

Analgesia e Sedação

Gustavo Rocha, Elisa Proença, Paula Fernandes, Ana Matos, Teresa Costa, Helena Carreiro, Augusta Areias

ANALGESIA

INTRODUÇÃO

A Associação para o Estudo da Dor define dor como uma experiência emocional e sensorial devida a agressão tecidual actual ou potencial (1).

Durante muito tempo pensou-se que o recém-nascido (RN), nomeadamente o pré-termo, por imaturidade neurológica, não sentiria dor (2). No entanto, estudos de neurofisiologia efectuados nas últimas décadas demonstraram que as vias nociceptivas e as respostas neurofisiológicas a estímulos estão presentes desde as 24 semanas de gestação. Estes estudos evidenciaram também que as vias inibitórias descendentes, anatomicamente formadas mas provavelmente não totalmente funcionais nos primeiros tempos, podem tornar os prematuros mais sensíveis à dor (3 - 12).

A avaliação da dor no pré-termo e RN gravemente doente colocam problemas particulares, uma vez que as manifestações da dor podem ser confundidas com alterações próprias do seu estado clínico ou neurológico

(13). Também acontece não se valorizar a dor em RN com disfunção cerebral, supondo-os não sensíveis ou indiferentes a esta (13). Estes e outros motivos, levaram o *International Evidence-Based Group for Neonatal Pain* a elaborar princípios gerais para prevenção e tratamento da dor (14). A *Academia Americana de Pediatria* publicou, em 2000, as suas recomendações para prevenção e tratamento da dor no RN (15).

AVALIAÇÃO DA DOR

Na avaliação da dor devem ser utilizadas escalas com utilidade clínica, de fácil execução e que demonstraram credibilidade. As escalas de dor devem ser sensíveis e específicas para RN de diferentes idades gestacionais e/ou com dor aguda, contínua ou recorrente (14). (**Quadro I**)

A “ **Premature Infant Pain Profile** “ (PIPP) é actualmente a escala mais validada (16, 17)

	Premature Infant Pain Profile (PIPP) ^{16,17}	Neonatal Facial Coding Scale (NFCS) ^{18,19}	Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) ²⁰	CRIS Score ²¹	Échelle Douleur Inconfort Nouveau-né (EDIN) ²²
Variáveis avaliadas	Idade gestacional Comportamento Frequência cardíaca Saturação de O ₂ Expressão facial	Expressão facial	Expressão facial Choro Padrão de ventilação Braços e pernas Estado de alerta	Choro Requerimento aumentado de O ₂ Increased sinais vitais Expressão Slepllessness (alerta)	Expressão facial Movimentos corporais Qualidade do sono Interação Reconforto
Fiabilidade	Inter e intra avaliador > 0,93	Inter e intra avaliador > 0,85	Inter avaliador > 0,92	Inter avaliador > 0,72	Inter avaliador 0,69
Utilidade clínica	Exequível á cabeça do doente; termo e pré-termo	Exequível á cabeça do doente	Não estabelecido	Escala mais bem aceite pelas enfermeiras; não utilizável no pré-termo < 32 semanas	Exige tempo de contacto com o RN; termo e pré-termo

Quadro I – Escalas frequentemente utilizadas na avaliação da dor no RN.

Adaptado de: Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 173 – 80. ¹⁴

INDICAÇÃO PARA ANALGESIA

O RN, particularmente o que está internado em Cuidados Intensivos, está sujeito a múltiplas e, por vezes, repetidas agressões (estímulos visuais, auditivos, tácteis, punções, intubação endotraqueal, ventilação mecânica, aspiração de secreções, etc), para além da dor que deriva da sua própria patologia (processos inflamatórios, enterocolite necrosante, hipertensão intracraniana, etc). Embora a dor sirva como aviso à existência de agressão, e este é o seu aspecto positivo, os efeitos da dor são sempre nefastos para o RN do ponto de vista do comportamento, metabolismo e fisiologia.

