão na Unidade de Terapia Intensiva até o dia da alta, incluindo dias passados em outras áreas clínicas.
 - Nutrição parenteral: substituto devido a inabilidade em se atingir a nutrição enteral total.

Métodos



- Cálculo da Dose de Medicação

- Acetaminofeno, morfina, fentanil, metadona, midazolam e lorazepam com a unidade mg/ kg

Todos opióides foram convertidos em equivalente de morfina (Fentanil EV:0,1mg=10mg de morfina EV;Metadona enteral=1mg de morfina EV)²⁷.
Todos os benzodiazepínicos foram convertidos a equivalente midazolam (Lorazepam EV 0,025=0,1mg de midazolam EV).²⁸

- Analgésicos e sedativos intra-operatórios também foram incluídos para cálculos de dose cumulativa total.

Métodos



- **Análise e Avaliação da Intervenção**

- Período pré-orientação: revisão retrospectiva (Jul a Dez 2013);
- Período pós-orientação: coleta de dados prospectivos (Mar a Ago 2014).

Inclusão: todas as crianças admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) que receberam qualquer analgésico ou sedativo ou que fizeram procedimentos durante a permanência na UTIN. Além de crianças com ventilação mecânica que necessitam de uso de opióides ou sedativos.

Exclusão: pacientes que receberam benzodiazepínicos para tratamento de doença convulsiva.

Métodos



- **Análise e Avaliação da Intervenção**

Outros dados registrados

- Demográficos
- *Neonatal Infant Pain Score* (NIPS) por 72 pós-procedimento. Considerou-se escore > 4 para recomendação farmacológica
- Pesquisa de satisfação com os pais (controle da dor e conforto).

Principais análises foram:

- Primária: quantidade acumulada de terapia medicamentosa.
- Secundária: avaliação da dor relacionado ao procedimento; tempo de ventilação mecânica, internação hospitalar e mortalidade.

Métodos



- **Análise Estatística**

- Comparação entre grupos *realizada* com *t-test* ou Mann-Whitney U-test ou *Wilcoxon signed-rank test*
- Foi utilizada regressão logística multivariável para determinar preditores de exposição a opiáceos ou sedativos corrigindo idade gestacional, procedimento cirúrgico importante e insuficiência respiratória por hipóxia para período pré e pós exposição
- Odds ratio foi relatado com 95% de confiança
- O nível de significância $P < 0,05$

Resultados



- Pré-diretriz:
 - 205 internações na UTIN
 - 62,9% (129/205) receberam opióides ou benzodiazepínicos
- Pós-diretriz:
 - 250 admissões
 - 32,8% (82/250) (P<0.001) expostos a opióides ou benzodiazepínicos
- 95% da equipe aderiu às recomendações da diretriz
- 89% da equipe aderiu aos regimes de dose:
 - As razões para a não adesão foram o uso de uma dose maior ao iniciar a infusão contínua ou o uso de doses repetidas de *bolus* sem necessidade.
 - Na [Tabela 1](#), as características gerais dos grupos (Pré-diretriz e Pós-diretriz). **Observamos diferenças significativas nos dias de internação (menos dias no Pós-diretriz) e dias de Nutrição parenteral total (menos dias no Pós-diretriz)**

Resultados



Table 1. General clinical characteristics

Characteristic	Pre-guideline (July–December 2014), n = 129	Post-guideline (March–August 2015), n = 82	P-value
Gestational age, weeks	33.9 ± 5.3	34.5 ± 5.2	0.31
Birth weight, kg	2.2 ± 1.2	2.4 ± 1.1	0.16
PMA at admission, weeks	36.1 ± 4.7	36.4 ± 4.2	0.39
Male, n (%)	75 (58.1)	47 (57.3)	0.91
Mechanical ventilation, days	3.0 (1.0–7.0)	2.0 (0.8–7.3)	0.42
Length of stay, days	33.4 (13.6–61.8)	23.0 (11.0–46.0)	0.05
PMA at discharge, weeks	42.5 ± 6.8	41.3 ± 4.9	0.18
TPN, days	10.0 (3.0–27.5)	6.0 (3.0–12.0)	0.02
BPD, n (%)	25 (19.4)	18 (22.0)	0.65
HRF, n (%)	14 (10.9)	9 (11.0)	0.98
Iatrogenic NAS, N (%)	10 (7.8)	3 (3.7)	0.23
NAS ^a , n (%)	2 (1.6)	0 (0)	0.26
Major surgery, n (%)	58 (45.0)	29 (35.4)	0.17
Minor surgery, n (%)	104 (80.6)	66 (80.5)	0.98

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; HRF, hypoxic respiratory failure; LOS, length of hospital stay; NAS, neonatal abstinence syndrome; PCA, post-menstrual age; TPN, total parenteral nutrition. Values are expressed as mean ± s.d. or median (interquartile range) or N (%). P-value derived from Wilcoxon–Mann–Whitney test or χ^2 -test. ^aNAS secondary to maternal use of opioids.

