



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Carolina Teixeira Goulart Peano

**Sedação e Analgesia em Recém-nascidos durante a intubação traqueal eletiva: uma
Revisão Integrativa para elaboração de um protocolo assistencial**

Florianópolis

2023

Carolina Teixeira Goulart Peano

**Sedação e Analgesia em Recém-nascidos durante a intubação traqueal eletiva: uma
Revisão Integrativa para elaboração de um protocolo assistencial**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.
Orientador: Prof. Dra. Helena Iturvides Cimarosti
Coorientador: Prof. Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho

Florianópolis

2023

Peano, Carolina Teixeira Goulart

Sedação e Analgesia em Recém-nascidos durante a intubação traqueal eletiva : uma Revisão Integrativa para elaboração de um protocolo assistencial / Carolina Teixeira Goulart Peano ; orientadora, Helena Iturvides Cimarosti, coorientador, Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, 2023.

64 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Farmacologia. 3. Sedação e analgesia. 4. Recém-nascidos. 5. Intubação traqueal eletiva. I. Cimarosti, Helena Iturvides. II. Oliveira Filho, Getúlio Rodrigues de . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. IV. Título.

Carolina Teixeira Goulart Peano

Sedação e Analgesia em Recém-nascidos durante a intubação traqueal eletiva: uma Revisão Integrativa para elaboração de um protocolo assistencial

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado, em 06 de junho de 2023 pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Alfeu Zanotto Filho, Dr.
UFSC

Prof. Daniel Fernandes, Dr.
UFSC

Profa. Denise Neves Pereira, Dra.
UFSC

Rogério Blasbalg Tessler, Dr.
UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Profa. Dra. Helena Cimarosti
Orientadora

Florianópolis, 2023.

Este trabalho é dedicado ao meu marido Paulo e à minha filha Sofia pela paciência e colaboração durante os estudos.

AGRADECIMENTOS

A conclusão desta dissertação de mestrado não teria sido possível sem o apoio e encorajamento de pessoas importantes em minha vida. Gostaria de aproveitar esta oportunidade para expressar minha mais sincera gratidão a todos eles.

Primeiramente, agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Helena Iturvides Cimarosti, por seu constante suporte e dedicação. Seus conselhos, comentários perspicazes e sugestões inestimáveis foram essenciais para a construção deste trabalho, sempre me atendendo pacientemente.

Agradeço ao meu nobre coorientador Prof. Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, pelos seus ensinamentos e incentivo durante todo o processo. Sua experiência na área e habilidade de orientar, além de conforto às minhas reiteradas aflições, foram fundamentais para o sucesso deste trabalho, e sou extremamente grata por sua ajuda.

Gostaria também de agradecer aos membros da minha família que me apoiaram incansavelmente durante todo o tempo dedicado ao mestrado. Minha sincera gratidão aos meus pais, Magali e Wanderley pelo esforço que fizeram para eu chegar aonde cheguei e pelo imenso amor que vocês têm por mim. Ao meu adorável marido Paulo Mameri Peano e minha amada filha Sofia Peano, que foram privados muitas vezes da minha companhia e apesar disso, foram parceiros fiéis e incondicionais desse projeto. Posso dizer que seus encorajamentos e apoio emocional foram imprescindíveis, e me motivaram a alcançar todos os objetivos almejados!

Aos meus amigos e colegas de trabalho, muito obrigada por serem sempre uma presença constante em minha vida durante todo o processo do mestrado. Seus *insights*, sugestões e comentários foram inestimáveis e contribuíram muito para o meu crescimento como pesquisadora.

Por fim, mas não menos importantes, gostaria de agradecer imensamente a todos os meus docentes do mestrado, por terem contribuído para minha formação acadêmica e intelectual. A dedicação de vocês à educação é um exemplo imensurável, e inspirou-me a perseguir meus objetivos acadêmicos.

Tenho certeza de que esse caminho não irá acabar aqui, pois o horizonte que todos vocês me abriram, vai muito além da minha visão.

RESUMO

Introdução: Recém-nascidos prematuros (RNPT) ou a termo (RNT), com dificuldades respiratórias, baixo peso, malformações cardíacas, distúrbios metabólicos e que precisam ser assistidos continuamente, são expostos a procedimentos dolorosos durante as várias semanas de internação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Um desses procedimentos, frequentemente praticados é a intubação traqueal (IT) para tratamento da insuficiência respiratória. A IT realizada sem sedação e analgesia está associada a dor, lesão de vias aéreas, alterações fisiológicas com desestabilização do paciente e aumento da morbidade. Apesar disso, muitos RNs recebem pouca ou nenhuma intervenção para alívio da dor durante a IT. Não existe consenso sobre a melhor escolha farmacológica, porém, todos concordam que a IT eletiva e semi-eletiva não devem ser realizadas sem sedação e analgesia. Esta revisão integrativa tem como objetivo avaliar as evidências disponíveis na literatura no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022 sobre a sedação e analgesia em RNs durante as IT eletivas e semi-eletivas realizadas na UTIN com a finalidade de elaborar um protocolo assistencial. **Métodos:** Para a elaboração do protocolo foi realizada uma revisão integrativa da literatura a partir de uma busca nas bases de dados: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* e *Lilacs* a partir das palavras-chave: analgesia, intubação traqueal, neonatos, recém-nascidos a termo, recém-nascidos prematuros, sedação. A partir dos critérios de elegibilidade, foram incluídos estudos originais sobre sedação e analgesia RNT e RNPT submetidos a ITs eletivas e semi-eletivas, em português, inglês ou espanhol e excluídos editoriais, teses e dissertações. **Resultados:** Foram analisados 11 artigos científicos e os fármacos mais utilizados durante a IT eletiva e semi-eletiva em RNs foram: fentanil, atropina e atracúrio. Foi relatada redução significativa da dor, alguns deles baseados em escalas de avaliação da dor e variáveis clínicas, e houve também diminuição do tempo de IT e permanência dos sinais vitais estáveis. Uma vez que o fentanil foi o opioide mais estudado, optou-se como o analgésico de primeira escolha durante a IT eletiva e semi-eletiva proposto no protocolo assistencial. **Conclusão:** O conhecimento atual sobre as consequências da dor no RN e as alterações fisiológicas que ocorrem durante a IT mostram o impacto no neurodesenvolvimento neonatal quando a analgesia e a sedação não são realizadas. A IT eletiva ou semi-eletiva é um procedimento doloroso, portanto, o gerenciamento da dor através de fármacos analgésicos e sedativos é primordial, além de reduzir eventos potencialmente prejudiciais durante a IT. O opioide de ação rápida como o fentanil deve ser administrado antes das ITs não emergenciais em RNs, o uso de bloqueador neuromuscular (BNM) deve ser considerado em cada caso, assim como o uso de um anticolinérgico. Esses fármacos promovem condições satisfatórias de IT em RNs. Efeitos adversos como hipotensão, queda de saturação, apneia e rigidez torácica ocorreram, porém numa porcentagem baixa. Mais estudos são necessários para identificar fármacos que minimizem os efeitos deletérios durante a IT.

Palavras-chave: Analgesia; Intubação traqueal; Neonatos; Recém-nascidos a termo; Recém-nascido prematuro; Sedação.

ABSTRACT

Introduction: Premature (PNBs) or term newborns (TNBs), who experience respiratory difficulties, low birth weight, cardiac malformations, metabolic disorders and requires continuous assistance, are exposed to painful procedures during their prolonged stay in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). One of such procedures, commonly performed is tracheal intubation (TI) to treat respiratory failure. TI performed without sedation and analgesia is associated with pain, airway injury, physiological changes that destabilize the patient, and increase morbidity. Despite this, many NBs receive little or no pain relief during TI. While there is no consensus on the best pharmacological choice, all agree that elective and semi- elective TI should not be performed without sedation and analgesia. This integrative review aims to evaluate the literature available from January 2017 to December 2022 on sedation and analgesia in NBs during elective and semi-elective TI performed at the NICU to develop an assistance protocol. **Methods:** An integrative literature review was conducted by searching the following databases: PubMed, Scopus, Web of Science, and Lilacs, using the keywords: analgesia, tracheal intubation, neonates, term newborns, premature newborns and sedation. Based on the eligibility criteria, original studies on sedation and analgesia in TNBs and PNBs submitted to elective and semi-elective TIs, in Portuguese, English or Spanish, were included. Editorials, theses and dissertations were excluded. **Results:** Eleven scientific articles were analyzed, and the most commonly drugs used during elective and semi-elective TI in NBs were: fentanyl, atropine and atracurium. Significant pain reduction was reported, based on pain assessment scales and clinical variables and there was also a decrease in the duration of TI and stable vital signs. Fentanyl was the most studied opioid and was chosen as the analgesic of first choice during elective and semi-elective TI for the protocol proposal. **Conclusion:** Current knowledge on the consequences of pain in NBs and the physiological changes that occur during TI show the impact on neonatal neurodevelopment when analgesia and sedation are not performed. Elective or semi-elective IT is a painful procedure, therefore pain management through analgesic and sedative drugs is essential, in addition to reducing potentially harmful events during TI. A fast-acting opioid such as fentanyl should be administered before non- emergency TIs in NBs and the use of a neuromuscular blocker (BN) should be considered in each case, as well as the use of an anticholinergic. These drugs promote satisfactory IT conditions in NBs. Adverse effects such as hypotension, decreased saturation, apnea and chest stiffness occurred, but in a low percentage. Further studies are needed to identify drugs that minimize deleterious effects during TI.

Keywords: Analgesia; Newborn; Premature; Sedation; Term newborns; Tracheal intubation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Procedimentos mais frequentes em RNs que não receberam analgesia adequada. .	14
Figura 2 - Etapas da Revisão Integrativa	17
Figura 3 - Desenvolvimento da Nocicepção.....	20
Figura 4 - Etapas metodológicas para a seleção de artigos da revisão integrativa	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Respostas agudas aos estímulos dolorosos.....	15
Quadro 2 - Escalas para avaliação de dor e agitação neonatal.	23
Quadro 3 - Características dos estudos sobre indução anestésica para intubação traqueal.	29
Quadro 4 - Dados farmacocinéticos e clínicos de fármacos pré-anestésicos para intubação traqueal	388
Quadro 5 - Protocolo sugerido de sedação e analgesia durante IT eletiva e semi-eletiva em RN	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i> (Academia Americana de Pediatria)
APN	<i>Acute Pain in Newborn Infants</i> (Escala para avaliação da dor aguda em recém-nascidos)
BNM	Bloqueador neuromuscular
BPN	<i>Behavioral Pain Scale</i> (Escala Comportamental da Dor)
BZD	Benzodiazepínico
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> (Pressão positiva contínua nas vias aéreas)
CRF	Capacidade residual funcional
DC	Débito cardíaco
EA	Efeitos adversos
EPIPAIN 2	<i>Epidemiology of Procedural Pain in Neonates Study</i> (Estudo sobre a epidemiologia da dor processual em neonatos)
EV	Endovenoso
FANS	<i>Faceless Acute Neonatal Pain Scale</i>
FC	Frequência cardíaca
FNT	Fentanil
FR	Frequência Respiratória
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i> (Associação Internacional para o Estudo da Dor)
IG	Idade gestacional
IGc	Idade gestacional corrigida
IN	Intranasal
INSURE	<i>Intubation Surfactant Extubation</i> (Intubação surfactante extubação)
IPN	Idade pós-natal
IRS	<i>Intubation Readness Score</i> (Pontuação de sedação para intubação)
IT	Intubação Traqueal
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MDZ	Midazolam
NEAR4NEOs	<i>National Emergency Airway Registry for Neonates</i> (Registro nacional de via aérea emergencial para neonatos)
NFCS	<i>Neonatal Facial Coding System</i> (Sistema neonatal de codificação facial)

NIPS	<i>Neonatal Infant Pain Scale</i> (Escala da dor neonatal)
N-PASS	<i>Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale</i> (Escala de dor, Agitação e Sedação Neonatal)
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PICC	<i>Peripherally Inserted Central Catheter</i> (Cateter Venoso Central De Inserção Periférica)
PIPP	<i>Premature Infant Pain Profile</i> (Perfil de dor no prematuro)
RN	Recém-nascido
RNPT EBP	Recém-nascido prematuro de extremo baixo peso
RNPT	Recém-nascido prematuro
RNT	Recém-nascido a termo
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SpO ₂	Saturação de Oxigênio
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VPM	Ventilação Pulmonar Mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 JUSTIFICATIVA	15
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 METODOLOGIA.....	17
3.1 QUESTÕES ÉTICAS.....	18
4. REVISÃO DA LITERATURA	19
4.1 NOCICEPÇÃO NO RECÉM-NASCIDO	19
4.2 CONSEQUÊNCIAS DA DOR NO RN	21
4.3 AVALIAÇÃO DA DOR NO RN.....	22
5 INTUBAÇÃO TRAQUEAL	24
6 RESULTADOS.....	27
6.1 FARMACOLOGIA DOS PRÉ-ANESTÉSICOS PARA A INTUBAÇÃO TRAQUEAL UTILIZADOS NO PROTOCOLO ASSISTENCIAL.....	34
6.2 PROPOSTA DE PROTOCOLO	39
7 DISCUSSÃO	41
8 CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS.....	48
APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA EM CADA BASE DE DADOS- PALAVRAS CHAVES	56
APÊNDICE B - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE INDUÇÃO ANESTÉSICA PARA INTUBAÇÃO TRAQUEAL.....	58
ANEXO A - ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DOR, AGITAÇÃO E SEDAÇÃO NEONATAL - <i>NEONATAL PAIN, AGITATION AND SEDATION SCALE (N- PASS)</i>	63

1 INTRODUÇÃO

Com os avanços na medicina, os cuidados intensivos neonatais permitiram o aumento das taxas de sobrevivência de recém-nascidos (RNs) gravemente doentes, conseqüentemente a necessidade de sedação e analgesia aumentou (SOLODIUK *et al.*, 2019). Durante o período de internação, recém-nascidos a termo (RNT) e prematuros (RNPT) são submetidos a inúmeros procedimentos dolorosos, necessários tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento de doenças comuns no período neonatal (MEDEIROS; MADEIRA, 2006). De fato, o controle da dor nesses RNs têm demonstrado diminuir o estresse, morbidade, mortalidade e o tempo de recuperação após cirurgia ou doença (SOLODIUK; JENNINGS; BAJIC, 2019).