Os **Quadros II, A e B** representam os vários procedimentos dolorosos efectuados em RN, nas Unidades de Cuidados Intensivos e enfermaria, com indicação para analgesia (14).

PREVENÇÃO DA DOR E ANALGESIA

MEDIDAS GERAIS

O conforto do RN, a prevenção do *stress* e da dor são objectivos importantes nas Unidades Neonatais (15, 23, 24).

Medidas ambientais:

- presença dos pais;
- redução do ruído (não superior aos 80dB preconizados pela *Occupational Safety and Health Administration*) (15);
- protecção da luz intensa, quer pela utilização de focos de intensidade regulável (600 Lux são suficientes para a maioria dos procedimentos), quer pela utilização de coberturas para as incubadoras;
- promoção de ciclos dia / noite.

Medidas comportamentais:

- monitorização não invasiva;
- posição confortável (posição flectida e uso de "ninho");
- suporte postural;
- manipulação mínima e movimentos suaves;
- concentração de cuidados;
- minimização das colheitas de sangue e dos procedimentos invasivos;
- utilização de lanceta apropriada para picada do calcanhar;
- aspiração endotraqueal só se indicado;
- uso de analgesia adequada antes de procedimentos invasivos.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA ANALGESIA

No **Quadro III (A e B)** encontram-se descritas as doses terapêuticas, vias de administração e efeitos secundários dos fármacos habitualmente usados em analgesia e sedação no RN.

Embora a maioria dos opiáceos não tenha recebido aprovação formal da FDA (*Food and Drug Administration*) para uso pediátrico, o seu uso está indicado no tratamento de procedimentos dolorosos, como adjuvante na anestesia geral, cirurgia, analgesia pós-operatória, em procedimentos dolorosos e tratamento da dor associada a problemas médicos (25). O analgésico mais usado no RN é a **morfina**. O **fentanil** e a **meperidina** são utilizados habitualmente como alternativa.

Complicações

O risco da ocorrência de complicações (**Quadro III**) relaciona-se directamente com a dose total administrada e/ou ritmo de infusão, interação com outras medicações (ex: benzodiazepinas aumentam o risco de hipotensão e depressão respiratória) e condição clínica. Para minimizar estes riscos aconselha-se a administração de bólus de pequenas doses e/ou infusão prolongada (26, 27).

No tratamento das **complicações** utiliza-se um antagonista dos opiáceos (naloxona 0,1 mg/kg/dose, endovenoso, que pode ser repetido cinco minutos após) ou relaxante muscular no caso de rigidez (pancurónio ou vecurónio 0,1 mg/kg/dose) (nota: no caso de rigidez também se pode usar a naloxona) (**Quadro IV**) (28).

O uso crónico de opiáceos associa-se a **tolerância**, com a necessidade de aumento progressivo da dose para obter o efeito analgésico desejado. Este efeito pode sentir-se ao fim de alguns dias após o início da terapêutica. A tolerância é mais frequente em doentes submetidos a infusão contínua e uso de opiáceos sintéticos (28).

O **síndrome de abstinência agudo** (convulsões, hipertensão, alterações gastrintestinais, entre outras) pode surgir quando se interrompe o tratamento prolongado com opiáceos (superior a 4 dias) ou é utilizado um antagonista. Para evitar esta síndrome, alguns autores preferem um "desmame" gradual. Nos tratamentos de curta duração aconselha-se diminuir, diariamente, 25% a 50% da dose, durante dois ou três dias. Nos tratamentos prolongados, a diminuição diária de 10% a 20% da dose original e a substituição dos regimes de infusão por bólus, parece adequado (28).

Os efeitos dos opiáceos a longo prazo não foram ainda bem estabelecidos. O único estudo sobre o efeito dos opiáceos no RN não mostrou consequências no comportamento, coeficiente intelectual e actividade motora, aliás os RN submetidos a morfina no período neonatal apresentaram melhores resultados (28).