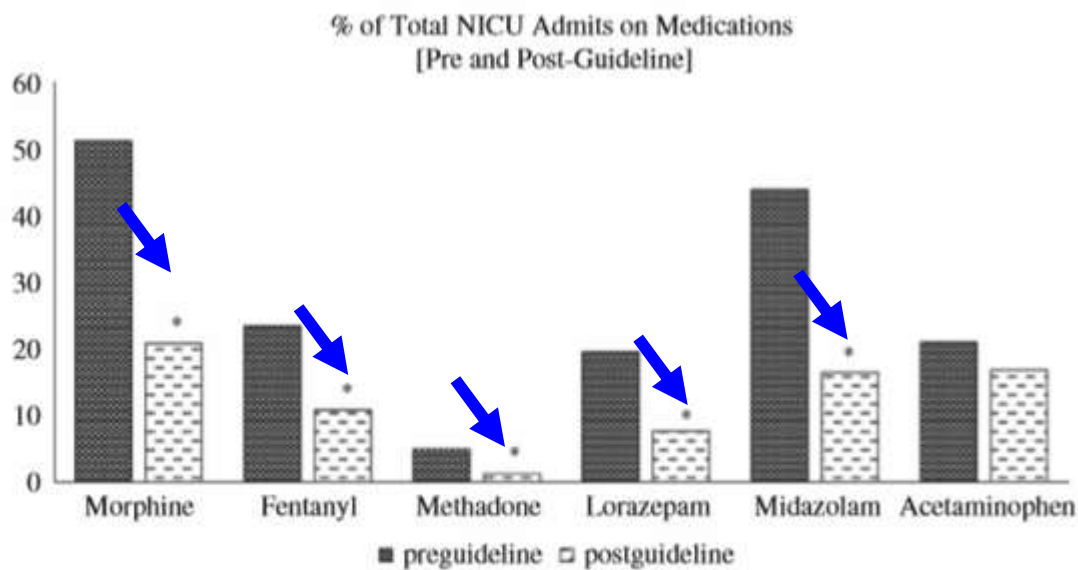
Resultados



Houve uma diminuição significativa no número de pacientes expostos a opióides e benzodiazepínicos durante o período pós-diretriz ([Figura 1](#)).

- Durante o período pré-diretriz, 4,9% dos pacientes necessitaram de redução da metadona (iatrogênica) em comparação com apenas 1,2% ($P = 0,02$) no período pós-diretriz.
- A exposição cumulativa de doses equivalentes de morfina e midazolam, diminuíram acentuadamente no período pós-diretriz ([Tabela 2](#)).
- O uso de acetaminofeno com dose cumulativa manteve-se o mesmo em ambos os períodos ($P = 0,06$).

Resultados



P value derived with χ^2 test

* *P* < 0.001

Figure 1. Change in individual medication exposure.

Resultados



Table 2. Comparison of cumulative dosing

<i>Cumulative Dose</i>	<i>Pre-guideline (July–December 2014), n = 129</i>	<i>Post-guideline (March–August 2015), n = 82</i>	<i>P-value</i>
Opioids, Morphine equivalents (mg kg^{-1})	1.64 (0.38–6.94)	0.51 (0.04–2.33)	0.002
Benzodiazepines, Midazolam equivalents (mg kg^{-1})	0.16 (0.03–7.39)	0.10 (0.00–4.00)	0.03
Fentanyl (mcg kg^{-1})	7.00 (0.00–23.93)	2.55 (0.00–8.74)	0.02

Values are expressed as median (interquartile range). *P*-value determined by Wilcoxon–Mann–Whitney test.

Resultados



- A implementação da diretriz demonstrou uma diminuição significativa no risco de exposição a qualquer opióide [odds ratio 0,06 e intervalo de confiança (0,01 a 0,19)] e a qualquer sedativo [odds ratio 0,28 e intervalo de confiança (0,14 a 0,56)].
- Os dias de ventilação mecânica total não diferiram.
- Houve uma diminuição significativa em dias da nutrição parenteral.
- A mortalidade permaneceu igual em 8,5% (11/129) versus 8,5% (7/82) em ambos os períodos de tempo.

O uso diminuído de medicamentos para dor não aumentou a mortalidade.

Resultados



- **Avaliação da dor:**

- A dor no período pós-diretriz durante as primeiras 24h foi significativamente alta, mas entre 24 e 72h, os escores NIPS pós-procedimento foram semelhantes, mostrando controle de dor adequado ([Tabela 3](#)).
- Este aumento na pontuação do NIPS foi relativo, já que as diretrizes recomendam o tratamento farmacológico para pontuação > 4, e assim, o uso de medicação foi adiado até que as pontuações aumentassem para o nível de significância.
- Satisfação dos pais sobre a percepção do tratamento da dor:
 - Satisfatório para 85% no pós-diretriz em comparação com 75% no pré-diretriz.

Resultados



Table 3. Neonatal infant pain assessment scores

<i>Post-procedural time</i>	<i>Pre-guideline (July–December 2014), n = 129</i>	<i>Post-guideline (March–August 2015), n = 82</i>	<i>P-value</i>
0–24 h	1 (0–4)	3 (0–5)	0.01
24–48 h	2 (0–5)	0 (0–4)	0.55
48–72 h	0 (0–4)	0 (0–3)	0.38

Values are expressed as median (interquartile range). *P*-value determined by Wilcoxon–Mann–Whitney test.