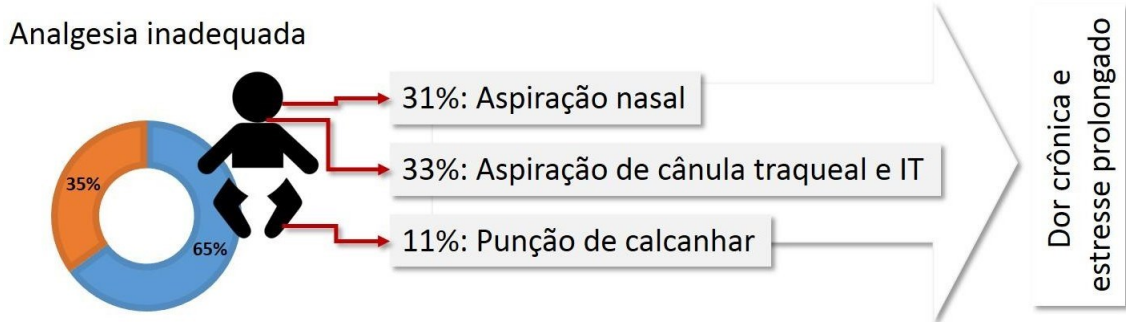
A Organização Mundial da Saúde (OMS) define RNPT como nascido vivo antes de completar 37 semanas de idade gestacional (IG). No Brasil, nascem anualmente 320000 RNPT por ano, o que equivale a 6 RNPT a cada 10 minutos (BRASIL, 2021). O tempo de internação de RNPT em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) no Brasil é maior quanto menor for o peso e a IG (OLIVEIRA; CASAGRANDE; GRECCO; GOLIN, 2019).

Nas últimas duas décadas, ocorreram mudanças significativas no controle da dor aguda na população pediátrica, especialmente nos RNs. Estas mudanças começaram com a rejeição de concepções equivocadas anteriormente aceitas de que os RNs não sentem, ou reagem à dor como os adultos, devido à imaturidade do seu sistema nervoso periférico (SNP) e sistema nervoso central (SNC) (MERSKEY, 1970; ANAND; HICKEY, 1988). Estes princípios, agravados aos receios de dependência, preocupações quanto aos potenciais efeitos adversos dos medicamentos disponíveis, e a falta de dados farmacocinéticos, levaram ao tratamento insuficiente da dor nos RNs (VENEZIANO; TOBIAS, 2017; BALDA; GUINSBURG, 2019). Como os mecanismos adaptativos que modulam esses estímulos dolorosos ainda não estão desenvolvidos antes de 32 a 36 semanas de IG, esses pacientes tendem a sentir dores mais intensas em comparação aos lactentes, por exemplo (HALL; ANAND, 2005; SLATER *et al.*, 2010).

Uma revisão sistemática recente, demonstrou que a elevada quantidade de procedimentos dolorosos em RNs está associada ao aumento da morte neuronal e alterações comportamentais como ansiedade e depressão (STEINBAUER *et al.*, 2022). Um estudo prospectivo observacional, realizado na Holanda, durante 6 meses, avaliou 175 RNs nos

primeiros 14 dias de internação (ROOFTHOOFT *et al.*, 2014). Registrou-se em média de 12,2 procedimentos dolorosos por dia em cada RN. Conforme resumido na figura 1, o estudo mostrou que acima de 65% dos pacientes não receberam analgesia adequada e dentre os procedimentos mais frequentes estavam: aspiração nasal (31%), aspiração de cânula traqueal e intubação traqueal (IT) (33%), e punção de calcanhar (11%). Tais procedimentos resultam em dor aguda, dor crônica, e estresse prolongado durante um período em que o cérebro está em rápido desenvolvimento. Estudos sobre o desenvolvimento do cérebro neonatal sugerem que a repetição de procedimentos dolorosos vivenciados durante este período, ou a exposição prolongada aos psicotrópicos, podem afetar a organização neuronal e sináptica de forma permanente (HALL; ANAND, 2005; BRUMMELTE *et al.*, 2012). Avanços no estudo da dor, associados aos cuidados de rotina nas UTIN permitem concluir que abordagens terapêuticas adequadas para analgesia e sedação devem ser estabelecidas.

Figura 1 - Procedimentos mais frequentes em RNs que não receberam analgesia adequada.



Acima de 65% dos pacientes não receberam analgesia adequada e 35% receberam analgesia.

Fonte: Elaborado pela autora (2023) a partir dos dados de Roofthoof *et al.* (2014)

A avaliação da dor no RN é considerada uma tarefa desafiadora. Existem mais de 30 escalas de dor, no entanto, não existe uma abordagem padronizada ou universal para que o diagnóstico seja feito. Medidas objetivas, incluindo frequência cardíaca, pressão arterial, cortisol salivar, variações de saturação de oxigênio e pressão arterial podem ser utilizadas, mas a maioria dos profissionais avaliam a expressão facial e comportamento de modo geral. É preciso considerar uma ferramenta para mensurar a dor de forma precisa com o propósito de oferecer o tratamento adequado (WITT; COYNOR; EDWARDS; BRADSHAW, 2016).

A IT e laringoscopia são procedimentos frequentemente realizados na UTIN. Uma pesquisa realizada em 50 UTIN do Reino Unido determinou que 77% das UTIN tinham um protocolo para analgesia e sedação para IT, enquanto 10% não usavam rotineiramente quaisquer medicações (CHAUDHARY *et al.*, 2009). Além disso, não havia um consenso nas UTIN sobre

quais medicamentos deveriam ser usados e em que dose, uma vez que um regime ideal para uso durante IT ainda não foi desenvolvido. As IT desencadeiam estímulos profundamente dolorosos associados ao laringoespasma, broncoespasmo, alterações hemodinâmicas, aumento da pressão intracraniana e aumento do risco de hemorragia intracraniana. Essas alterações podem aumentar a morbidade neonatal, porém, podem ser atenuadas pelo uso de anestesia adequada (CHAUDHARY *et al.*, 2009).

As respostas agudas aos estímulos dolorosos podem ser classificadas em fisiológica, comportamental, hormonal e autonômica. A seguir, o quadro 1 descrevendo as respostas secundárias ao estímulo doloroso de acordo com essa classificação.

Quadro 1 - Respostas agudas aos estímulos dolorosos.

FISIOLÓGICA	COMPORTAMENTAL	HORMONAL	AUTONÔMICA
Aumento da: Frequência cardíaca Pressão arterial Frequência respiratória Consumo de O ₂ Tônus muscular Pressão intracraniana	Careta Apertar os olhos Batimento de asa nasal Curvatura da língua Tremor de mento	Aumento de: Cortisol Catecolaminas Glucagon Hormônio do crescimento Renina/aldosterona Hormônio antidiurético Redução: Insulina	Midriase Sudorese Rubor facial Palidez Movimentos: Aperta os dedos Contorce-se Arqueia as costas Cabeça pendurada

Fonte: Adaptado de Walker (2013).

1.1 JUSTIFICATIVA

Embora as práticas médicas no tratamento da dor neonatal durante procedimentos dolorosos como a IT tenham melhorado nos últimos 20 anos conforme evidenciado por Agakidou e colaboradores (2021) elas continuam sendo consideradas insuficientes pelos neonatologistas. Apesar dos avanços no conhecimento do desenvolvimento do sistema nociceptivo, respostas a estímulos dolorosos e estratégias para tratar a dor, ainda permanecem como uma grande lacuna entre a prática clínica e os resultados das pesquisas, ressaltando a importância de novos estudos de qualidade e com alto nível de evidência científica (MARI *et al.*, 2019). Entretanto, considerando a complexidade metodológica, tempo de pesquisa e principalmente uma população absolutamente vulnerável, o desenvolvimento de protocolos com embasamento científico e metodologias bem delineadas sobre a realização de sedação e analgesia na UTIN poderiam minimizar as lacunas existentes na literatura e, com isso,

aumentar a adesão da Unidade para o uso das medicações preconizadas, bem como facilitar a tomada de decisões durante o procedimento quanto a escolha das medicações baseadas na efetividade e segurança. Neste contexto, esta dissertação teve o intuito de responder a seguinte pergunta de pesquisa: “Quais as evidências científicas disponíveis na literatura, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022, sobre sedação e analgesia durante a IT eletiva e semi-eletiva de RNs internados na UTIN para a elaboração de um protocolo assistencial?” A partir destas evidências também foi elaborado um protocolo assistencial de sedação e analgesia durante a IT eletiva e semi-eletiva de RNs internados na UTIN.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as evidências científicas disponíveis na literatura, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022, sobre sedação e analgesia durante a IT eletiva e semi-eletiva de RNs internados na UTIN e elaborar um protocolo assistencial.

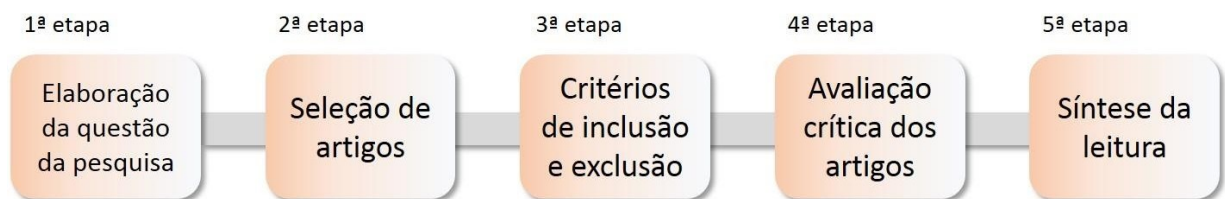
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Identificar estudos publicados sobre sedação e analgesia durante a IT eletiva e semi-eletiva, de RNs internados na UTIN.
- ✓ Identificar os fármacos disponíveis na literatura para sedação e analgesia para IT eletiva e semi-eletiva em RNs.
- ✓ Descrever doses, via de administração e efeitos colaterais/adversos dos fármacos mais utilizados.
- ✓ Identificar as vantagens e desvantagens dos fármacos mais utilizados.
- ✓ Verificar a utilização da indução anestésica na IT eletiva e semi-eletiva nos últimos 5 anos.
- ✓ Elaborar um protocolo assistencial sobre práticas anestésicas em RNs submetidos à intubação traqueal eletiva e semi-eletiva.

3 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura seguida da identificação de um protocolo de sedação e analgesia em RNs submetidos a IT eletivas e semi-eletivas na UTIN.

Figura 2 - Etapas da Revisão Integrativa



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A revisão integrativa da literatura foi realizada em cinco etapas, conforme demonstrado na figura 2 acima. A primeira etapa consistiu na elaboração da questão de pesquisa: “Quais são os estudos sobre sedação e analgesia em RNs internados na UTIN submetidos a IT eletiva e semi-eletiva?”, seguida pela segunda etapa que envolveu a seleção de artigos publicados.

O levantamento bibliográfico foi realizado entre os meses de junho e julho de 2022 com busca nas bases de dados *PubMed* (*U.S National Library of Medicine*), *SCOPUS* (*Sci Verse Scopus*), *Web of Science* e *Lilacs* (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*). Delimitou-se como janela temporal para os estudos o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022, e a busca foi realizada utilizando-se as seguintes palavras-chave: *analgesia*, *tracheal intubation*, *neonates*, *term newborns*, *premature newborns*, *sedation* (APÊNDICE A). A busca transcorreu após as palavras-chave serem traduzidas do inglês para o português.

A partir da busca dos artigos por meio das palavras-chave, retiraram-se os artigos duplicados e em seguida, foram selecionados estudos inicialmente através de rápida leitura para a conferência do tema proposto, levando em conta o objetivo do estudo, critérios de inclusão e de exclusão, selecionando uma amostra de estudos potenciais. Posteriormente, os estudos selecionados foram submetidos a um novo processo de seleção através de cinco etapas, sendo: indisponibilidade eletrônica, duplicata, leitura dos títulos, leitura dos resumos e leitura do artigo na íntegra.

Os critérios de inclusão foram artigos originais, disponíveis *online*, publicados no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022, em inglês ou português, e que abordassem a pergunta de pesquisa. Assim foram definidos os seguintes critérios:

População: RNs internados na UTIN; RNPT e RNT;

Intervenção: Analgesia e sedação para IT eletiva e semi-eletiva;

Desfecho: Indicadores de dor durante a IT.

Os critérios de exclusão foram RNT com malformações congênitas, malformações de vias aéreas superiores ou craniofaciais, comprometimento neurológico, pacientes em pós-operatórios, IT realizadas na sala de parto ou para transporte, IT durante parada cardiorrespiratória, RN recebendo simultaneamente outros fármacos (inotrópicos).

Na terceira etapa iniciou-se a extração de dados dos artigos que atenderam os critérios de inclusão, de forma ordenada em tabela com as seguintes informações: autor, tipo de estudo, ano de publicação, país, fármaco utilizado para sedação e analgesia durante a IT em RNs. Na quarta etapa, foram avaliados criticamente os critérios e métodos empregados nos estudos selecionados para determinar se são válidos metodologicamente. Também foi identificado o tipo de estudo de acordo com a pirâmide científica e ano de publicação, o que não deixa de ser um resultado a ser apresentado a partir da seleção dos artigos, e conforme algumas revisões integrativas têm demonstrado (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Por fim, na quinta etapa foi apresentada a síntese do conhecimento extraído, nas sessões de resultados e discussão.

Para a construção do protocolo foram utilizadas informações sobre os fármacos mais utilizados para sedação e analgesia durante a IT em RN, doses, mecanismo de ação e efeitos colaterais provenientes da revisão integrativa, associadas ao conhecimento e experiência clínica dos autores organizados no Apêndice B.