Analgesia e Sedação

SEDAÇÃO

Introdução:

Entende-se por sedação a diminuição do nível de consciência, mantendo ou não os reflexos protectores, a percepção da dor, a capacidade de manter a permeabilidade das vias aéreas e a ventilação espontânea (29). O *stress* é definido como um factor físico, químico ou emocional, causador de tensão física ou mental, podendo causar doença (30 – 34).

CONTROLO DO DESCONFORTO / STRESS

Medidas não farmacológicas

Uma vez detectado que o RN está com desconforto e agitado, devemos tentar controlá-lo, utilizando as **medidas ambientais e comportamentais** atrás referidas, e quando estas não forem suficientes, recorreremos às medidas farmacológicas.

Medidas farmacológicas

A sedação tem por objectivos a redução da morbidade ligada ao *stress* e a melhoria das condições

de segurança (diminuição das extubações acidentais, arrancamento de catéteres, desadaptação do ventilador, etc), uma vez que também provoca diminuição da actividade motora. (34)

Os sedativos são frequentemente qualificados como “co-analgésicos” mas a grande maioria não tem qualquer actividade antálgica. (34)

São sedativos **as benzodiazepinas, os opiáceos, os barbitúricos, o hidrato de cloral e a cetamina**. As **benzodiazepinas e os opiáceos** são os mais usados em neonatologia (35)

As benzodiazepinas, além de sedativos, têm também propriedades hipnóticas, ansiolíticas e relaxantes musculares. Neste grupo, o **midazolam** é o mais utilizado na sedação do RN (**Quadro III**). Estas substâncias induzem tolerância quando utilizadas prolongadamente, e podem provocar síndrome de abstinência, daí que o desmame das mesmas deva ser gradual. Têm como antídoto o flumazenil (10 µg/kg/dose, ev) (34).

Na presença de estímulo doloroso, as benzodiazepinas podem provocar hiperalgesia e agitação e nestes casos podem ser combinadas com opióides. Devido ao efeito analgésico e segurança tóxica-terapêutica, vários autores utilizam a **morfina** como sedativo de primeira escolha (35). No entanto, devido à rápida tolerância, a sedação por períodos prolongados exige a associação ou escolha de outro agente sedativo (35).

PROCEDIMENTO	ANALGESIA
Punção venosa periférica / colocação de catéter venoso periférico	Chupeta com sacarose Imobilização EMLA (<i>Eutectic Mixture Local Anesthetics</i>) se não urgente (em casos particulares, considerar opióide se existe acesso venoso)
Punção arterial / colocação de catéter arterial periférico / colocação de catéter epicutâneo	Chupeta com sacarose Imobilização EMLA se não urgente (considerar infiltração subcutânea com lidocaína)
Colocação de catéter venoso central	Anestesia geral sempre que possível Chupeta com sacarose EMLA se não urgente Considerar infiltração SC com lidocaína Considerar infusão EV lenta com opióide
Colocação de catéteres umbilicais	Chupeta com sacarose Imobilização Evitar suturas e pinças hemostáticas na pele em redor do coto umbilical
Punção lombar	Chupeta com sacarose EMLA se não urgente (considerar infiltração subcutânea com lidocaína)
Punção do calcanhar	Considerar punção venosa periférica no RN de termo e pré-termo “mais maduro” Chupeta com sacarose Imobilização Considerar contacto cutâneo com a mãe Manipulação suave (a compressão do calcanhar é a parte mais dolorosa) Preferir dispositivos mecânicos e não lanceta EMLA, paracetamol e aquecimento do calcanhar são ineficazes
Injecções SC e IM	Preferir a via EV Chupeta com sacarose Imobilização EMLA se não urgente (estudos em crianças mas não no RN)

Quadro II A – Procedimentos mais frequentes no RN hospitalizado, com indicação para analgesia.

Adaptado de: Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 173 – 80.