Discussão



- A implementação da diretriz resultou em diminuição do uso de opióides e benzodiazepínicos na UTI neonatal, mantendo um manejo da dor adequado.
- A educação extensiva da equipe, feita antes da implementação da diretriz, resultou em boa complacência.
- Em uma pesquisa europeia, **UTIN maiores com diretrizes pré-determinadas apresentaram melhora no tratamento da dor durante procedimentos e diminuíram o uso de fentanil.** Além disso, reduções similares na utilização da morfina foram reportados em outro lugar. ²⁹⁻³¹

Discussão



- Na presente coorte, as características clínicas dos lactentes admitidos na UTIN durante ambos os períodos foi semelhante, mas a **exposição cumulativa a drogas diminuiu drasticamente**
- **Essa queda deve-se, provavelmente, à:**
 - Educação da equipe
 - Padronização da avaliação e tratamento da dor
 - Guia de doses
 - Uso limitado de opióides e benzodiazepínicos
- **Prevenção de tratamento excessivo ou tratamento combinado (opióide + sedativo)**
 - Aumento do uso de métodos não-farmacológicos

Discussão



- Uso rotineiro de analgesia com **opióides** pode aumentar: 13-15, 19, 26, 32
 - Número de dias com ventilação mecânica
 - Tempo de internação hospitalar
 - Risco potencial de tolerância e retirada

Discussão



- **Fentanil:**
 - Opióide sintético de alta potência com benefício adicional de menos efeitos colaterais hemodinâmicos. ^{33,34}
 - Melhor para ser usado em lactentes agudamente doentes e com risco de hipotensão e choque. ^{20, 35, 36}
 - **Dose acumulada ≥ 415 mcg/Kg ou > 7 dias de infusão tem apresentado alta predição para a retirada do opióide ^{37, 38}**

Nessa coorte houve uma queda de 7 mcg/Kg para 2.55 mcg/Kg da exposição cumulativa ao fentanil após a implementação da diretriz, com redução significativa do número de pacientes com necessidade de opióide.

Discussão



- **Benzodiazepínicos**, como midazolam ou lorazepam: ³⁹
 - Diferentemente dos opióides, **há poucos estudos apoiando seu uso para dor**
 - Muito usados em pacientes criticamente doentes
 - Risco de retirada iatrogênica com dose cumulativa total, duração da terapêutica e peso de dosagem
 - Evidências de segurança e eficácia não abrangem as preocupações quanto a eventos neurológicos adversos em neonatos prematuros e seus longos períodos de internação em UTIN ^{29, 34, 40, 41}

Foi possível demonstrar uma diminuição significativa na proporção de lactentes expostos a benzodiazepínicos e à dose acumulada após a implementação da diretriz.

Discussão



- **Acetaminofeno** usado para dor leve a moderada:
 - Reduzem o uso de opióides ^{42, 43}
 - Baixa eficácia em procedimentos menores ⁴⁴
 - Efeitos adversos nos sistemas hepáticos e hematológicos continuam preocupando ⁴⁴
- Como o uso de paracetamol permaneceu inalterado, é improvável que seja a causa do decréscimo na exposição a opióides e benzodiazepínicos após a implementação da diretriz

Discussão



- **Houve redução no n° de dias de nutrição parenteral total**
- Opióides reduzem mobilidade intestinal com possíveis efeitos sobre a atividade neuromuscular e peristaltismo colônico em intestinos maduros, mas seus efeitos em intestinos prematuros continuam incertos
- Atraso na passagem do mecônio e aumento no tempo para alimentação enteral completa em recém-nascidos prematuros ^{34, 36, 45}
- Embora as primeiras 24h tiveram **NIPS** estatisticamente maiores no período pós-diretriz, eles permaneceram em níveis suficientemente baixos para o tratamento não farmacológico. ⁴⁶

Discussão



- **Limitações do estudo:**

- UTI neonatal nível 4 → apenas uma
- Os dados relatados são apenas para cumprimento a curto prazo
- A sustentabilidade contínua dessa melhoria precisa ser monitorada
- A diretriz precisa ser validada em um contexto diferente com avaliação de medidas para o manejo da dor não relacionada a procedimentos

- **Força do estudo:**

- Abordagem multidisciplinar
- Alta taxa de conformidade / concordância
- Melhores resultados em diferentes procedimentos
- Destaca o fato de que as diretrizes de dor e sedação específicas para o hospital podem ser implementadas na UTI neonatal com sucesso

Conclusões



- Consensos em diretrizes de dor e sedação **melhoram o cuidado com o paciente**, ajudam na utilização ideal dos analgésicos, no controle adequado da dor, com uma menor exposição ao acúmulo de drogas e retirada iatrogênica de opióides
- **O presente estudo demonstrou que o uso de analgésicos narcóticos e sedativos podem ser reduzidos com sucesso, enquanto otimiza o controle da dor em uma UTI Neonatal nível 4.**



OBJECTIVE: To assess the opioid and benzodiazepine usage in a level IV NICU after implementation of pain guidelines.

STUDY DESIGN: Guidelines were developed for infants undergoing surgical procedures and infants on mechanical ventilation. Data collected for period 1 (July to December 2013) and period 2 (March to August 2014).

RESULTS: Gestational age, birth weight and infants with hypoxic respiratory failure or requiring major procedures were comparable in two periods. Number of patients exposed to opioids decreased from 62.9% (129/205) in period 1 to 32.8% (82/250) in period 2, $P = < 0.001$. Cumulative dose exposure decreased, opioids in morphine equivalent dose, mg kg^{-1} (1.64 (0.38 to 6.94) vs 0.51 (0.04 to 2.33), $P = 0.002$), sedatives in midazolam equivalent, mg kg^{-1} (0.16 (0.03 to 7.39) vs 0.10 (0.00 to 4.00), $P = 0.03$). Ten patients required treatment for iatrogenic opioid withdrawal versus only three in post guideline, $P = 0.02$.

CONCLUSIONS: Evidence-based guidelines led to significant reduction in opioids and sedatives exposure, and in the number of infants requiring methadone for iatrogenic narcotic dependence.