3.1 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo obedeceu a todos os princípios éticos das Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016/CNS, e por tratar-se de uma revisão integrativa da literatura associada à elaboração de protocolo não foi necessária submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 NOCICEPÇÃO NO RECÉM-NASCIDO

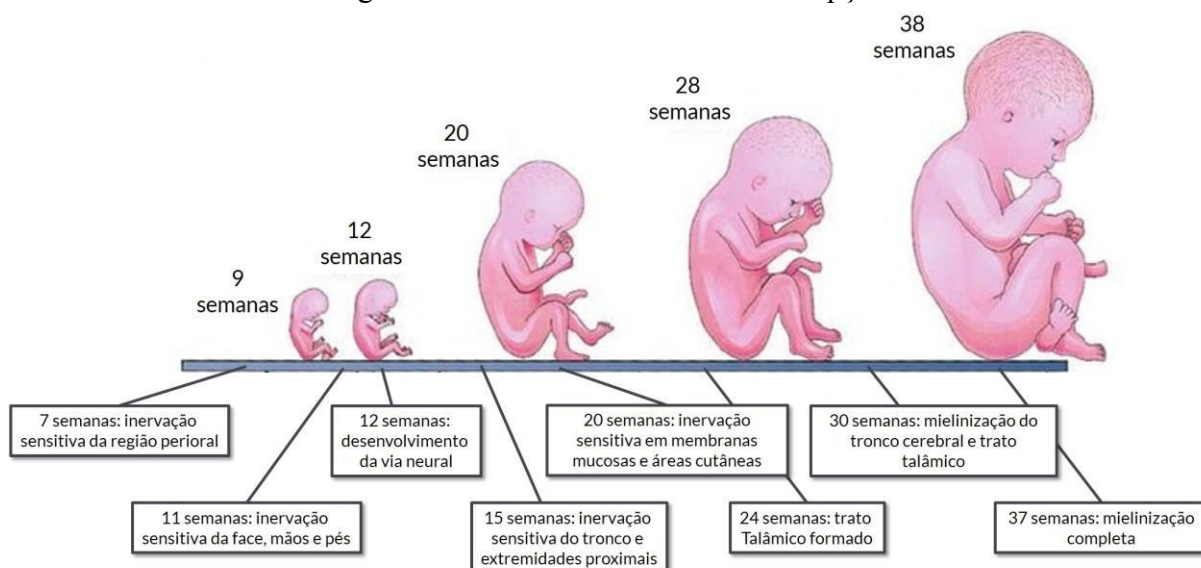
Historicamente, pesquisadores acreditavam que RNs não eram capazes de perceber a dor localizada devido à imaturidade do SNC, mais especificamente a sinaptogênese cortical e a mielinização incompletas que limitariam a nocicepção (ANAND; HICKEY, 1987). Pesquisas a partir da década de 80, descrevendo a fisiologia da nocicepção e as consequências prejudiciais dos estímulos dolorosos nos RNs contestam essa visão (ANAND; HICKEY, 1987).

Ao avaliar o comportamento dos RNs após estímulos nociceptivos repetitivos, foi demonstrado que expressões faciais específicas e características do choro eram diferentes, quando comparadas com fome ou medo (WOLF, 1999). Desde então, a compreensão da capacidade do RN de sentir dor e dos efeitos da dor a longo prazo tem sido essencial para minimizar os danos emocionais e neurológicos nessa população.

A nocicepção é definida como os sinais que chegam ao SNC resultante da ativação de receptores sensoriais específicos, chamados nociceptores, que fornecem informações sobre a lesão tecidual (FEIN, 2011). A dor, considerada uma experiência emocional desagradável, geralmente acompanha a nocicepção. Bellieni e Buonocore (2012) afirmam que é necessário que existam nociceptores, neurotransmissores da dor, fibras aferentes que conectam à medula e vias tálamo-corticais para o feto sentir dor.

O desenvolvimento do cérebro humano inicia durante as primeiras semanas de gestação com a proliferação maciça de células neurais que atinge o seu pico por volta da 20ª semana de gestação. A inervação cutânea por neurônios sensoriais começa no 2º trimestre de gestação, quando alguns reflexos medulares não nociceptivos já estão estabelecidos, mas as ligações entre os neurônios sensoriais e a medula espinhal continua a amadurecer durante toda a gestação (KONSTANTINIDOU; SILOS-SANTIAGO; FLARIS; SNIDER, 1995). A figura 3 descreve o desenvolvimento da nocicepção:

Figura 3 - Desenvolvimento da Nocicepção.



Durante o desenvolvimento do feto, ao longo das semanas, ocorre o desenvolvimento da inervação sensitiva em todo corpo até a completa mielinização.

Fonte: Adaptado de Puchalski *et al.* (2002).

Os nociceptores encontrados em qualquer área do corpo humano, através das fibras nervosas sensoriais transmitem o estímulo doloroso. A velocidade que essas fibras conduzem potenciais de ação está relacionada ao seu diâmetro, sendo que fibras condutoras mais lentas são amielinizadas e denominadas C, enquanto fibras mielinizadas condutoras mais rápidas são designadas A δ , A β , A α (FEIN, 2011). Os nociceptores polimodais respondem aos estímulos nocivos do tipo mecânico, térmico e químico, e possuem pequenas fibras C amielinizadas que conduzem impulsos na velocidade menor de 3 m/s (FEIN, 2011).

A ausência de mielinização das fibras C ou do trato da medula espinhal foram propostos como argumento contra a percepção da dor em RNs. Entretanto, mesmo em adultos, a maioria dos impulsos de dor são transportados, ainda que lentamente, por fibras C não mielinizadas, sendo que a mielinização incompleta apenas implica em uma taxa de condução mais lenta (FEIN, 2011).

Nos RNs, os estímulos recebidos através dos nociceptores são transmitidos pelas fibras A δ ou fibras C em direção a medula espinhal e posteriormente, aos núcleos da base e ao córtex cerebral. A propagação do impulso nervoso do tálamo ao córtex está presente a partir de 24 semanas de IG. A aferência nociceptiva, é realizada através de neurotransmissores (taquicininas, opioides endógenos). Esses neurotransmissores são responsáveis pela transmissão, ampliação, atenuação ou inibição do estímulo nociceptivo. Com exceção do

sistema adrenérgico e serotoninérgico, responsáveis pela regulação das vias descendentes inibitórias da dor, todos os demais neurotransmissores se encontram presentes e funcionais ao nascimento (GUINSBURG; BALDA, 2019).

A falta de inibição do estímulo nociceptivo aferente pelas vias corticais descendentes significa que não há atenuação do impulso doloroso enquanto ele trafega no SNC. Como resultado, pode-se dizer que, embora o RN exiba uma resposta clara e definida ao estímulo doloroso, essa resposta não é sempre previsível e organizada. Além disso, a falta de inibição dos impulsos sensoriais desencadeia respostas exageradas e generalizadas especialmente no RNPT (CARBAJAL; GALL, ANNEQUIN; 2004; GUINSBURG, 2006). Assim, o baixo limiar de dor associado a vias inibitórias descendentes ineficientes e em desenvolvimento contribui para a hipersensibilidade a dor em RN (FITZGERALD; KOLTZENBURG, 1986).

A exposição do RN a procedimentos dolorosos e estressantes de maneira repetitiva, num período em que o cérebro imaturo é mais vulnerável e altamente sensível a migração neural e diferenciação, tem sido associada a vários resultados prejudiciais, tais como: crescimento e desenvolvimento cerebral prejudicado, modificações do comportamento, déficit cognitivo e alterações no processamento e sensibilidade à dor (TADDIO, 2002; BRUMMELTE *et al.*, 2012; VINALL *et al.*, 2014).

4.2 CONSEQUÊNCIAS DA DOR NO RN

O estresse causado pela dor leva a alterações na frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, pressão intracraniana e alterações hormonais e metabólicas (CRAIG *et al.*, 1993). Isso, por sua vez, pode levar à cicatrização prejudicada, menor resposta imune e/ou lesões cerebrais. Além do estresse imediato e da instabilidade fisiológica associada à dor, estudos demonstram que a maior exposição a procedimentos dolorosos repetidos no início da vida, que não são tratados adequadamente, está associada a inúmeras consequências de longa duração, como: alteração no processo de dor com aumento da sensibilidade e hiperalgesia em RNs, desenvolvimento de alodinia em RNPT e respostas comportamentais subsequentes reduzidas, comprometimento do desenvolvimento cerebral com diminuição da função cognitiva, atraso no crescimento pós-natal com comprometimento do desenvolvimento motor, diminuição da atenção, comprometimento da substância branca e redução da espessura cortical,

diminuição do QI e alteração comportamental (MATHEW; MATHEW, 2003; WALKER, 2013).

4.3 AVALIAÇÃO DA DOR NO RN

De acordo com a *International Association for the Study of Pain* (IASP) a dor consiste em:

“Uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial. A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos para expressar a dor; a incapacidade de comunicação não invalida a possibilidade de um ser humano sentir dor” (IASP, 2004).

RNs dependem de um cuidador, a habilidade inerente desses pacientes é sua capacidade de sinalizar quando estão estressados. Sem representações simbólicas (palavras) para compreender a dor, os bebês dependem de um intérprete para ajudá-los a construir suas habilidades cognitivas. A dor em pediatria não pode ser dissociada dessa interação entre RN e cuidador, que modula a forma como o primeiro experimenta, sente e expressa a dor (WAXMAN *et al.*, 2017).

Os sinais nociceptivos desencadeiam uma série de reações físicas e comportamentais nos RNs que, isoladamente ou em combinação, podem ser observadas e usadas para avaliar a presença e a intensidade da dor (ERIKSSON; CAMPBELL; 2019). Diferentes métodos de avaliação da dor desenvolvidos e validados para situações específicas devem ser considerados na avaliação da dor aguda ou prolongada nestes pacientes (MELO *et al.*, 2014).

A utilização de escalas de avaliação da dor proporciona consistência entre enfermeiros e clínicos. Estas escalas não só quantificam a dor, como também fornecem uma descrição precisa do efeito de intervenções farmacológicas e não-farmacológicas em um RN (PERRY *et al.*, 2018). Dentre as diversas escalas disponíveis (Quadro 2), aquelas mais apropriadas devem ser selecionadas de acordo com o tipo de dor e da população de RNs atendidos (OLSSON *et al.*, 2020).

Quadro 2 - Escalas para avaliação de dor e agitação neonatal.

ESCALA	VARIÁVEIS	TIPO DE DOR	IG
BPN (Bernese)	FR, FC, Sat O ₂ , cor da pele	Dor aguda	27-41s
NIPS (escore de dor infantil neonatal)	Expressão facial, choro, padrões respiratórios, movimentos de braços e pernas, excitação	Dor aguda	26-47s
NFCS-R (Sistema de Codificação Facial Neonatal Revised)	Expressões faciais	Dor aguda	25-40s
N-PASS (Escala de dor, agitação e sedação neonatal)	FC, FR, PA, Sat O ₂ , choro, irritabilidade, expressão facial, tônus das extremidades, sinais vitais	Dor aguda ou crônica	23-40s
PIPP-R (Perfil de dor no prematuro revisado)	Choro, expressão facial, FC e Saturação de O ₂ , ativo, alerta, quieto, sonolento	Dor aguda	25-40s
COMFORTNeo	Calma, agitação, FR secundária a VPM ou choro, movimento corporal, tensão facial, tônus muscular	Dor Crônica e agitação	25-43s

FC: frequência cardíaca;

FR: frequência respiratória;

PA: pressão arterial;

Sat O₂: Saturação de Oxigênio;

VPM: ventilação pulmonar mecânica;

BPN - *Behavioral Pain Scale* (Escala Comportamental da Dor);

NFCS-R - *Neonatal Facial Coding System Revised* (Sistema Neonatal de Codificação Facial Revisado);

NIPS - *Neonatal Infant Pain Scale* (Escala da Dor Neonatal);

N-PASS - *Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale* (Escala de dor, Agitação e Sedação Neonatal);

PIPP R- *Premature Infant Pain Profile Revised* (Perfil de dor no prematuro revisado).

Fonte: Adaptado de McPherson, Ortinau e Vesoulis (2022).

5 INTUBAÇÃO TRAQUEAL

A IT e a laringoscopia são procedimentos frequentemente realizados em UTIN (SIMONS; LEE; REISS; VAN WEISSENBRUCH, 2013). A IT eletiva é definida como aquela que acontece fora da sala de parto, quando o paciente apresenta sinais vitais estáveis para a sua IG antes e durante o procedimento. As indicações de IT no RN incluem falência respiratória, hipóxia, apneia, administração de surfactante, reintubação não planejada, pré-procedimento diagnóstico ou cirúrgico, obstrução de vias aéreas e instabilidade hemodinâmica (FOGLIA *et al.*, 2019).

Segundo o *International Evidence-Based Group for Neonatal Pain* (2001), “IT sem analgesia e sedação deve ser realizada apenas durante a reanimação em sala de parto ou situações de risco de vida associadas à indisponibilidade de acesso venoso”. Isso porque a laringoscopia direta modifica a anatomia da faringe e via aérea superior, e o alongamento faríngeo desencadeia reflexos simpáticos e parassimpáticos, provocando bradicardia (MILLAR; BISSONNETTE, 1994). Além disso, na criança vigorosa e acordada, os esforços musculares para resistir ao procedimento e as tentativas de chorar são acompanhados por aumento da pressão intratorácica que pode prejudicar o retorno venoso cerebral, resultando em hipertensão intracraniana. De uma forma geral, a IT promove estímulos extremamente dolorosos que têm sido associados ao laringoespasma, broncoespasmo, alterações hemodinâmicas, bradicardia, aumento da pressão intracraniana e aumento do risco de hemorragia intracraniana. Essas alterações podem aumentar a morbidade neonatal, porém, são atenuadas pelo uso de anestesia adequada (CHAUDHARY *et al.*, 2009). Sendo assim, a sedação e a analgesia são cruciais para diminuir a dor e o desconforto do RN, facilitar a IT, e diminuir estes efeitos indesejados (DURRMEYER *et al.*, 2013).

É desejável prevenir a queda de saturação de oxigênio e a hipotensão significativa através da analgesia e sedação adequadas durante a IT em RNs. No entanto, as IT eletivas ocorrem sem anestesia adequada em muitas UTIN e existe uma variação significativa na escolha do(s) agente(s) anestésicos e doses, sendo que um regime ideal para uso durante a IT ainda não foi desenvolvido (VANLOOY; SCHUMACHER; BHATT-MEHTA, 2008). Algumas razões são apontadas para explicar a falta de analgesia antes das IT eletivas e semi- eletivas: preocupação com reações adversas causadas pelos medicamentos, ausência de um protocolo específico, dificuldade de escolher o fármaco mais adequado a ser utilizado e a

aparente inutilidade e perda de tempo de administrar um anestésico quando um profissional treinado fará o procedimento (MARI *et al.*, 2019; WALTER-NICOLET *et al.*, 2021).