Legenda: EV – endovenoso; IM – intra-muscular; HTP – hipertensão pulmonar; RN – recém-nascido; SC – subcutâneo.

PROCEDIMENTO	ANALGESIA
Intubação endotraqueal (IET)	Grande variação institucional, sem evidência de superioridade de algum dos métodos: 1 – morfina ou midazolam; 2 – combinação de atropina, morfina ou fentanil e relaxante muscular (pancurônio, vecurônio ou rocurônio); 3 – combinação de atropina, tiopental e succinilcolina; 4 – outras combinações de fármacos são frequentes. Considerar spray tópico com lidocaína IET sem analgesia - apenas na reanimação na sala de partos e situações de emergência.
Aspiração endotraqueal (sobretudo se HTP)	Chupeta (considerar sacarose) Imobilização Considerar perfusão de opióide (morfina) ou doses intermitentes EV lento (fentanil, meperidina, alfentanil)
Colocação de sonda gástrica (oro ou naso gástrica)	Chupeta com sacarose Imobilização Lubrificação da sonda Técnica suave
Colocação de dreno torácico	Eventual necessidade de entubação e uso de ventilação mecânica, no RN em ventilação espontânea Chupeta com sacarose Considerar infiltração local com lidocaína Considerar morfina ou fentanil em perfusão Outras abordagens incluem anestésicos de curta duração Não se recomenda o uso de midazolam
Desbridamento vascular (arterial ou venoso periférico)	Chupeta com sacarose Imobilização EMLA local Considerar infiltração subcutânea de lidocaína Considerar opióide se acesso vascular disponível
Punção supra-púbica	Chupeta com sacarose EMLA
Manipulação em ventilados	Considerar opiáceo em dose extra
Tratamento de retinopatia	Morfina ou fentanil em bólus
Procedimentos de rotina	Chupeta (considerar sacarose) Imobilização Morfina ou fentanil (perfusão de baixa dose no RN ventilado) Considerar paracetamol Medidas ambientais

Quadro II B - Procedimentos mais frequentes no RN hospitalizado, com indicação para analgesia.

Adaptado de: Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 173 – 80.

Legenda: EV – endovenoso; IM – intra-muscular; HTP – hipertensão pulmonar; RN – recém-nascido; SC – subcutâneo.

Analgesia e Sedação

FÁRMACO	DOSES HABITUAIS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO	LIMITAÇÕES E COMPLICAÇÕES
Sacarose 12% – 24% ^{36, 37}	Solução oral 2 minutos antes do procedimento Dose: RN termo – 2ml RN pré-termo 0,1 – 0,4 ml	Hiperglicemia
Paracetamol	Vias: PO; rectal Doses: 10 – 15 mg/Kg oral 20-30 mg/Kg rectal Intervalos: PT<32semanas q12h PT≥32semanas q8h Termo q6h	Toxicidade hepática em doses excessivas. Rash, febre, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia foram documentados em crianças
EMLA (<i>Eutectic Mixture Local Anesthetics, com lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%</i>)	Via: tópica (sob penso oclusivo) Doses: 0,5g (PT) a 1 - 2g (T) máximo 2 g / dia	Efeito cerca de 60-80 min após. Não aplicar se há lesão cutânea. Usar no RN de termo e pré-termo com idade gestacional superior a 32 semanas com mais de 7 dias de vida. Eritema, formação de bolha, exantema petequial. Evitar doses repetidas, pelo risco de metahemoglobinemia, especialmente se associado ao paracetamol.
Lidocaína	Via: tópica Doses: 2 – 5 mg /kg subcutâneo; 0,5 – 1 mg endotraqueal	Toxicidade neurológica (convulsões recorrentes), cardíaca (bloqueio cardíaco) e depressão respiratória podem surgir no uso sistémico - via endovenosa, mas não com uso tópico; Hematoma no local da injeção.
Midazolam	Via: EV; IN; IM; SL; PO. Doses: bólus EV lento (5 minutos) – 0,05-0,15 mg/kg/dose (também pode ser IM), q2-4h perfusão contínua - 10-60 mcg/kg/hora IN e SL – 0,2 – 0,3 mg/Kg/dose PO – 0,3 – 0,5 mg/Kg/dose	Depressão do centro respiratório; hipotensão e mioclonias. Tolerância, pode ser necessário aumentar as doses ao fim de alguns dias de utilização. Quando associado à morfina ou ao fentanil a dose deverá ser ajustada, devendo ser diminuída.
Hidrato de cloral	Vias: rectal; PO Dose: 25 – 75 mg / kg , cada 6 – 8 horas.	Início de acção: 10 – 15 minutos. Útil na sedação para realização de exames como TAC e RM. Irritação gástrica e excitação paradoxal, podendo ocorrer após a primeira dose administrada. Os efeitos tóxicos foram relatados apenas em doentes em que se utilizaram múltiplas doses com um curto intervalo ou no excesso de dose numa toma única. Incluem depressão do SNC, respiratória ou miocárdica, arritmias, atonia vesical e íleus.