Referências



- 1 Platt MP, Anand KJ, Aynsley-Green A. The ontogeny of the metabolic and endocrine stress response in the human fetus, neonate and child. *Intensive Care Med* 1989; 15: S44–S45.
- 2 Brummelte S, Chau CM, Cepeda IL, Degenhardt A, Weinberg J, Synnes AR et al. Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 151–163.
- 3 Valeri BO, Ranger M, Chau CM, Cepeda IL, Synnes A, Linhares MB et al. Neonatal invasive procedures predict pain intensity at school age in children born very preterm. *Clin J Pain* 2016; 32(12): 1086–1093.
- 4 Anand KJ, Sippel WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987; 329(8527): 243–248.
- 5 Anand KJ, Brown MJ, Bloom SR, Aynsley-Green A. Studies on the hormonal regulation of fuel metabolism in the human newborn infant undergoing anaesthesia and surgery. *Hormone Res* 1985; 22: 115–128.
- 6 Janvier A, Martinez JL, Barrington K, Lavoie J. Anesthetic technique and postoperative outcome in preterm infants undergoing PDA closure. *J Perinatal* 2010; 30(10): 677–682.
- 7 Simons SH, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(11): 1058–1064.
- 8 Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008; 300(1): 60–70.
- 9 Lago P, Boccuzzo G, Garetti E, Pirelli A, Pieragostini L, Merazzi D et al. Pain management during invasive procedures at Italian NICUs: has anything changed in the last five years? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(3): 303–305.
- 10 American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2016; 137(2): e20154271.
- 11 Taylor BJ, Robbins JM, Gold JI, Logsdon TR, Bird TM, Anand KJ. Assessing postoperative pain in neonates: a multicenter observational study. *Pediatrics* 2006; 118(4): e992–e1000.

Referências



- 12 Hudak ML, Tan RC Committee on Drugs; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012; 129 (2): e540–e560.
- 13 Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* 2010; 125(5): e1208–e1225.
- 14 Galinkin J, Koh JL. Committee on Drugs; Section on Anesthesiology and Pain Medicine; American Academy of Pediatrics. Recognition and management of iatrogenically induced opioid dependence and withdrawal in children. *Pediatrics* 2014; 133(1): 152–155.
- 15 McPherson C, Grunau RE. Neonatal pain control and neurologic effects of anesthetics and sedatives in preterm infants. *Clin Perinatol*. 41(1): 209–227.
- 16 Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE et al. NEOPAIN Trial Investigators Group. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9422): 1673–1682.
- 17 Carbajal R, Eriksson M, Courtois E. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(10): 796–812.
- 18 de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, Murry DJ, Abdel-Rahman SM, van den Anker JN. Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(6): 525–531.
- 19 Deindl P, Giordano V, Fuiko R, Waldhoer T, Unterasinger L, Berger A et al. The implementation of systematic pain and sedation management has no impact on outcome in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2016; 105(7): 798–805.
- 20 Sharek PJ, Powers R, Koehn A, Anand KJ. Evaluation and development of potentially better practices to improve pain management of neonates. *Pediatrics* 2006; 118: S78–S86.
- 21 Dyke MP, Kohan R, Evans S. Morphine increases synchronous ventilation in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1995; 31(3): 176–179.
- 22 Furdon SA, Eastman M, Benjamin K, Horgan MJ. Outcome measures after standardized pain management strategies in postoperative patients in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs* 1998; 12(1): 58–69.
- 23 Deindl P, Unterasinger L, Kappler GP. Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs. *Pediatrics* 2013; 132: e211–e218.

Referências



- 24 Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. The Lexicomp Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. Wolters Kluwer: Hudson, OH, 2013.
- 25 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(2): 173–180.
- 26 Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. Acta Paediatr 2009; 98(6): 932–939.
- 27 Jeffries SA, McGloin R, Pitfield AF, Carr RR. Use of methadone for prevention of opioid withdrawal in critically ill children. Can J Hosp Pharm 2012; 65(1): 12–18.
- 28 Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. Anesthesiology 2001; 95(2): 286–298.
- 29 Fleishman R, Zhou C, Gleason C, Larison C, Myaing MT, Mangione-Smith R. Standardizing morphine use for ventilated preterm neonates with a nursing-driven comfort protocol. J Perinatol 2015; 35(1): 46–51.
- 30 Deeter KH, King MA, Ridling D, Irby GL, Lynn AM, Zimmerman JJ. Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients. Crit Care Med 2011; 39(4): 683–688.
- 31 Gharavi B, Schott C, Nelle M, Reiter G, Linderkamp O. Pain management and the effect of guidelines in neonatal units in Austria, Germany and Switzerland. Pediatr Int 2007; 49(5): 652–658.
- 32 Bhandari V, Bergqvist LL, Kronsberg SS, Barton BA, Anand KJ. NEOPAIN Trial Investigators Group. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. Pediatrics 2005; 116(2): 352–359.
- 33 Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J, Meretoja O, Fellman V. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. J Pediatr 1999; 134(2): 144–150.
- 34 Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Mastrocola M et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. J Pediatr 2013; 163(3): 645–651.
- 35 Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJ. 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(5): 1351–1359.

Referências



- 36 Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95(4): F241–F251.
- 37 Dominguez KD, Lomako DM, Katz RW, Kelly HW. Opioid withdrawal in critically ill neonates. *Ann Pharmacotherapy* 2003; (4): 473–477.
- 38 Franck LS, Vilardi J, Durand D, Powers R. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care* 1998; 7(5): 364–369.
- 39 Best KM, Boullata JI, Curley MA. Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: a systematic review and conceptual model. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(2): 175–183.
- 40 Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. Neonatal outcome and prolonged analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153(4): 331–338.
- 41 Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 13(6): CD002052.
- 42 Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatr Anaesth* 2013; 23(6): 475–495.
- 43 Celia I, de Wild SN, van Disk M, van den Berg MM, van den Bosch GE, Duivenvoorden HJ et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major non cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309(2): 149–154.
- 44 Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (10): CD011219.
- 45 Menon G1, Boyle EM, Bergqvist LL, McIntosh N, Barton BA, Anand KJ. Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(5): F362–F367.
- 46 Gallo AM. The fifth vital sign: implementation of the Neonatal Infant Pain Scale. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003; 32(2): 199–206.