Apesar de existirem várias diretrizes descrevendo quais fármacos devem ser administrados, não existe um consenso mundial, talvez porque não pode existir um regime universal, afinal, cada país tem diferentes hábitos e acesso a diferentes medicações (WALTER-NICOLET, 2021)

No *Epidemiology of Procedural Pain in Neonates Study 2* (EPPIPAIN 2), estudo de coorte prospectivo observacional realizado na França, foram analisados 121 pacientes submetidos a IT em UTINs e Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). Foram descritos 15 tipos de regimes medicamentosos diferentes para a IT, sendo que os fármacos mais utilizados foram propofol 26%, sulfentanil 24% e cetamina 12%, dependendo do tipo de IT: IT de emergência a ser realizada dentro de 10 min pós-decisão, IT semi-urgente realizada entre 10 e 30 min pós-decisão e IT eletiva realizada com mais de 30 min pós-decisão (WALTER-NICOLET *et al.*, 2021). Os autores concluíram que apesar das evidências atuais descrevendo as consequências de não anestésiar os RNs, uma porcentagem significativa de médicos não faz uso da indução anestésica durante IT eletivas e há grande diversidade quanto aos fármacos utilizados.

A Associação Americana de Pediatria sugere que a indução anestésica durante a IT deveria eliminar a dor, o desconforto e as alterações fisiológicas do procedimento, tornando a IT mais rápida e minimizando as chances de traumas nas vias aéreas. Desta forma, uma abordagem ideal seria um agente vagolítico, seguido de analgésicos e/ou hipnóticos e um relaxante muscular (KUMAR; DENSON; MANCUSO, 2010). Além de reduzir a dor e o desconforto durante a IT, a analgesia ideal deveria ter início rápido, tempo de duração curto, não comprometer a mecânica respiratória e possuir propriedades farmacocinéticas previsíveis (KUMAR; DENSON; MANCUSO, 2010).

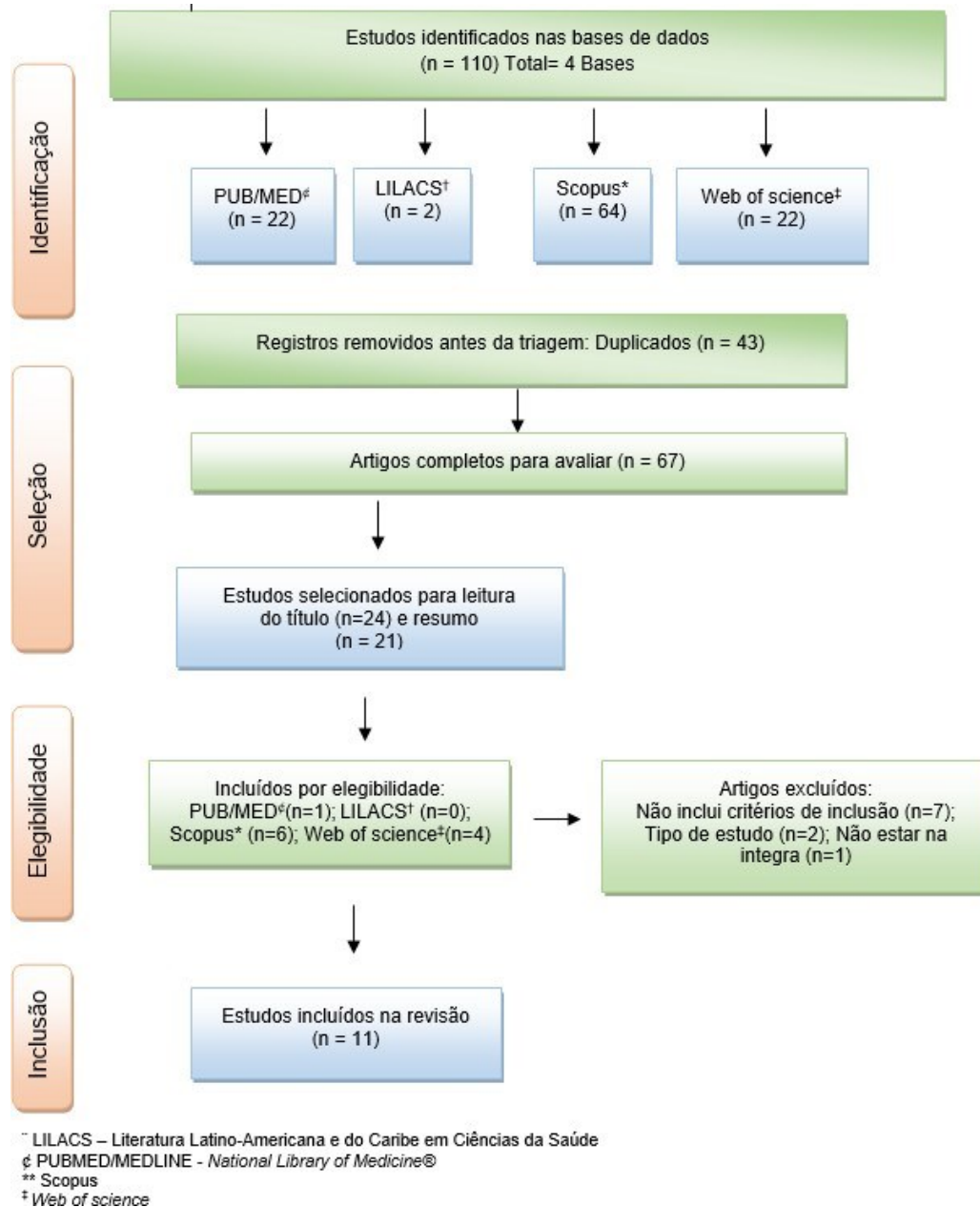
Apesar das recomendações atuais, a medicação e dose ideal permanecem indefinidas e não existem na literatura escalas validadas para avaliar o nível de sedação antes da IT em RNs. Existem 3 escalas promissoras, mas precisam ser validadas antes de serem implementadas na clínica (KORT; HALBMEIJER; REISS; SIMONS, 2017). Essas escalas descritas como promissoras, na revisão sistemática feita por Kort, Halbmeijer, Reiss e Simons (2017) são: pontuação de sedação fácil de executar descrita pela primeira vez por Naulaers e colaboradores (1997), a pontuação de relaxamento fácil de executar utilizada pela primeira vez por Smits *et*

al. (2016), e o sistema de pontuação mais extensivo sugerido por Thall, Nguyen, Zohar e Maton (2014) que se baseia no N-PASS descrito por Hummel, Puchalski, Creechn e Weiss (2008).

6 RESULTADOS

A estratégia de busca utilizada permitiu identificar 110 artigos, sendo 22 deles encontrados no *PubMed*, 2 no *Lilacs*, 22 no *Web of Science* e 64 no *Scopus*. Após a retirada de 43 artigos duplicados, 67 foram avaliados. Destes 67 artigos, 24 foram selecionados por título. A amostra se deu a partir da leitura do resumo dos artigos que responderam à pergunta da pesquisa, totalizando 21 artigos. Destes 21 artigos lidos e selecionados: 1 não estava disponível na íntegra, 2 eram revisões, e 7 não se adequavam aos critérios de inclusão. Finalmente, 11 artigos foram selecionados, sendo um deles adicionado posteriormente devido a sua importância. O estudo adicionado descreve os efeitos hemodinâmicos dos anestésicos usados para IT. Os 11 artigos selecionados avaliaram 3155 pacientes. O processo de seleção dos artigos está apresentado no Fluxograma PRISMA abaixo (Figura 4).

Figura 4 - Etapas metodológicas para a seleção de artigos da revisão integrativa.



Fonte: Adaptado pela autora do modelo de diagrama de fluxo PRISMA (2022).

As características dos estudos e parâmetros metodológicos dos 11 artigos incluídos estão detalhadas no quadro 3. Com o propósito de analisar e resumir os artigos após os critérios de inclusão, este quadro expõe: tipo de estudo, autor, ano de publicação, país e resultados. Foi possível identificar 5 coortes prospectivas,

3 estudos randomizados controlados duplo-cego, e 3 coortes retrospectivas. Cada estudo foi aprovado pelo devido comitê de ética quando necessário.

Quadro 3- Características dos estudos sobre indução anestésica para intubação traqueal.

Fonte/ Estudo/ País	Nº IT, População	Intervenções	Resultados	Comentários
Krick <i>et al.</i> (2018) Coorte Prospectiva e observacional EUA	N = 237 IG 27-30s	Avaliar o impacto na segurança e EA durante IT com anestesia associada ou não ao BNM G1: Morfina com ou sem BZD + Atropina G2: FNT com ou sem BZD + Rocurônio+ Atropina G3: sem anestesia	Sedação com BNM (20%) durante IT eletiva em RNPT foi associada a menos tentativas de IT, menos EA e menos bradicardia. Sedação sem BNM (51%) foi associada ao aumento do número de tentativas de intubação e maior quedas de SpO ₂ . Sem medicação 27%	Dados de relatórios médicos. RNs não foram randomizados para receber diferentes medicações. Estudo realizado em 2 centros médicos na mesma cidade, pode limitar a generalização dos achados.
Kort <i>et al.</i> (2019) Multicêntrico Prospectivo Holanda	N = 91 IG 26 - 37s	Encontrar a dose inicial que ofereça sedação suficiente sem efeitos colaterais em RN com diferentes IG e IPN. Propofol Dose: 1-2,5 mg/kg EV	Sedação eficaz sem EA é difícil alcançar com o propofol e a dose ideal em diferentes IG não pode ser determinada. O efeito sedativo do propofol e a hipotensão são imprevisíveis e mostram variabilidade individual em RNs.	Hipotensão secundária ao propofol ocorreram em 59% dos pacientes. Dificuldade de alcançar sedação sem EA significantes com uma única dose de propofol em <i>bolus</i> .
Badiee <i>et al.</i> (2021) Randomizado Controlado Duplo-cego Irã	N = 80 IG < 37s	Avaliar os efeitos do MDZ como sedação para IT em prematuros antes da administração de surfactante.	Grupo 1: n= 40 MDZ 150µg/kg EV + Atropina 10 µg/kg Grupo 2: n= 40 Placebo: Solução Salina + Atropina	Grupo que recebeu MDZ teve melhor resultado com menos complicações, sinais vitais estáveis, mais conforto e menos dor. (FC, PA, SatO ₂) Score PIPP foi menor neste grupo. MDZ reduz stress e resistência durante a IT e consequentemente a dor.
Chollat <i>et al.</i> (2019) Estudo Retrospectivo França	N = 54 IG 23-41s	Avaliar a eficácia e segurança do remifentanil contínuo como anestésico para IT eletiva	Remifentanil contínuo para diminuir efeitos colaterais SP1: n=16 0,5 µg/kg/min SP2: n=10 0,25 -0,5 µg/kg/min SP3: n=28 0,1- 0,4 µg/kg/min Máx 1 µg/kg + Atropina 10 10 µg/kg <i>bolus</i>	Remifentanil e atropina promovem condições satisfatórias de IT, porém efeitos colaterais como rigidez torácica é um risco potencial associado com a dose total recebida. Remifentanil administrado com dose mínima efetiva +hipnótico + curare pode ser mais seguro.
Ozawa <i>et al.</i> (2019)	N = 2260 IG 25-36s	Determinar o impacto da anestesia para IT, seus EA, severa	Grupo 1: 47% Sedação + BNM Fentanil 96%	O uso de sedação com bloqueio neuromuscular foi associado a

Coorte Retrospectiva EUA NEAR4NEOS	RNPT	queda de saturação e sucesso na 1ª tentativa.	Grupo 2: 17% Sedação Fentanil 42% Morfina 34% Fentanil +MDZ 12% Grupo 3: 36% Nenhum fármaco	desfechos favoráveis de IT e altas taxas de sucesso na 1ª tentativa. Grupo que recebeu BNM teve menos efeitos adversos e sucesso na primeira tentativa de IT comparado com os demais grupos. Grupo que recebeu apenas sedação teve mais efeitos colaterais comparado com sem medicação.
Walter-Nicolet <i>et al.</i> (2021) Observacional Prospectivo França EPIPAIN 2	N = 121 RNT <28dv e RNPT IG < 45s	Analisar práticas anestésicas para IT- 47% com anestesia e 53% sem anestesia. 15 diferentes regimes, maioria propofol e sufentanil sozinhos ou em combinação Propofol 26% Sulfentanil 24% Cetamina 12%	Apesar de evidências atuais sobre os efeitos adversos da IT sem anestesia e efeitos imediatos e de longo prazo sobre a dor no cérebro em desenvolvimento, uma porcentagem significativa de médicos franceses não faz indução anestésica antes desse procedimento.	
Fleishman <i>et al.</i> (2017) Observacional Prospectivo EUA	N = 64 IG 29-39s	Avaliar se a implementação de um protocolo para IT eletiva melhora o índice de anestesia em uma UTIN. Hipótese que os RNs que recebem anestesia para IT têm menores scores de dor, diminui o número de tentativas e não apresentam efeitos adversos.	Fentanil 3 µg/kg EV em 2min associado ou não a: Atropina 0,02 mg/kg/dose Vecurônio 0,01 mg/kg dependendo do tipo de paciente	Administração de anestésicos para induzir as IT aumentaram de 34 para 82%. Adotar uma diretriz associada a medidas educacionais para padronizar fármacos anestésicos antes das IT eletivas aumenta essa prática. O regime diminuiu scores de dor (NIPS), porém não diminuiu o número de tentativas
Kaushal; Placencia; Maffei; Chumpitazi, (2020) Coorte Retrospectiva EUA	N= 40 IG 26-45s	Descrever o uso IN do Fentanil para controle da dor na UTIN e avaliar sua segurança. Dose 1,46 µg/kg 1,5 µg/kg Média 0,5 a 2 µg/kg.	Administração IN é vantajosa quando o paciente não tem acesso venoso para promover analgesia segura e eficiente. Rápida absorção na mucosa nasal para SNC e corrente sanguínea com rápido início de ação parecido com EV. Não passa pelo metabolismo de primeira passagem no fígado, aumentando a biodisponibilidade do fármaco.	