Quadro III A– Doses farmacológicas, vias de administração e efeitos secundários dos fármacos habitualmente usados em analgesia e sedação no RN.

Adaptado de : 14, 25, 28 e Young TE, Mangum B. Neofax - A Manual of Drugs Used in Neonatal Care. 15th ed, 2002.

Legenda: EV – endovenoso; IM – intra-muscular; IN – intra-nasal; mg – miligrama; mcg – micrograma; SC – subcutâneo; SL – sublingual; PO – “per os”; PT – pré-termo; SNC – sistema nervoso central; RM – ressonância magnética; T – termo; TAC – tomografia axial computadorizada.

FÁRMACO	DOSES HABITUAIS E VIAS DE MINISTRAÇÃO	LIMITAÇÕES E COMPLICAÇÕES
Morfina	<p>Vias: EV, SC; IM</p> <p>Bólus: 0,05-0,2 mg/Kg/dose EV lento (5 minutos), IM ou SC pode-se repetir q 4 horas</p> <p>Infusão contínua: 0,01-0,04 mg/Kg/hora, após uma dose de carga de 0,1 mg/kg</p>	<p>Depressão respiratória; hipotensão (raro no RN); íleus/ obstipação e atraso no esvaziamento gástrico; retenção urinária; convulsões podem ocorrer em RN que recebem bólus + infusão; tolerância; miose; sonolência/ sedação; bradicardia; libertação de histamina; sudorese.</p>
Fentanil	<p>Via: EV</p> <p>Doses: analgesia- bólus - 1-4 mcg/Kg/dose q2-4h. Infusão contínua- 1-5mcg/Kg/h. anestesia- cirurgia major- 25-50mcg/Kg/dose, cirurgia minor-2-10mcg/Kg/dose sedação- bólus - 2mcg/Kg/dose q2-4h. Infusão contínua 0,5-1mcg/Kg/h.</p>	<p>Depressão respiratória com doses anestésicas (>5mcg/Kg); bradicardia; hipotensão; hipotermia; convulsões; rigidez muscular com diminuição da compliance torácica ou apneia; broncoconstrição; laringospasmo.</p>
Meperidina	<p>Vias: EV; IM; SC; PO</p> <p>Doses: 0,5-1,5mg/Kg/dose, máx 2mg/Kg/dose ev, im, sc e 4mg/Kg/dose po</p>	<p>Trémulo; mioclonias; convulsões.</p>
Diamorfina	<p>Via: EV</p> <p>Doses: Bolus – 50mcg/Kg Infusão – 15 mcg/kg/h, após bólus de carga</p>	<p>Idênticos aos da morfina, mas menor efeito hipotensor. Experiência limitada no RN.</p>

Quadro III B – Doses farmacológicas, vias de administração e efeitos secundários dos fármacos habitualmente usados em analgesia e sedação no RN.