Nota do Editor do site, Dr. Paulo R. Margotto
Consultem também! Aqui e Agora! Estudando Juntos!



pmargotto@gmail.com

Opióide no pré-termo extremo e neurodesenvolvimento

Lesão cerebelar e fentanil

Deficiente crescimento cerebelar e morfina

Eficácia e segurança do uso do fentanil em ventilação mecânica

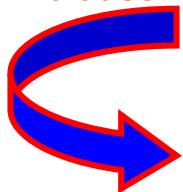
Paracetamol endovenoso: alternativa?

Os opióide parecem ter efeitos diferentes na presença ou ausência de dor:

na ausência de dor, os opióides têm sido mostrados neurotóxicos e podem prejudicar o desenvolvimento cognitivo e comportamental

Escala de Dor: o 5º Sinal Vital

Opióides na UTI NEONATAL: AVALIAR ANTES A PRESENÇA DE DOR





Ao longo da internação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), recém-nascidos (RN) com extremo baixo peso (<1000g) são submetidos a numerosos procedimentos dolorosos, como inserção de cateteres venosos e arteriais, punção lombar, intubação endotraqueal e aspiração do tubo

Os RN apresentam uma sensibilidade aumentada à dor repetitiva e são mais susceptíveis aos efeitos de longa permanência do estímulo algico, quando comparados com paciente pediátricos mais velhos.(1-3)

Além de anormalidades na respiração, frequência cardíaca e pressão arterial, a dor neonatal pode alterar a organização neuronal e sináptica





Estudos com animais mostraram que dor e estresse repetidos não tratados podem levar à ativação de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), aumentando a liberação de glutamato induzido pela hipoxia e excitotoxicidade.

Opióides são amplamente utilizados na UTIN, no intuito de reduzir a dor, o estresse e redução de dano neurológico do recém-nascido.

O fentanil geralmente escolhido pelo efeito gastrointestinal e histamínico reduzido nesse grupo quando comparado com a morfina.

As teorias alternativas sugerem que os opióides podem ser prejudiciais devido aos seus efeitos depressivos e potenciais de causar neurodegeneração apoptótica.

O fentanil EV contínuo tem sido usado nos recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (EBPN) para promover conforto durante a ventilação mecânica (**indicação controversa na literatura**).

Alguns estudos mostram redução de flutuações na pressão arterial e períodos de hipoxemia são reduzidas em pacientes ventilados .



Uma metanálise não mostrou diferenças na duração da ventilação mecânica, mas aumentou o tempo para atingir a alimentação enteral completa em lactentes recebendo opióides para sedação . **A maioria das instituições recomenda o não uso rotineiro de opióides durante a ventilação mecânica.**

Existem poucos dados sobre os efeitos da exposição aos opióides sobre o neurodesenvolvimento de RN com extremo baixo peso ao nascer (EBPN) e os estudos existentes têm resultados conflitantes.

Estudos anteriores primariamente se ativeram aos efeitos a curto prazo; incluindo mortalidade, morbidades neonatais (hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular e achados de neuroimagem).

A literatura é escassa sobre os efeitos no neurodesenvolvimento relacionados à exposição a opióides em RN prematuros nascidos depois de 2000.



Isso é relevante uma vez que o manuseio perinatal tem mudado, de tal forma que a exposição aos opiáceos pode ou não ter um impacto tão significativo no resultado neurológico a longo prazo em décadas anteriores.

Para o conhecimento dos autores , apenas um estudo avaliou uma Coorte de RN de peso muito baixo de nascimento abaixo de 1500 g, usando a 3a edição das Escalas de Bayley do Desenvolvimento e não se encontrou associação entre a dose cumulativa de fentanil e os escores do BSITDIII a uma mediana de 9 meses de idade corrigida. Assim, o presente estudo procurou determinar a relação entre a Exposição aos Opióides e Neurodesenvolvimento em uma coorte contemporânea de bebês de EBPN aos 20 meses de idade corrigida



Os presentes autores encontraram, em uma coorte contemporânea de lactentes com EBPN, que a dose cumulativa de opióides foi associada com pior pontuação do índice cognitivo aos 20 meses de idade corrigida, mesmo após ajuste para fatores de riscos sociais e neonatais.

Os RN de extremo baixo peso ao nascer podem ser mais suscetíveis aos opióides do que os recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer e diferenças nas habilidades cognitivas são provavelmente mais aparentes com o aumento da idade e habilidade para tarefas.

Além disso, apesar dos presentes autores terem encontrado uma associação entre dose cumulativa de opióides e índice cognitivo, **as implicações clínicas foram mais relevantes no grupo que recebeu altas doses de opióide.**

Estudo recentemente (2014) publicado por Lammers et al (16) mostrou diminuição significativa na pontuação do índice motor ao comparar grupos de alta dose e baixa versus não dose (94 versus 102, $p = 0,026$)



Finalmente, houve diferenças significativas entre crianças que receberam alta versus baixa doses de opióides, nomeadamente duração da ventilação mecânica e enterocolite necrosante, ambos os quais são conhecidos pelo impacto no neurodesenvolvimento. No entanto, mesmo após o ajuste por fatores de confusão, a maior exposição aos opiáceos apresentou pior desempenho cognitivo

Com o aumento da sobrevivência de pacientes nascidos prematuros extremos, é vital uma melhor compreensão dos riscos e benefícios potenciais de uma exposição prolongada a opióides nesse grupo de risco.