			Não apresentou efeitos adversos: rigidez torácica, depressão respiratória ou necessidade de reversão com naloxona Fentanil é apropriado para analgesia em RNs.	
Tauzin <i>et al.</i> (2021) Multicêntrico Randomizado Controlado Duplo cego França PRETTINEO	N = 173	Avaliar o neurodesenvolvimento durante 2 anos após o uso de Atropina e Propofol ou Atropina, Atracúrio e Sulfentanil para IT nasotraqueal eletiva em RNs. Grupo 1: n= 91 Atropina 15 µg/kg + Propofol 2,5 mg/kg >1 kg 1 mg/kg ≤1 kg Grupo 2: n=82 Atropina 15 µg/kg +Atracúrio 0,3 mg/kg+ Sulfentanil 0,2 µg/kg>1 kg 0,1 µg/kg≤1 kg	Frequência de quedas de saturação prolongada não foi diferente entre os grupos. Estudo mostra o resultado da avaliação do neurodesenvolvimento com 2 anos de idade corrigida. Propofol não está associado a alto risco de morte ou comprometimento neurológico	Hipotensão 13% Grupo 1 Avaliação do neurodesenvolvimento 22-26 meses de idade corrigida.
Durrmeyer <i>et al.</i> (2018) Multicêntrico Randomizado Controlado Duplo-cego França	N = 173 IG< 45s	Comparar a queda de saturação prolongada de O ₂ durante a IT nasotraqueal eletiva ou semi-eletiva depois de: Grupo 1 N=89 Atropina 15 µg/kg + Propofol 2,5 mg/kg >1 kg 1 mg/kg ≤1 kg Grupo 2 N=82 Atropina 15 µg/kg +Atracúrio 0,3 mg/kg+ Sulfentanil 0,2 µg/kg>1 kg 0,1 µg/kg<1kg	RNs submetidos a IT eletiva, a frequência de queda de saturação prolongada não diferiu significativamente entre os 2 grupos.	Desfecho primário avaliou a queda de saturação prolongada (sat <80% por >1 min entre o fármaco e a IT), usando análise de intenção de tratar. Desfecho secundário avaliou as características do procedimento e tolerância (nº tentativas, duração, tempo para recuperar respiração espontânea e movimento dos membros).

<p>Truong <i>et al.</i> (2019) Estudo Observacional prospectivo EUA</p>	<p>N = 35 IG 26-37,3s</p>	<p>Avaliar mudanças na PA, DC e saturação cerebral de O₂ com a administração de anestesia para IT eletiva neonatal</p>	<p>Atropina 0,02 mg/kg +Fentanil 2µg/kg ou Morfina 0,1 mg/kg e Cisatracúrio 0,2 mg/kg</p>	<p>30% dos RNs apresentaram hipotensão $\geq 20\%$ depois da medicação. A hipotensão não está associada com qualquer mudança significativa da saturação cerebral de O₂ ou DC.</p>
---	-------------------------------	---	---	---

BNM: bloqueador neuromuscular;
 BZD: benzodiazepínico;
 DC: débito cardíaco;
 EA: efeitos adversos;
 EV: endovenosa;
 FC: frequência cardíaca;
 FNT: fentanil;
 IG: idade gestacional;
 IN: intranasal;
 IPN: idade pós-natal;
 IT: intubação traqueal;
 MDZ: midazolam;
 NIPS: escala de dor neonatal;
 PA: pressão arterial;
 PIPP: perfil de dor no prematuro;
 RN: recém-nascido;
 SpO₂: saturação de oxigênio arterial;

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Entre as coortes prospectivas, a primeira avalia o uso da morfina-benzodiazepínico ou fentanil-benzodiazepínico-rocurônio ou ainda a ausência de anestesia durante as IT, e descreve que o regime com rocurônio está associado à diminuição do número de tentativas de IT e menos bradicardia, porém, não relata quais medicações e doses utilizadas (KRICK *et al.* 2018). A segunda coorte analisa as práticas anestésicas para IT e mostra que apenas 47% dos RNs receberam anestesia (WALTER-NICHOLET *et al.*, 2021), enquanto o terceiro estudo descreve um aumento de 34 para 82% no uso de anestésicos após a implementação de um protocolo (FLEISHMAN *et al.*, 2017). Neste estudo Fleishman e colaboradores (2017) declaram que a adoção de um protocolo padronizando as medicações administradas para o gerenciamento da dor durante as IT não emergenciais, além de iniciativas educacionais aumentam essa prática. Neste protocolo foram utilizados atropina, fentanil e vecurônio.

A quarta coorte comparou os efeitos hemodinâmicos entre um opioide-atropina e um opioide-bloqueador neuromuscular (BNM) durante a IT eletiva: atropina-fentanil ou morfina-cisatracúrio, mostrando hipotensão em 30% dos RNs após a infusão dessas medicações. A hipotensão não estava associada a mudanças significativas no débito cardíaco ou saturação de oxigênio (TRUONG *et al.*, 2019).

Dos 3 estudos randomizados controlados duplo-cego, 2 deles são multicêntricos. O primeiro compara o midazolam com um grupo placebo (BADIEE *et al.*, 2021), e os outros 2 estudos multicêntricos utilizaram a mesma população, a mesma intervenção, porém, com desfechos diferentes (DURRMEYER *et al.*, 2018; TAUZIN *et al.*, 2021). O estudo multicêntrico realizado por Tauzin e colaboradores (2021) avaliou o neurodesenvolvimento dos RNs durante 2 anos após o uso de atropina-propofol ou atropina-atracúrio-sulfentanil, sendo que nos 2 grupos o tratamento farmacológico não foi associado à morte ou risco de atraso no desenvolvimento neurológico. O estudo de Durrmeyer e colaboradores (2018) comparou a queda de saturação durante IT (nasotraqueal) com atropina-propofol e atropina-atracúrio-sulfentanil e mostrou que a taxa de dessaturações prolongadas não diferiu significativamente entre os grupos.

No estudo retrospectivo observacional, o remifentanil foi administrado continuamente para diminuir os efeitos colaterais diferindo dos demais estudos onde os fármacos foram administrados em *bolus* (CHOLLAT *et al.*, 2019). Em contrapartida, a coorte retrospectiva utiliza o fentanil intranasal, sendo esta via mais vantajosa quando o paciente não tem acesso venoso. Além disso, a via intranasal promove rápida absorção na mucosa nasal para o SNC e sangue (CHOLLAT *et al.*, 2019).

Apenas um estudo multicêntrico prospectivo se propôs a definir a dose eficaz mínima do propofol para a sedação de RN com diferentes idades gestacionais (IG) durante a IT, a fim de minimizar os efeitos adversos do fármaco (KORT *et al.*, 2020). Porém, o estudo não teve êxito devido à dificuldade de inclusão dos pacientes, baixa incidência de IT, entre outros imprevistos.

De forma geral, nos estudos analisados, as indicações para analgesia e sedação durante as IT eletivas e semi-eletivas foram: síndrome do desconforto respiratório do RN, insuficiência respiratória, administração de surfactante, choque, extubação não planejada, pré-procedimentos ou diagnósticos, e apnéia. Os regimes medicamentosos variaram entre os estudos, sendo que a maioria associava um vagolítico (atropina), um sedativo (propofol, midazolam, cetamina), um opioide (morfina, fentanil, remifentanil, sulfentanil), e um BNM (rocurônio, vecurônio, atracúrio, cisatracúrio).

Com a finalidade de avaliar a dor após anestesia durante a IT, as seguintes escalas foram utilizadas: *Premature Infant Pain Profile* (PIPP) de Badiee *et al.* (2021), *Acute Pain In Newborn Infants* (APN) de Chollat *et al.* (2019), *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS) de Fleishman *et al.* (2017) e *Faceless Acute Neonatal Pain Scale* (FANS) de Badiee *et al.* (2021).

A sedação foi avaliada através da escala *Intubation Readiness Score* (IRS) de Kort *et al.* (2020) e Hans-Cooper (CHOLLAT *et al.*, 2019; BADIEE *et al.*, 2021). A qualidade da intubação através da escala de Viby-Mogensen (KORT *et al.*, 2020). Destes apenas 4 estudos recrutaram somente RNPT (DURRMEYER *et al.*, 2018; KRICK *et al.*, 2018; OZAWA *et al.*, 2019; BADIEE *et al.*, 2021) e 7 avaliaram tanto RNT quanto RNPT (FLEISHMAN *et al.*, 2017; KORT *et al.*, 2020; CHOLLAT *et al.*, 2019; KAUSHAL; PLACENCIA; MAFFEI; CHUMPITAZI, 2020; TAUZIN *et al.*, 2020; TRUONG *et al.*, 2020; WALTER-NICOLET *et al.*, 2021).

6.1 FARMACOLOGIA DOS PRÉ-ANESTÉSICOS PARA A INTUBAÇÃO TRAQUEAL UTILIZADOS NO PROTOCOLO ASSISTENCIAL

Atropina previne o reflexo de bradicardia durante a IT eletiva. Competitivamente inibe a acetilcolina nos receptores muscarínicos, diminui os efeitos do SNC parassimpático e aumenta os efeitos do SNC simpático. Aumenta a frequência cardíaca com pico de ação em 2-4 minutos após administração endovenosa. Os efeitos colaterais são: taquicardia, hipertermia, irritabilidade, distensão abdominal, retenção urinária, refluxo gastroesofágico (ANMF, 2021).

Em prematuros está associado a bradicardia hipóxica e pode causar taquicardia após IT em alguns RNs (DURRMEYER *et al.*, 2014; NRUSIMHA; RAWAT; LAKSHMINRUSIMHA; CHANDRASEKHARAN, 2018). A dose é 0,01 a 0,02mg/kg endovenosa em 1 minuto, antes dos sedativos e analgésicos (THOMSON REUTERS CLINICAL EDITORIAL STAFF, 2023).

Midazolam é um benzodiazepínico, sedativo-hipnótico, ativa os receptores ácido gama-aminobutírico (GABA), mas não tem efeito analgésico. Apresenta rápido início de ação e efeito de curta duração, administrado frequentemente em neonatologia, porém seu uso é controverso. Em RNs saudáveis, a meia-vida ($t_{1/2}$) é 3,3 vezes mais longa e a depuração 3,7 vezes menores, do que em adultos. O volume de distribuição (Vd) é de 1,1 L/kg tanto em RNs como em adultos. O midazolam é hidroxilado por CYP3A4 e CYP3A5; as atividades destas enzimas aumentam no fígado nas primeiras semanas de vida e, portanto, a taxa metabólica do midazolam é mais baixa nos RNs comparada aos adultos (PACIFICI, 2014).

Uma revisão sistemática de 2017, intitulada "Infusão de midazolam intravenosa para sedação de bebês na unidade de terapia intensiva neonatal" relatou dados controversos sobre os efeitos neurológicos do midazolam, levantando questões sobre a segurança deste fármaco (NG; TADDIO; OHLSSON, 2017). Essa revisão baseada em ensaios clínicos randomizados de infusão intravenosa de midazolam em lactentes com 28 dias ou menos concluiu que, os dados são insuficientes para promover o uso do midazolam em neonatos, conseqüentemente mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia e segurança desse fármaco (NG; TADDIO; OHLSSON, 2017). Estudos tem sugerido que o midazolam aumenta o efeito neurotóxico no cérebro do RNPT induzindo apoptose (CABRERA.,*et al*, 2016), por outro lado estudos relataram que o midazolam reduz a neuroapoptose induzida pelo estresse oxidativo e a degeneração neuronal (LIU *et al.*, 2016). Okan, Büyükkayhan e Karatekin (2020) mostrou que o midazolam em doses intermitentes (0,05mg/kg) e a curto prazo em RNPT com IG 27 a 32 semanas associado a cafeína reduz o estresse, aumenta o efeito antioxidante e diminui apoptose.

Um estudo mais recente, feito através de um modelo farmacocinético em RNPT mostrou que a exposição ao midazolam não é uniforme, resultando em diferenças consideráveis nas concentrações do estado de equilíbrio e no tempo para atingir esse estado. Isso forneceu uma nova orientação sobre a dose do midazolam, 0,03mg/kg/h em prematuros menores que 32 semanas, e 0,06mg/kg/h em prematuros maiores que 32 semanas (VOLLER *et al.*, 2019).

Sabe-se que o midazolam pode ser administrado endovenoso na dose 0,05 a 0,15mg/kg e intranasal 0,2 a 0,3mg/kg. Efeitos colaterais incluem depressão respiratória e hipotensão

quando associados a opioides ou administração rápida em *bolus* (THOMSON REUTERS CLINICAL EDITORIAL STAFF, 2023).

Fentanil é um opioide analgésico potente e lipossolúvel, frequentemente usado *off-label* em neonatos. Apesar do uso frequente na clínica, há dados limitados de sua farmacocinética e farmacodinâmica e a dose é baseada no peso corporal. Exerce seu efeito farmacológico através da ligação com receptores μ -opioides. A biotransformação ocorre no fígado e intestinos via enzima citocromo P450 (CYP)3A4 em metabólitos inativos. Em RN esta enzima apresenta atividade muito menor, porém ela aumenta rapidamente nas primeiras semanas de vida a valores comparáveis aos adultos. Voller *et al.* (2019) através de um modelo farmacocinético populacional em prematuros de IG 24-32 semanas, descreve a influência da IG e da IPN na depuração desse opioide. Sendo menor nos primeiros dias após o nascimento com aumento progressivo até estabilização entre 10 e 15 dias de vida, podendo estar associado ao aumento do fluxo de sangue no fígado e aumento da atividade da enzima CYP3A4. Quando administrado em *bolus* nos primeiros dias de vida e IG menores, associado ao *clearance* mais lento, 40-50% da dose inicial ainda estará presente após 24 horas, resultando em efeito mais prolongado e aumento de efeitos colaterais, devendo ser considerado uso de doses menores (VOLLER *et al.*, 2019). Além do *clearance* diminuído, os RNs apresentam também a diminuição de ligação às proteínas plasmáticas interferindo na distribuição e atividade farmacológica (ZIESENITZ *et al.*, 2017).