Adaptado de : 14, 25, 28 e Young TE, Mangum B. Neofax - A Manual of Drugs Used in Neonatal Care. 15th ed, 2002.

Legenda: EV – endovenoso; IM – intra-muscular; IN – intra-nasal; mg – miligrama; mcg – micrograma; SC – subcutâneo; SL – sublingual; PO

– “per os”; PT – pré-termo; SNC – sistema nervoso central; T – termo.

FÁRMACO	DOSES HABITUAIS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO	LIMITAÇÕES E COMPLICAÇÕES
Naloxona	<p>Vias: EV, IM, SC, ET.</p> <p>Ação: início após 1-2 min se via EV e 15 min se IM. Duração de acção 45 minutos a 4 horas.</p> <p>Dose: 0,1mg/Kg (concentração 0,4mg/ml). Pode ser repetido após 3-5 minutos.</p>	<p>Contra-indicado no filho de mãe toxicod dependente.</p>
Pancurónio	<p>Via: EV</p> <p>Ação: início após 30-60 segundos, duração ~ 40-60 minutos.</p> <p>Doses: 0,1mg/Kg (0,04-0,15mg/Kg)</p>	<p>Taquicardia e alterações tensionais. Hipoxemia. Sialorreia.</p>
Vecurónio	<p>Via: EV</p> <p>Doses: 0,1mg/Kg (0,03-0,15mg/Kg)</p>	<p>Hipoxemia. Efeitos cardiovasculares menos acentuados que o pancurónio.</p>
Flumazenil	<p>Via: EV</p> <p>Doses: 10 µg/kg/dose</p>	<p>Náuseas, vômitos, <i>flushing</i>, ocasionalmente convulsões.</p>

Quadro IV – Fármacos utilizados nas complicações do tratamento com opiáceos.

Adaptado de : Young TE, Mangum B. Neofax : A Manual of Drugs Used in Neonatal Care, ed 16. Raleigh, North Carolina:Acorn Publishing, USA, 2003. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs, 4th ed. Appleton and Lange, Stamford Connecticut 1999.