Mais estudos com acompanhamento mais prolongado são urgentemente necessários para avaliar o impacto dos opióides no neurodesenvolvimento de pré-termos expostos.

[Lesão cerebral e desenvolvimento em prematuros expostos ao fentanil](#)

[Mcperson C, Haslam M, Pineda R et al. Apresentação: Camila da Gama, Júlia de Souza, Rafaella Britto, Paulo R. Margotto](#)



Foi observado que os opióides podem ter um impacto negativo no crescimento e desenvolvimento cerebral, incluindo efeitos antiproliferativo e apoptótico. No entanto, há uma escassez de dados sobre os resultados do desenvolvimento neurológico de prematuros expostos ao fentanil. No presente estudo, utilizando imagens de ressonância magnética na idade gestacional média pós-concepção de 37,6 semanas (+/- 1,8 semanas) os autores mostraram **associação entre doses cumulativas de fentanil e hemorragia cerebelar** (mesmo após ajustes para a idade gestacional, Apgar, escore CRIB, PCA requerendo tratamento, exposição à inotrópico e a hidrocortisona: **OR: 2,1 (IC a 95%: 1,1-4,1-p = 0,002)**, assim como morte após correção para o tempo de internação (**OR:2,1 com IC a 95% de 1,2-3,9-P<0,01**). Houve correlação **entre alta dose cumulativa de fentanil e DIMINUIÇÃO do diâmetro cerebelar** ($r = 0,531$, $p < 0,001$). Portanto, **a exposição ao fentanil foi associado com aumento do risco de lesão cerebelar e com diminuição de tamanho do cerebelo de maneira dose-dependente**, mesmo após controle de variáveis de confusão. Nos *links*, discutimos o uso rotineiro de fentanil em todos os RN intubados: os opióides nos RN em ventilação mecânica devem ser usados seletivamente, quando indicado pelo julgamento clínico e pelas **avaliações dos indicadores de dor** e somente após a estabilização do paciente. O uso contínuo de fentanil não diminuiu a nível clínico, dor prolongada, além do aumento do tempo de ventilação mecânica e da necessidade de maiores parâmetros, segundo estudo de Ancora G et al (2015). **O uso de opióide na ausência de dor têm sido mostrados neurotóxicos e podem prejudicar o desenvolvimento cognitivo e comportamental**. Outras drogas, como paracetamol endovenoso, tem mostrado diminuição significativa no uso de morfina após a introdução de paracetamol endovenoso precoce em prematuros extremos. É importante que saibamos avaliar as consequências clínicas de tudo o que fazemos, pois tratamos de cérebros na UTI Neonatal, principalmente relacionadas com a precoce administração de opióides.

[Pequeno crescimento cerebelar e deficiente neurodesenvolvimento em prematuros extremos expostos a morfina neonatal](#)

[Zwicker JC, Miller DP, Grunau RE et al. Apresentação: Ana Carolina Boson, Nayara Soares, Paulo R. Margotto](#)



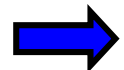
- **Morfina em pré-termos** neonatos **associa-se** independentemente ao **crescimento inadequado do cerebelo** no período neonatal e ao **pior neurodesenvolvimento no início da infância**.
- Apesar dos fatores de confusão não poderem ser totalmente excluídos, não se pode ignorar a associação independente de morfina com o menor volume cerebelar e os piores resultados de neurodesenvolvimento com o aumento da exposição.
- São necessárias, urgentemente, alternativas para um melhor manejo da dor em pré-termos neonatos e de estratégias de otimizar o desenvolvimento cerebral.

[Eficácia e segurança da infusão contínua de fentanil para o controle da dor em recém-nascidos pré-termos em ventilação mecânica](#)

[Ancora G, Lago P, Garreti E et al \(Itália\)](#)
[.Apresentação: Diego Lago Pachá, Gustavo Henrique Valadares, Paulo R. Margotto](#)



- O presente estudo mostrou que o **uso contínuo do fentanil não diminuiu a nível clínico, dor prolongada** como medida pela Escala EDIN durante a ventilação mecânica nos RN ≤ 32 semanas de idade gestacional comparado com o grupo placebo;
- O resultado do presente estudo mostraram efeitos estatísticos e clinicamente significativos da **infusão contínua de fentanil** nos escores PIPP de dor aguda, mas **não nos escore EDIN (dor prolongada) durante os primeiros 3 dias de tratamento.**
- Em termos de parâmetros de segurança, os resultados do presente estudo indicam que em comparação com o grupo placebo, **o grupo fentanil teve uma maior proporção de pacientes que necessitou de ventilação mecânica aos 7 dias de vida, bem como uma maior duração de ventilação mecânica ;**
- Além disto, a **pressão média das vias aéreas pressão durante a ventilação mecânica convencional foi mais elevada no grupo do fentanil.** Estes dados estão de acordo com resultados apresentados na literatura;
- Um estudo anterior de um pequeno número de RN com **26-36 semanas** em ventilação mecânica relatou **maiores taxas de ventilação** (maior pressão inspiratória máxima e maior PEEP) **nos recém-nascidos tratados com infusão contínua de fentanil** em comparação com aqueles que receberam placebo.