Os efeitos colaterais estão relacionados à dose e concentração no local de ação e são mediados pelo agonismo com o receptor μ -opioide. O principal efeito colateral é a depressão respiratória, mas também pode haver sedação, náusea, vômito, constipação, prurido, bradicardia e dependência. A farmacocinética do fentanil parece não ser alterada por doença renal ou hepática crônica (ZIESENITZ *et al.*, 2017).

Uma das principais preocupações com os opioides é o risco de rigidez torácica, mas este risco pode ser reduzido com administração lenta ou tratado com naloxona ou relaxantes musculares. Vale lembrar que o naloxone, como um antagonista competitivo de receptores opioides, pode reverter os efeitos analgésicos desses fármacos (KUMAR; DENSON; MANCUSO, 2010; MARI, J. *et al.*, 2019).

Fentanil pode ser administrado via endovenosa na dose 0,5 a 3mcg/kg e intranasal 0,5 a 2mcg/kg (KAUSHAL; PLACENCIA; MAFFEI; CHUMPITAZI, 2020; THOMSON REUTERS CLINICAL EDITORIAL STAFF, 2023).

Bloqueadores Neuromusculares (BNM) apesar da falta de diretrizes e informações limitadas, são administrados em neonatos criticamente doentes. São utilizados durante a IT para relaxar a musculatura, reduzir a quantidade de agentes anestésicos e facilitar a ventilação diminuindo a assincronia (ALSHAFYIE, 2018). Dentre eles pode-se citar o rocurônio, um BNM não despolarizante, com componente aminoesteroidal associado à taquicardia e hipertensão. Como o rocurônio é um análogo do vecurônio, com um início de ação mais rápido, resulta em potência diminuída e necessidade de aumento da dose. Porém, RNs são mais sensíveis aos BNMs, apresentando tempos de ação longos e requerem pequenas doses (ALSHAFYIE, 2018).

O uso de BNM provoca fraqueza muscular, hipotensão e hipoxemia, todavia quando usados em procedimentos como a IT mostraram melhorar as condições durante o procedimento, minimizando as alterações fisiológicas (ALSHAFYIE, 2018). Efeitos colaterais podem ser revertidos com atropina e neostigmina (inibidor da acetilcolinesterase) e sugammadex (GRIGG, 2020).

Em um estudo de Durrmeyer (2014), após a administração EV do BNM, eventualmente RNPT precisam de parâmetros mais altos, devido a diminuição do recrutamento pulmonar durante a IT relacionada à diminuição da complacência pulmonar. Baseado nisso, evidencia-se a importância da avaliação do uso rotineiro de relaxantes musculares em prematuros como parte da indução anestésica (NRUSIMHA; RAWAT; LAKSHMINRUSIMHA; CHANDRASEKHARAN, 2018).

Rocurônio é uma alternativa aceitável para a indução anestésica após acurada avaliação das vias aéreas para afastar uma IT difícil. Considerando a possível toxicidade desse fármaco e efeitos colaterais, são necessárias mais pesquisas sobre seus efeitos na fisiologia neonatal. A dose do rocurônio varia de 0,6 a 1 mg/kg/dose via endovenosa (ALSHAFYIE, 2018; THOMSON REUTERS CLINICAL EDITORIAL STAFF, 2023).

O Quadro 4 abaixo descreve os dados farmacocinéticos e clínicos de fármacos pré-anestésicos mais administrados na intubação traqueal.

Quadro 4 - Dados farmacocinéticos e clínicos de fármacos pré-anestésicos para intubação traqueal

Agente	Classe	Farmacocinética	Vantagens	Desvantagem
Atropina	Vagolítico	Início de ação: 1 min Duração 2 h	Previne a bradicardia vagal. Aumenta a FC durante a IT. Reduz a resposta vagal parassimpática	Uso controverso em RNs
Fentanil	Analgésico Opioide	Início de ação: 1 min T1/2: 9,5 h	Opioide sintético potente com rápido início de ação.	Produz rigidez torácica quando administrado em menos de 3 min. T1/2 longa.
Remifentanil	Analgésico Opioide	Início de ação: 1 min T1/2: 5,4 min	Opioide sintético de rápido início de ação e T1/2 curta. Produz boas condições de intubação, extubação possível em 20 min	Produz rigidez torácica quando administrado em menos de 3 min.
Propofol	Sedativo Hipnótico	Início de ação: 1 min T1/2: 13 min	Analgésico e sedativo de rápido início de ação e T1/2 de 13 min. Melhora saturação de O ₂ e minimiza o tempo de procedimento comparado com opioides.	Produz hipotensão principalmente em RNPTs
Midazolam	Sedativo Hipnótico	Início de ação: 1-2 min T1/2: 6,3 h	Rápido início de ação e T1/2 curta	Hipnótico sem efeitos analgésicos. Causa bradicardia, depressão respiratória e hipotensão prolongada
Morfina	Analgésico Opioide	Início de ação: 5-15 min T1/2: 10 h	Pouco usado na IT devido ao início de ação longo e T1/2 longa associado a depressão respiratória.	Início de ação tardio limita a eficácia para esta proposta. Pode não oferecer condições ideais de IT, dado seu início de ação e efeito máximo. Pode levar a HAS, queda de saturação e depressão respiratória 6 horas depois.
Cisatracúrio	Relaxante muscular	Início de ação: 2-3 min T1/2: 35-45 min		Poucos dados neonatais
Rocurônio	Relaxante muscular	Início de ação: 1-3 min T1/2: 40-60 min	Associado a atropina e opioide melhora as taxas de sucesso na 1ª tentativa de IT	
Vecurônio	Relaxante muscular	Início de ação: 2-3min T1/2: 50-70 min	Associado ao opioide produz boas condições de IT	

T1/2: meia-vida.

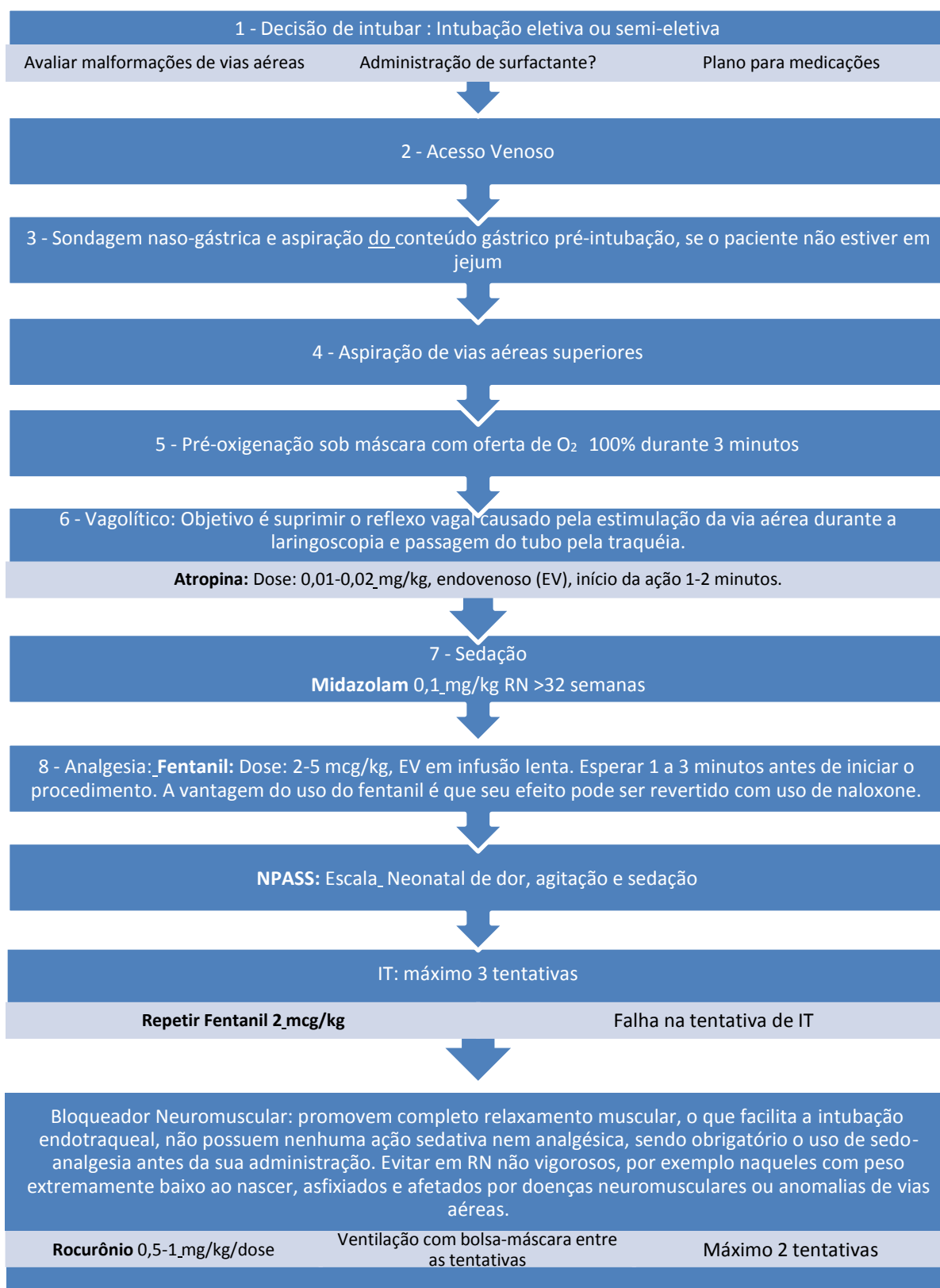
Fonte: Adaptado de McPherson, Ortinau e Vesoulis (2022).

6.2 PROPOSTA DE PROTOCOLO

Após análise crítica e leitura minuciosa dos artigos selecionados procedeu-se a construção do protocolo. Levando em consideração os fármacos mais estudados e suas características (eficácia e segurança), descritas nesta revisão integrativa, foi proposto que um opioide de ação rápida (fentanil) e agentes farmacológicos adjuvantes que deverão ser escolhidos conforme as características e necessidades do paciente (RNT ou RNPT), um vagolítico e um BNM quando tiver indicação clínica.

O protocolo de sedação e analgesia durante a IT eletiva e semi-eletiva está apresentado no Quadro 5 abaixo.

Quadro 5 - Protocolo sugerido de sedação e analgesia durante IT eletiva e semi-eletiva em RNs



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

7 DISCUSSÃO

A partir de artigos rigorosamente selecionados, foi possível observar a dificuldade na implementação de práticas baseadas em evidências científicas relacionadas ao gerenciamento da dor em RNPT e RNT, com o propósito de promover analgesia e diminuir os efeitos fisiológicos (hipoxia, bradicardia secundária a estímulo vagal, e hipertensão sistêmica, pulmonar e intracraniana) durante as IT eletivas e semi-eletivas realizadas na UTIN. A utilização e implementação de protocolos e escalas para avaliação e tratamento da dor durante a IT continua limitada, apesar de ter aumentado significativamente nos últimos anos (FLEISHMAN *et al.*, 2017; MARI *et al.*, 2019; AGAKIDOU *et al.*, 2021).

O aumento no tratamento da dor durante procedimentos dolorosos foi secundário ao conhecimento atual sobre a natureza deletéria da dor em RNs, impondo o uso da sedo-analgesia antes de IT, exceto em casos de emergência imediata e risco de vida (DURRMEYER *et al.*, 2018).

Com a finalidade de conseguir intervenções efetivas para modificar a prática atual, é preciso identificar as dificuldades no gerenciamento da dor. Entre as dificuldades possíveis está a falta de um protocolo, escolha da medicação conforme a experiência pessoal, variabilidade individual dos pacientes com diferentes IG, dias de vida, peso, imaturidade de órgãos e sistemas, doenças próprias do RNT e RNPT, diferentes medicações utilizadas em cada serviço, falta de estudos farmacocinéticos, ausência de escalas validadas para checar a eficácia e duração da anestesia, assim como o uso de medicações *off-label* (ex. propofol) (MARI *et al.*, 2019; KORT *et al.*, 2020). Outra questão é a dificuldade de extrapolar estudos realizados em animais ou em pacientes pediátricos para os RNT e RNPT, podendo trazer graves consequências, quando baseados apenas no peso, sem considerar a variabilidade interindividual: imaturidade anatômica, funcional e idade pós-natal.

Esta revisão compila dados de vários estudos que demonstram uma variedade de fármacos e associações empregados para induzir analgesia e sedação em RNs, comprovando que não existe uma diretriz única (KRICK *et al.*, 2018; OZAWA *et al.*, 2019; WALTER-NICOLET *et al.*, 2021). Isto ocorre devido à escassez de ensaios clínicos randomizados publicados sobre o assunto e além disso, os dados sobre eficácia e segurança dos fármacos estudados são frequentemente inconclusivos (KORT *et al.*, 2020). Um dos estudos, realizado por Fleishman *et al.* (2017) mostra que houve um aumento da adesão dos profissionais de saúde

após a introdução de um protocolo baseado nas evidências atuais, tentando facilitar a IT, diminuir efeitos fisiológicos e manter sinais vitais estáveis durante o procedimento.

Dentre os estudos analisados, a amostra geralmente é insuficiente (Fleishman *et al.*, 2017; Chollat *et al.*, 2019) e há diversidade de IG e peso dos RNs (Durrmeyer *et al.*, 2018; Ozawa *et al.*, 2019), dificultando a generalização dos achados. Não existe um padrão, fatores como peso, IG e a indicação da IT devem ser analisados para definir a anestesia mais apropriada. A maioria dos fármacos relatados foram prescritos tanto para RNT quanto RNPT. O aumento da incidência de efeitos colaterais em RNPT de muito baixo peso provavelmente é secundário a sua fragilidade e instabilidade clínica quando comparado à RN com peso e IG maiores (KRICK *et al.*, 2018). Dentre as medicações mais estudadas estão: atropina, morfina, sulfentanil, fentanil, propofol e atracúrio (FLEISHMAN *et al.*, 2017; KRICK *et al.*, 2018; DURRMEYER *et al.*, 2018; TRUONG *et al.*, 2019; KORT *et al.*, 2020; OZAWA *et al.*, 2019; KAUSHAL; PLACENCIA; MAFFEI; CHUMPITAZI, 2020; WALTER-NICOLET *et al.*, 2021; TAUZIN *et al.*, 2021).