BIBLIOGRAFIA

- 1 – **Merskey H.** Pain specialists and pain terms. *Pain* 1996; 64: 205 – 9.
- 2 – **Anand KJS, Hickey PR.** Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987; 317: 1321 – 9.
- 3 – **Anand KJS, Carr DB.** The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns, infants, and children. *Ped Clin North Am* 1989; 36: 795 – 822.
- 4 – **Anand KJS.** Clinical importance of pain and stress in preterm newborn infants. *Biol Neonate* 1998; 73: 1-9.
- 5 – **Johnston CC, Steves BJ, Yang F, Horton L.** Differential response to pain by very premature neonates. *Pain* 1995; 61: 471-9.
- 6 – **Kostovic I, Rakic P.** Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol* 1990; 297: 441 – 70.
- 7 – **Klimach , Cooke RWL.** Maturation of the neonatal somatosensory evoked response in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 208 – 14.
- 8 – **Arduini D, Rizzo G, Giorlandino C, Valensise H, Dell'acqua S, Romanini C.** The development of fetal behavioral states: a longitudinal study. *Prenat Diagn* 1986; 6: 117 – 24.
- 9 – **de Vries J, Vissier G, Prechtl H.** The emergence of fetal behavior. *Early Hum Dev* 1982; 12: 301 – 22.
- 10 – **Prechtl H.** Ultrasound studies of human fetal behavior. *Early Human Dev* 1985; 12: 91 – 8.
- 11 – **Hepper PG, Shahidullah S.** The beginnings of mind – evidence from the behavior of the fetus. *J Rep Infant Psychol* 1994: 143 – 54.
- 12 – **De Casper A, Spence M.** Prenatal maternal speech influences newborn's perception of speech sounds. *Infant Behave Devel* 1986; 9: 133 – 50.
- 13 – **Craig KD, Korol C, Pillai R.** Challenges of judging pain in vulnerable infants. *Clin Perinatol* 2002; 29: 445 – 57.
- 14 – **Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain.** Consensus Statement for the Prevention and Management of Pain in the Newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 173 – 80.
- 15 – **Committee on fetus and Newborn, Canadian Pediatric Society, American Academy of Pediatrics:** Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics* 2000; 105 : 454 – 61.
- 16 – **Stevens B, Johnston CC, Petryshen P, Taddio A.** Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996; 12: 13 – 22.
- 17 – **Ballantyne M, Stevens B, Mc Allister M, et al.** Validation of the Premature Pain Profile in the clinical setting. *Clin J Pain* 1999; 15: 297 – 303.
- 18 – **Grunau RVE, Oberlander TF, Holsti L, et al.** Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain* 1998; 76: 277 – 86.
- 19 – **Guinsburg R, Berenguel RC, Xavier RC, Almeida MFB, Kopelman BL.** Are behavioral scales suitable for preterm and term pain assessment? In: *Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. Proceedings of the 8th World Congress on Pain. Seattle, Wash: International Association for the Study of Pain; 1997: 893 – 902.*
- 20 – **Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C.** The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Network* 1993; 12: 59 – 66.
- 21 – **Krechel SW, Bildner J.** CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score; initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 53 – 61.
- 22 – **Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny J-F, Dehan M.** Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 85: F36 – F41.
- 23 – **Frank LS, Lawhon G.** Environmental and Behavioral Strategies to Prevent and Manage Neonatal Pain. *Semin Perinatol* 1998; 22: 434 – 43.
- 24 – **Barker DP, Rutter N.** Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child* 1995; 72: 47 - 8.
- 25 – **Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE.** Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs. 4th ed. Appleton and Lange. Stamford Connecticut 1999: 289 – 92.
- 26 – **Sabatino G, Quartulli L, Di Fabio S, Ramenghi LA.** Hemodynamic effects of intravenous morphine infusion in ventilated preterm babies. *Early Hum Dev* 1997; 47: 263-70.
- 27 – **Tholl DA, Wager MS, Sajous CH, Myers TF.** Morphine use and adverse effects in a neonatal intensive care unit. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:2801-3.
- 28 – **Taddio A.** Opioid Analgesia for Infants in the Intensive Care Unit. In: *Stevens B, Grunau RE. Clinics in Perinatology. W.B. Saunders Company, Philadelphia. Vol 29, 2002: 493 – 509.*
- 29 – **American College of Emergency Physicians:** Pediatric analgesia and sedation. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 237 – 50.
- 30 – **Acute Pain Management Guideline Panel.** Acute pain management in infants children and adolescent: operative and medical procedures. *Quick reference guide for clinicians, n° 92 – 0020. MD: AHCPH Pub* 1992.
- 31 – **Chang YJ.** Effects of prone and supine positions on sleep state and stress responses in mechanically ventilated preterm infants during first postnatal week. *J Adv Nurs* 2002; 40: 161 - 9.
- 32 – **Hughes D, Murphy JF, Dyas J, Robison JA, Riad-Fahmy D, Hughes I.** Blood spot glucocorticoid concentration in ill preterm infants. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1014 - 8.
- 33 – **Barker DP, Rutter N.** Stress, severity of illness, and outcome in ventilated PT infants. *Arch Dis Child* 1996; 75: 187- 90.
- 34 – **Barker DP, Rutter N.** Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child* 1995; 72 : 47 – 8.
- 35 – **Camerota AJ, Arnold JH.** Anesthesia and Analgesia. In: *Gordon B Avery, Mary Ann Fletcher, Mhairi G Mc Donald eds. Natology, Pathphysiology and Management of the Newborn, 5 th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 1999: 1447 – 59.*
- 36 – **Haouari N.** The analgesic effects of sucrose for in full term infants: a randomised controlled trial. *B M J* 1995; 310 (6993): 1498-500.
- 37 – **B. Stevens:** The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates – a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 1997, 86: 837 - 42.