A maior necessidade de suporte respiratório em crianças que receberam fentanil pode estar relacionado com o efeito de fentanil em centros respiratórios do tronco cerebral, diminuindo o *drive* respiratório e a resistência das vias aéreas;

Além disso, as crianças recebendo fentanil alcançaram alimentação enteral plena e apresentaram a primeira eliminação de mecônio de mecônio mais tarde do que os do

grupo placebo, confirmando a diminuição motilidade gastrointestinal e produção de secreção ;

Com base nos achados do presente estudo, os autores sugerem que são preferidos doses em *bolus* de fentanil em recém-nascidos prematuros quando a ventilação é de curta duração;

Bolus deve ser administrado antes de grandes procedimentos dolorosos e, quando o escore EDIN for > 6; bolus pode ser repetido a cada 2-4 horas, assim que recomendado;

Este regime terapêutico pode ser inadequado para os pacientes que necessitam de ventilação de maior duração (por exemplo, síndrome do desconforto respiratório grave, recém-nascidos termo com hipertensão pulmonar, cirurgia major); nestes casos, considerar o uso de infusão contínua de fentanil.





Em conclusão, **a falta de redução dos escores de dor prolongada e maiores efeitos colaterais associados com infusão contínua de fentanil não suportam o uso rotineiro deste tratamento nos recém-nascidos pré-termos ventilados;**

Bolus de fentanil antes de procedimentos invasivos ou em função dos escores de dor tem a mesma eficácia e são mais seguros do que a infusão contínua e pode ser recomendada em tais casos;

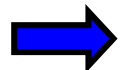
Uma importante limitação desta abordagem é que a medição da dor não é universalmente implementado na UTIN, e o padrão-ouro de medida da dor nestes neonatos ainda tem de ser definido.

[Paracetamol endovenoso diminui o requerimento de morfina nos Recém-nascidos muito prematuros](#)

[Antti Härmä; Outi Aikio.; Mikko Hallman.; Timo Saarela \(Finlândia\). Apresentação: Ane J. R. Wachholz](#)
[Marcella S. Barra, Paula A. C. Nascimento, Paulo R. Margotto](#)



O mecanismo de ação do paracetamol como analgésico permanece controverso. O paracetamol pode ter efeitos centrais, mediados através de vias serotoninérgicas e tem uma influência metabólica ativa nos **receptores canabinóides**. Pode também inibir a síntese de prostaglandina no SNC. O Paracetamol tem um efeito sobre o óxido nítrico, um neurotransmissor espinhal potencialmente envolvido na nocicepção.





O paracetamol endovenoso pode ser uma eficiente medicação para a dor para bebês prematuros, logo após o nascimento. No entanto, o estudo tem limitações (análise retrospectiva de uma coorte antes e após a introdução na prática clínica do paracetamol endovenoso). O alívio da dor pode afetar a interpretação dos sintomas, mesmo quando são utilizadas as escalas de dor.

Os autores concluem que houve uma diminuição significativa no uso de morfina após a introdução de paracetamol endovenoso precoce de prematuros extremos.

Paracetamol pode ser analgésico eficiente, com muito baixa toxicidade e poucos efeitos secundários. Ensaios clínicos randomizados são necessários para estabelecer a eficácia e segurança.

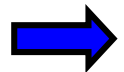
[Effects of repetitive exposure to pain and morphine treatment on the neonatal rat brain.](#) Dührsen L, Simons SH, Dzierko M, Genz K, Bendix I, Boos V, Sifringer M, Tibboel D, Felderhoff-Mueser U. Neonatology 2013;103(1):35-43



Tanto a dor neonatal e exposição de opióides são importantes fatores que podem influenciar nas vias sistema nervoso central e na sobrevivência celular

No presente estudo, os autores demonstraram morte celular em cérebros de ratos neonatais submetidos a moderada e grave dor. Este dano provavelmente consiste em neuronal apoptose como mostrado na análise dos cortes histológicos cerebrais .

A dor intensa também alterou a expressão das proteínas importantes no neurodesenvolvimento





Opióides parecem ter efeitos diferentes, na presença ou ausência de dor.

Em estudos com roedores, onde os animais com certeza estavam com dor, a morfina impediu algumas mudanças no sistema nociceptivo neonatal causada pela dor

NO ENTANTO: na ausência de dor, os opióides têm sido mostrados neurotóxicos e podem prejudicar o desenvolvimento cognitivo e comportamental