É interessante notar que os regimes medicamentosos mudaram ao longo do tempo e em 2005 com o EPIPAIN 1 foram utilizados midazolam, fentanil, sulfentanil e morfina, enquanto em 2011 com o EPIPAIN 2 foram utilizados propofol, fentanil, sulfentanil e cetamina (WALTER-NICOLET *et al.*, 2021). A administração de opioides durante a IT aumentou significativamente, e foi observada a substituição da morfina pelo fentanil (AGAKIDOU *et al.*, 2021). Esta substituição foi devido aos efeitos analgésicos controversos da morfina em prematuros, com início de ação e meia-vida (T_{1/2}) longos e depressão respiratória (MCPHERSON; GRUNAU, 2022). Além disso, foi observada uma tendência a redução do uso de sedativos como o midazolam a partir de 2019 (AGAKIDOU *et al.*, 2021).

Badiee *et al.* (2021), em um estudo randomizado controlado duplo cego, compararam o midazolam-atropina com placebo e concluíram que 92% dos pacientes que receberam o midazolam tiveram sucesso na primeira tentativa de IT e a duração média foi de 19 segundos, podendo estar relacionada também a experiência do neonatologista que realiza o procedimento. Embora, este fármaco hipnótico não tenha efeitos analgésicos, no estudo de Badiee *et al.* (2021) o midazolam reduziu a pontuação do PIPP, e a explicação está relacionada à diminuição do stress e a resistência à IT e, portanto, diminuição da dor. Comparativamente, o estudo anterior de Caldwell e Watterberg (2015) mostrou que a associação midazolam-fentanil foi mais eficiente que midazolam administrado isoladamente, visto que não fornece a sedação e analgesia adequadas. Portanto, não deve ser utilizado como monoterapia por não ter efeito

analgésico necessário, apenas sedativo (CALDWELL; WATTERBERG, 2015; MACIEL *et al.*, 2019). Devido a seu efeito hipotensor e T1/2 de 6 horas, o midazolam não parece ser apropriado em caso de pacientes com comprometimento hemodinâmico (DURRMEYER *et al.*, 2022). Segundo a Academia Americana de Pediatria, o midazolam não deve ser usado em RNPT, mas pode ser considerado para uso em RNT como parte da sequência de indução anestésica para IT eletiva na UTIN (KUMAR; DENSON; MANCUSO, 2010).

O analgésico ideal para a IT em RNs deve ter rápido início de ação, curta duração e mínimo impacto na mecânica respiratória, sendo os opioides a principal classe medicamentosa para o tratamento da dor durante estes procedimentos (MCPHERSON; GRUNAU, 2022). Os estudos analisados mostraram o fentanil como o analgésico mais estudado na indução anestésica para IT devido às suas características farmacológicas, como rápido início de ação, T/2 curta, além de atenuar os efeitos fisiológicos nocivos da IT (FLEISHMAN *et al.*, 2017; KAUSHAL; PLACENCIA; MAFFEI; CHUMPITAZI, 2020; MCPHERSON; GRUNAU, 2022; KUMAR; DENSON; MANCUSO, 2010). Kaushal, Placencia, Maffei e Chumpitazi (2020) realizaram um estudo para avaliar a administração intranasal (IN) de fentanil para IT secundária a extubação acidental e inserção de cateter venoso central. Os pacientes que receberam fentanil IN não apresentaram rigidez torácica ou depressão respiratória. Os autores consideraram essa via vantajosa quando o paciente não possui acesso venoso para promover analgesia segura e eficiente. Cabe ressaltar que a via IN favorece a rápida absorção na mucosa nasal para o SNC e corrente sanguínea com rápido início de ação parecido com EV, além de não passar pelo metabolismo de primeira passagem no fígado, aumentando a biodisponibilidade do fármaco.

O contínuo interesse na procura de um agente ideal e único para a IT eletiva levou a estudos sobre o propofol. Um estudo prospectivo multicêntrico recente, realizado para definir a dose ideal do propofol em RNPT que facilitasse a IT sem causar efeitos adversos, foi inconclusivo (KORT *et al.*, 2020). O efeito sedativo do propofol e o impacto negativo na pressão arterial são imprevisíveis devido a variabilidade interindividual dos RNs. As doses de 1 a 1,5 mg/kg não foram efetivas para promover a sedação, porém com o aumento para 2 mg/kg, houve um efeito sedativo ideal, mas com hipotensão arterial secundária ao uso do propofol (59% dos pacientes). Consequentemente a dose eficaz e segura do propofol em RNPT não pôde ser demonstrada. Resultados obtidos nesse estudo lançam dúvidas significativas sobre o papel do propofol como um agente anestésico viável antes da IT em RNs. Por outro lado, os efeitos negativos do propofol devem ser comparados com os efeitos adversos de outros fármacos (KORT *et al.*, 2020).

Os BNM relatados nos estudos compilados nesta revisão foram cisatracúrio, atracúrio, rocurônio e vecurônio. A administração de BNM propicia a IT bem-sucedida, facilita o procedimento, parece diminuir sua duração, com menos quedas de saturação, bradicardia e diminui o risco de aumentar a pressão intracraniana (KUMAR; DENSON; MANCUSO, 2010; KRICK *et al.*, 2018; OZAWA *et al.*, 2019). O BNM ideal para IT teria rápido início de ação, T_{1/2} curta e efeito deletério mínimo ou inexistente sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial. Porém, nenhum dos agentes atualmente disponíveis atende a todos esses critérios para o RN (KUMAR; DENSON; MANCUSO, 2010). Para Durrmeyer *et al.* (2022) o efeito paralisante muscular dos BNMs dificulta a avaliação da dor através de escalas próprias e requer oxigenação eficiente através de bolsa-máscara devido a supressão de qualquer movimento respiratório, além de um médico experiente.

A atropina é um antagonista muscarínico que previne a bradicardia secundária à resposta vagal durante a laringoscopia. Este vagolítico, foi descrito na maioria dos estudos avaliados, no entanto, sempre associado a um analgésico, sedativo e com ou sem BNM (FLEISHMAN *et al.*, 2017; KRICK *et al.*, 2018; DURRMEYER *et al.*, 2018; TRUONG *et al.*, 2019; BADIEE *et al.*, 2021; TAUZIN *et al.*, 2021). Nenhum destes estudos avaliou o efeito da atropina como monoterapia. A recomendação de usar ou não atropina na IT para estabilização circulatória em RN é controversa. Mais estudos são necessários para indicar a atropina como uso rotineiro antes da laringoscopia em RN. Um estudo recente de Durrmeyer e colaboradores (2023) orienta a administração da atropina preventivamente quando um BNM é usado ou se houver bradicardia durante a IT eletiva ou semi-eletiva.

A sedação e analgesia antes da IT eletiva ou semi-eletiva é fortemente recomendada (KUMAR; DENSON; MANCUSO, 2010). A questão é: qual fármaco usar? Não existem dados suficientes para indicar se um fármaco é melhor ou mais seguro que outro. Porém, os efeitos colaterais das medicações devem ser avaliados quando comparados aos efeitos deletérios da dor não tratada no SNC em desenvolvimento. Talvez futuramente uma abordagem individualizada da medicina irá sugerir diferentes regimes anestésicos para diferentes RNs (MCPHERSON; GRUNAU, 2022).

A Academia Americana de Pediatria recomenda a administração de um vagolítico, analgésico e/ou hipnótico, associado ou não a um relaxante muscular durante as ITs eletivas e semi-eletivas (KUMAR; DENSON; MANCUSO, 2010; DURRMEYER *et al.*, 2023). Seguindo estas recomendações, e sabendo que o fentanil é um opioide de ação rápida e o analgésico mais estudado, este foi o fármaco de primeira escolha para a analgesia durante a IT para o protocolo

assistencial sugerido. A associação da atropina com um BNM dependerá das características do RN. Dessa forma, o uso rotineiro do BNM deve ser evitado em RNPT, devido a diminuição da complacência pulmonar e necessidade de parâmetros ventilatórios altos após sua administração.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da pesquisa realizada nas bases de dados, esta revisão evidenciou um pequeno número de estudos randomizados controlados cegos para o tratamento da dor durante IT eletivas e semi-eletivas em RNs, comprovando a deficiência de publicações científicas relevantes nesta área. Estudos clínicos randomizados controlados com alta qualidade de evidência são poucos enquanto a maioria dos estudos foram observacionais com baixa qualidade de evidência, podendo gerar vieses e dificuldade de generalizar os achados encontrados. **Dentre os estudos revisados existem os seguintes consensos:**

- ✓ A IT é um procedimento frequente e necessário nas UTIN e promove várias alterações fisiológicas como: hipoxemia, bradicardia, hipertensão intracraniana, alterações sistêmicas e pulmonares que associadas a tentativas repetidas de IT aumentam a morbidade;

- ✓ Com os avanços no estudo da dor nos RNs nos últimos anos, houve o reconhecimento dos impactos do não tratamento da dor no neurodesenvolvimento desses pacientes. Portanto, o uso de analgésicos durante procedimentos dolorosos como a IT aumentou;

- ✓ Há necessidade de fármacos analgésicos com rápido início de ação, curta duração, mínimo impacto na respiração e poucos efeitos adversos. O uso de opioides no tratamento de procedimentos dolorosos como a IT tem sido um padrão em vários estudos. Fármacos opioides de ação rápida, como o fentanil, um vagolítico, como a atropina, e um BNM, como o rocurônio ou vecurônio, devem ser adaptados ao paciente e à situação clínica;

- ✓ Ainda existe variabilidade significativa nas medicações utilizadas mundialmente, sem a identificação de um regime anestésico eficaz levando a utilização de vários fármacos sem evidências de sua eficácia e segurança, sendo, na maioria das vezes, escolhidos com base na experiência clínica dos neonatologistas, integrada ao conhecimento farmacológico.

O presente estudo viabilizou a elaboração de um protocolo de sedação e analgesia durante a IT para RNs. Tal protocolo tem como finalidade manter profissionais de saúde informados sobre a importância do diagnóstico e tratamento da dor, garantir o conforto do paciente e o uso racional de medicamentos em ambiente hospitalar. Além disso, poderá ser incorporado à rotina de cuidados dos pacientes.

Este trabalho descreve recomendações de vários especialistas para o tratamento da dor em RNs submetidos à IT. Apesar de inúmeros estudos publicados com novos fármacos e associações, ainda não existe um consenso sobre a melhor indução anestésica para IT em RNT

e RNPT. Isso ocorre devido às questões éticas, número de pacientes e suas características (IG diferentes), variações na dose da medicação e uso concomitante com outros fármacos e diferentes tipos de patologias.

É imperativo dar prioridade às pesquisas mais aprofundadas sobre o tema, além de discussões éticas sobre as consequências a curto e longo prazo do cuidado neonatal, com o objetivo de aumentar a sobrevivência, diminuir o sofrimento e melhorar a qualidade de vida.

A sedação em RNs, historicamente, é um paradigma a ser quebrado. Felizmente, vivemos em uma época de transição na qual é mais evidente a necessidade de sedo-analgesia por questões humanitárias e para garantir a segurança e eficácia de procedimentos dolorosos como a IT.

REFERÊNCIAS

- AGAKIDOU, E. *et al.* Changes in physicians' perceptions and practices on neonatal pain management over the past 20 years. A survey conducted at two time-points. **Frontiers In Pediatrics**: eCollection 2021, Thessaloniki, Greece, v. 9, p. 1-10, 4 jun. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.667806>. Acesso em: 12 jul. 2022.
- ANAND, K. J. S.; HICKEY, P. R. Pain and its effects in the human neonate and fetus. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 21, p. 1321-1329, 19 nov. 1987. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198711193172105>. Acesso em: 12 jul. 2022.
- ANCORA, G. *et al.* Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. **Acta Paediatrica**, v. 108, n. 2, p. 208-217, 6 dez. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/apa.14606>. Acesso em: 12 jul. 2022.
- ALSHAFYIE, M. A. Rocuronium use in neonate: a review study. **International Journal of Medical Research Professionals**, Saudi Arabia, p. 6-8, 31 jul. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21276/ijmrp.2018.4.4.002>. Acesso em: 11 abr. 2023.
- AUSTRALASIAN NEONATAL MEDICINES FORMULARY (ANMF). Atropine: newborn use only. 2021. Disponível em: https://www.anmfonline.org/wp-content/uploads/2021/11/Atropine_ANMFv2.0_20210826.pdf. Acesso em: 11 abr. 2023.
- AVINO, D.; ZHANG, W.; VILLÉ, A.; JOHANSSON, A. B. Remifentanil versus morphine-midazolam premedication on the quality of endotracheal intubation in neonates: a noninferiority randomized trial. **The Journal of Pediatrics**, v. 164, n. 5, p. 1032-1037, maio 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.030>. Acesso em: 05 maio 2022.
- BADIEE, Z. *et al.* Premedication with intravenous midazolam for neonatal endotracheal intubation. A double blind randomized controlled trial. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 26, n. 1, p. 57, 2021. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4103/jrms.jrms_546_19. Acesso em: 05 maio 2022.
- BALDA, R.; GUINSBURG, R. Evaluation and treatment of pain in the neonatal period. **Residência Pediátrica**, v. 9, n. 1, p. 43-52, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25060/residpediatr-2019.v9n1-13>. Acesso em: 05 maio 2022.
- BAROIS, J; TOURNEUX, P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study. **Acta Paediatrica**, v. 102, n. 12, p. 534-538, 7 nov. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12413>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- BARTOCCI, M.; BERGQVIST, L.; LAGERCRANTZ, H.; ANAND, K. J. S. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. **Pain**, v. 122, n. 1, p. 109-117, maio 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.015>. Acesso em: 6 jun. 2022.

BELLIENI, C. V. New insights into fetal pain. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 101001, ago. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2019.04.001>. Acesso em: 08 ago. 2022.