Palestra do 14o Congresso Brasileiro de Terapia Intensiva Pediátrica, ocorrido entre os dias 22-25 de junho de 2016, proferida pela Profa. Dra. Ruth Guinsburg (SP). Todos os estudos apresentados estão em forma de links facilitando a busca (alguns disponíveis em forma integral), além de 20 links sobre o tema discutidos na Unidade de Neonatologia do HMIB/SES/DF. Os opióides são as armas terapêuticas mais efetivas para a dor moderada e intensa, produzindo analgesia e sedação com uma ampla janela terapêutica e reduzindo a resposta fisiológica de estresse. A questão relacionada aos opióides está principalmente à sua segurança numa época em que o sistema nervoso central (SNC) está em pleno crescimento e desenvolvimento, podendo gerar defeitos futuros que podem ser deletérios. A **morfina**, o opióide mais usado no mundo, a curto prazo, exceto no pós-operatório, a sua eficácia é questionada e os efeitos colaterais são possíveis (hipotensão arterial, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, aumento no tempo para atingir a nutrição enteral plena, alterações precoces nas estruturas cerebrais, efeitos nas funções neurocognitivas superiores (menor subteste visual do QI, alterações na atenção e memória narrativa, deficiente desempenho psicomotor e mental com 8 e 18 meses). E o **fentanil**? Há menos estudos, um fator complicador! Houve associação de lesões cerebrais relacionadas as doses (altas doses de fentanil associaram a diminuição do desempenho motor). Uso de analgésico e sedativos na UTI deve ser individualizado. Nunca usem como uma receita de bolo: foi para ventilação mecânica prescreveu o opióide! **Avaliar a dor antes de iniciar o opióide (é o calcanhar de Aquiles)**. Uma vez iniciado, tem que saber o momento de retirar. Usar fentanil em RN sem dor pode ser deletério! Usar opióide pelo menor tempo possível. **Quanto ao fentanil contínuo nos recém-nascidos em ventilação mecânica: é importante avaliar se o RN está com dor aguda**; o uso deve ser individualizado; **não deve ser usado de rotina!** Tanto o opióide como a dor propriamente dita podem ser deletérios ao cérebro, então ao usar o opióide este deve ser feito com o objetivo de tratar a dor para minimizar o efeito deletério da dor no cérebro. Assim, usar quando necessário, pelo menor tempo e não ficar escalonando dose quando o RN está agitado!!



Acredita-se que, ao sistematizar a avaliação da dor com o uso das escalas, seja possível uma sensibilização dos profissionais quanto à sua real presença e uma implementação adequada de formas que a reduzam ou até a impeçam de ocorrer. A redução da dor, além de prevenir riscos potenciais, evita que os recém-nascidos gastem energia para compensar essa adaptação. Atualmente, além do uso de medicamentos, existem várias alternativas não-farmacológicas disponíveis para evitar a dor e o sofrimento desnecessários dos RN. Dentre elas, pode-se destacar a sucção não nutritiva, o enrolamento, a contenção facilitada, o banho, a amamentação e o método canguru.

A avaliação sistemática da dor é uma necessidade e deve ser implementada em todas as UTIN. Só assim deixamos os RN menos vulneráveis a danos irreversíveis e garantimos a realização de uma assistência de qualidade e pautada em evidências científicas.

Portanto...



Recomenda-se o tratamento da dor durante o procedimento em neonatos. A Academia Americana de Pediatria reitera sua posição quanto a formulação de diretrizes próprias em cada Serviço, além da necessidade de uso de medidas não farmacológicas e farmacológicas. Os fármacos mais usados são os opióide e/ou benzodiazepínicos e estes podem causar aumento do tempo de ventilação mecânica, atraso na eliminação meconial, riscos intrínsecos da tolerância e retirada, além de evidências de severas morbidades neurológicas. A padronização da avaliação e o manejo da dor no neonato. A implementação de um padrão de avaliação e o manejo da dor em neonato com recomendações de dose específicas para idade gestacional, associados a uma adesão de 95% e 89% da Equipe quanto às recomendações da Diretriz e adesão aos regimes de doses, respectivamente, ocasionou uma redução significativa de exposição aos opióides e benzodiazepínicos na UTI Neonatal (62,9% para 32,8%- $P < 0,001$). Houve diminuição significativa nos dias de internação ($P = 0,05$) e dias de nutrição parenteral total ($P = 0,02$ - os opióides reduzem mobilidade intestinal com possíveis efeitos sobre a atividade neuromuscular e peristaltismo colônico), na exposição cumulativa de opióides/benzodiazepínicos (morfina, fentanil, metadona, lorazepam, midazolam- $P < 0,01$). Esta diminuição do uso destes fármacos NÃO AUMENTOU A MORTALIDADE! Houve aumento da satisfação dos pais sobre a percepção do tratamento da dor. **Essa queda deve-se, provavelmente, à:** Educação da equipe, Padronização da avaliação e tratamento da dor, Guia de doses, Uso limitado de opióides e benzodiazepínicos, Prevenção de tratamento excessivo ou tratamento combinado (opióide + sedativo) e Aumento do uso de métodos não-farmacológicos. Nos links, e evidência de que a dose cumulativa de opióides foi associada com pior pontuação do índice cognitivo aos 20 meses de idade corrigida e maior incidência de hemorragia cerebelar e redução do tamanho do cerebelo dose-dependente, mesmo após ajuste para fatores de riscos sociais e neonatais nos pré-termos de extremo baixo peso. Opióides parecem ter efeitos diferentes, na presença ou ausência de dor. Na ausência de dor, os opióides têm sido mostrados neurotóxicos e podem prejudicar o desenvolvimento cognitivo e comportamental. Esta é uma fortíssima razão para usarmos opióides somente na PRESENÇA DE DOR! Já implantamos na nossa Unidade, Escalas de Avaliação da Dor! Devemos abandonar a equação: ventilou é igual opióide! Assim, **é importante que saibamos avaliar as consequências clínicas de tudo o que fazemos, pois tratamos de cérebros na UTI Neonatal, principalmente relacionadas com a precoce administração de opióides.** Torna-se importante que tenhamos sim Diretrizes escritas, discutidas e Aprovadas e pela Equipe e que seja Aplicado a Escala de Dor como o 5o Sinal Vital na Avaliação da Dor nas UTI Neonatal. Os estudos finlandês de Antti Härmä et al (2015) e de Dührsen L et al da (2013) sugerem a necessidade de um novo projeto de agentes que podem alterar as mudanças neuroplásticas induzidas pelos opiáceos.

Paulo R. Margotto

Obrigada!



Ddas. Marcela, Letícia, Janayna, (Dr. Paulo R. Margotto), Larrisa, Tamise e Aline (na frente)