BELLIENI, C. V.; BUONOCORE, G. Is fetal pain real evidence? **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 25, n. 8, p. 1203-1208, 6 abr. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2011.632040>. Acesso em: 10 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Mês da prematuridade**: Ministério da Saúde defende separação zero entre pais e recém-nascidos. Brasília: MS, 2021. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/noticia/14737#:~:text=Globalmente%2C%20cerca%20de%2015%20milh%C3%B5es,prematturos%20a%20cada%2010%20minutos>. Acesso em: 10 mar. 2023.

BRUMMELTE, S. *et al.* Procedural pain and brain development in premature newborns. **Annals of Neurology**, Canadá, v. 71, n. 3, p. 385-396, 28 fev. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22267>. Acesso em: 08 ago. 2022.

BUONOCORE, G. *et al.* (ed.). **Neonatal pain**: suffering, pain, and risk of brain damage in the fetus and newborn. 2. ed. Siena, Itália: Springer International Publishing Ag, 2017. p. 89.

CABRERA, O. *et al.* Caffeine combined with sedative/anesthetic drugs triggers widespread neuroapoptosis in a mouse model of prematurity. **The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 30, n. 22, p. 2734-2741, 7 dez. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1261400>.

CALDWELL, C. D.; WATTERBERG, K. L. Effect of premedication regimen on infant pain and stress response to endotracheal intubation. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 6, p. 415-418, 8 jan. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.227>. Acesso em: 08 ago. 2022.

CARBAJAL, R.; EBLE, B.; ANAND, K. J. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? **Seminars in Perinatology**, v. 31, n. 5, p. 309-317, out. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2007.07.006>. Acesso em: 10 jun. 2022.

CARBAJAL, R.; GALL, O.; ANNEQUIN, D. Pain management in neonates. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 4, n. 3, p. 491-505, maio 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.4.3.491>. Acesso em: 10 abr. 2022.

CHAUDHARY, R. *et al.* Use of premedication for intubation in tertiary neonatal units in the United Kingdom. **Pediatric Anesthesia**, v. 19, n. 7, p. 653-658, jul. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02829.x>. Acesso em: 05 jun. 2022.

CHOLLAT, C. *et al.* Efficacy and safety aspects of remifentanil sedation for intubation in neonates: a retrospective study. **Frontiers In Pediatrics**: Sec. Neonatology, Paris, França, v. 7, p. 1-8, 7 nov. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00450>. Acesso em: 05 maio 2022.

CRAIG, K. D. *et al.* Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. **Pain**, v. 52, n. 3, p. 287-299, mar. 1993. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90162-i](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(93)90162-i). Acesso em: 05 jun. 2022.

DURRMEYER, X. *et al.* Assessment of atropine-sufentanil-atracurium anaesthesia for endotracheal intubation: an observational study in very premature infants. **BMC Pediatr.**, n. 120, 2014. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-14-120>. Acesso em: 15 abr. 2023.

DURRMEYER, X. *et al.* Effect of Atropine with Propofol vs Atropine with Atracurium and Sufentanil on Oxygen Desaturation in Neonates Requiring Nonemergency Intubation. **Jama**, v. 319, n. 17, p. 1790, 1 maio 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.3708>. Acesso em: 15 jul. 2022.

DURRMEYER, X. *et al.* Premedication for Neonatal Endotracheal Intubation. **Pediatric Critical Care Medicine**, Paris, França, v. 14, n. 4, p. 169-175, maio 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/pcc.0b013e3182720616>. Acesso em: 05 jun. 2022.

DURRMEYER, X. *et al.* Premedication before laryngoscopy in neonates: evidence-based statement from the french society of neonatology (sfn). **Frontiers In Pediatrics**, França, v. 10, p. 1-19, 4 jan. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.1075184>. Acesso em: 05 jul. 2022.

ERIKSSON, M.; CAMPBELL-YEO, M. Assessment of pain in newborn infants. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 101003, ago. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2019.04.003>. Acesso em: 05 jun. 2022

FEIN, A. **Nociceptores**: as células que sentem dor. Farmington: University of Connecticut Health Center, 2011. Cap. 1, p. 1. Disponível em: <http://www.dol.inf.br/Html/LivroNociceptores/Nociceptores.pdf>. Acesso em: 03 mar. 2022.

FITZGERALD, M. The development of nociceptive circuits. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 7, p. 507-520, jul. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1701>. Acesso em 22 abr. 2023.

FITZGERALD, M.; KOLTZENBURG, M. The functional development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord. **Developmental Brain Research**, v. 24, n. 1-2, p. 261-270, jan. 1986. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0165-3806\(86\)90194-x](http://dx.doi.org/10.1016/0165-3806(86)90194-x). Acesso em: 07 jun. 2022.

FLEISHMAN, R. *et al.* Transition to Routine Premedication for Nonemergent Intubations in a Level IV Neonatal Intensive Care Unit. **American Journal of Perinatology**, v. 35, n. 04, p. 336-344, 11 out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607282>. Acesso em: 07 jun. 2022.

FOGLIA, E. E. *et al.* Neonatal Intubation Practice and Outcomes: an international registry study. **Pediatrics**: NEAR4NEOS, Filadelfia, Eua, v. 143, n. 1, p. 1-10, 1 jan. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1545/peds.2018-0902>. Acesso em: 08 jun. 2022.

GRIGG, E. Sugammadex and neuromuscular reversal: special focus on neonatal and infant populations. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 33, n. 3, p. 374-380, jun. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/aco.0000000000000847>. Acesso em: 30 abr. 2023.

GUINSBURG, R. Dor no recém-nascido. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; PROCIANOY R. S.; LEONE, C. R. (org.). **Programa de atualização em neonatologia: ciclo 3, volume 3**. Porto Alegre: Artmed Panamericana, 2006. Cap. 1. p. 15-17. Acesso em: 07 jun. 2022.

HALL, R. W.; ANAND, K. J. Short- and Long-term Impact of Neonatal Pain and Stress. **Neoreviews**, v. 6, n. 2, p. 69-75, 1 fev. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/neo.6-2-e69>. Acesso em: 15 maio 2022.

HUMMELL, P.; PUCHALSKI, M.; CREECH, S. D.; WEISS, M. G. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. **J Perinatol.**, v. 28, n. 1, p. 55-60, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165830/>. Acesso em: 08 jun. 2022.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. IASP Pain Terminology. Washington: IASP, 2004. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>. Acesso em: 08 abr. 2022.

KAUSAL, S.; PLACENCIA, J. L.; MAFFEI, S. R.; CHUMPITAZI, C. E. Intranasal fentanyl use in neonates. **Hosp Pharm.**, v. 55, n. 2, p. 126–129, 2020. Disponível em: 10.1177/0018578719828335. Acesso em: 18 abr. 2022.

KONSTANTINIDOU, A. D.; SILOS-SANTIAGO, I.; FLARIS, N.; SNIDER, W. D. Development of the primary afferent projection in human spinal cord. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 354, n. 1, p. 1-12, 27 mar. 1995. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cne.903540102>. Acesso em: 18 abr. 2022.

KORT, E. H. M. *et al.* Insufficient sedation and severe side effects after fast administration of remifentanyl during INSURE in preterm newborns. **Neonatology**, n. 111, n.2, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27788524/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

KORT, E. H. M. *et al.* Propofol in neonates causes a dose- dependent profound and protracted decrease in blood pressure. **Acta Paediatrica**, v. 109, n. 12, p. 2539-2546, 20 abr. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/apa.15282>. Acesso em: 15 abr. 2022.

KORT, E. H. M.; HALBMEIJER, N. M.; REISS, I. K. M.; SIMONS, S. H. P. Assessment of sedation level prior to neonatal intubation: a systematic review. **Pediatric Anesthesia**, v. 28, n. 1, p. 28-36, 20 nov. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/pan.13285>. Acesso em: 07 jun. 2022.

KRICK, J. *et al.* Premedication with paralysis improves intubation success and decreases adverse events in very low birth weight infants: a prospective cohort study. **Journal Of Perinatology**, v. 38, n. 6, p. 681-686, 21 fev. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-018-0082-2>. Acesso em: 08 jun. 2022.

KUMAR, P.; DENSON, S. E.; MANCUSO, T. J. Premedication for Nonemergency Endotracheal Intubation in the Neonate. **Pediatrics**, v. 125, n. 3, p. 608-615, 1 mar. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2863>. Acesso em: 15 abr. 2022.

LIU, J.-Y. *et al.* Midazolam anesthesia protects neuronal cells from oxidative stress-induced death via activation of the JNK-ERK pathway. **Molecular Medicine Reports**, v. 15, n. 1, p. 169-179, 12 dez. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2016.6031>. Acesso em: 04 maio 2023.

MACIEL, H. I. A. *et al.* Pharmacological and nonpharmacological measures of pain management and treatment among neonates. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, n. 1, p. 21-26, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190007>. Acesso em: 03 abr. 2022.

MARI, J. *et al.* International consensus is needed on premedication for non-emergencyneonatal intubation after survey found wide- ranging policies and practices in 70 countries. **Acta Paediatrica**, v. 109, n. 7, p. 1369-1375, 30 dez. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/apa.15119>. Acesso em: 03 maio 2022.

MATHEW, P. J.; MATHEW, J. L. Avaliação e manejo da dor em lactentes **Revista Médica de Pós-Graduação**, v. 79, p.438-443, 2003.

MCPHERSON, C.; ORTINAU, C.; VESOULIS, Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. **Journal of Perinatology**, v. 41, n. 3, p. 383-395, 29 nov. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-020-00878-7>. Acesso em: 04 maio 2023.

MCPHERSON, C.; GRUNAU, R. E. Pharmacologic Analgesia and Sedation in Neonates. **Clinics in Perinatology**, v. 49, n. 1, p. 243-265, mar. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2021.11.014>. Acesso em: 05 ago. 2022.

MEDEIROS, M. D.; MADEIRA, L. M. Prevenção e tratamento da dor do recém-nascido em terapia intensiva neonatal. **REME: Revista Mineira Enfermagem**, v. 2, n. 10, p. 118-124, jun. 2006. Disponível em: <https://www.reme.org.br/artigo/detalhes/395>. Acesso em: 05 abr. 2022.

MELO, G. M. *et al.* Pain assessment scales in newborns: integrative review. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 4, p. 395-402, dez. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-05822014000400017>. Acesso em: 08 maio 2022.

MERSKEY, H. On the development of pain. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 116-123, out. 1970. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1970.h1003006.x>. Acesso em: 05 abr. 2022.

MILLAR, C; BISSONNETTE, B. Awake intubation increases intracranial pressure without affecting cerebral blood flow velocity in infants. **Can J Anaesth**, v. 41, 281-287, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF03009904>. Acesso em: 07 mar. 2022.

NG, E.; TADDIO, A.; OHLSSON, A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 31, n. 1, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002052.pub3>. Acesso em: 06 abr. 2023.

NRUSIMHA, A.; RAWAT, M.; LAKSHMINRUSIMHA, S.; CHANDRASEKHARAN, P. Using Paralytic as Part of Premedication for Elective Intubation of Premature Neonates May Result in Transient Impairment of Ventilation. **American Journal of Perinatology**, [S.L.], v. 35, n. 11, p. 1127-1130, 6 mar. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1635092>. Acesso em: 06 abr. 2023.

OLIVEIRA, C. S. *et al.* Perfil de recém-nascidos pré-termo internados na unidade de terapia intensiva de hospital de alta complexidade. **Abcs Health Sciences**, v. 5, n. 10, p. 22296-22309, 30 out. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v40i1.700>. Acesso em: 08 maio 2022.

OKAN, M. A.; BÜYÜKKAYHAN, D.; KARATEKIN, G. The effect of midazolam on oxidative stress and apoptosis in Preterm Infants. **Fetal And Pediatric Pathology**, v. 40, n. 5, p. 423-429, 31 jan. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/15513815.2020.1721627>. Acesso em: 06 abr. 2022.

OLSSON, E. *et al.* The use and reporting of neonatal pain scales: a systematic review of randomized trials. **Pain**, v. 162, n. 2, p. 353-360, 17 ago. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002046>. Acesso em: 06 abr. 2022.

OZAWA, Y. *et al.* Premedication with neuromuscular blockade and sedation during neonatal intubation is associated with fewer adverse events. **Journal Of Perinatology**, v. 39, n. 6, p. 848-856, 2 abr. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-019-0367-0>. Acesso em: 06 abr. 2022.

PACIFICI, G. M. Clinical Pharmacology of Midazolam in Neonates and Children: effect of disease: a review. **International Journal of Pediatrics**, v. 2014, p. 1-20, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/309342>. Acesso em: 06 abr. 2023.

PERRY, M. *et al.* Neonatal Pain. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 30, n. 4, p. 549-561, dez. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnc.2018.07.013>. Acesso em: 06 maio 2022.

PUCHALSKI, M. *et al.* The reality of neonatal pain. Advances in neonatal care. **Official Journal of the National Association of Neonatal Nurses**, v. 2, n. 5, p 233-247, outubro 2002.

ROOFTHOOFT, D. *et al.* Eight Years Later, Are We Still Hurting Newborn Infants? **Neonatology**, v. 105, n. 3, p. 218-226, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000357207>. Acesso em: 07 jun. 2022.

SIMONS, S.; LEE, R. V. D.; REISS, I. K.; VAN WEISSENBRUCH, M. M. Clinical evaluation of propofol as sedative for endotracheal intubation in neonates. **Acta Paediatrica**, p. 487-492, ago. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12367>. Acesso em: 07 abr. 2022.

SLATER, R. *et al.* Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. **Neuroimage**, v. 52, n. 2, p.

583-589, 15 ago. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.253>. Acesso em: 15 jul. 2022.

SOLODIUK, J. C.; JENNINGS, R. W.; BAJIC, D. Evaluation of Postnatal Sedation in Full-Term Infants. **Brain Sciences**, v. 9, n. 5, p. 114, 17 maio 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci9050114>. Acesso em: 15 jul. 2022.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? how to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>. Acesso em: 08 maio 2022.

SMITS, A. *et al.* Propofol dose-finding to reach optimal effect for (semi-)elective intubation in neonates. **J Pediatr.**, n. 179, p. 54-60, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27597733/>. Acesso em: 07 abr. 2023.

STEINBAUER, P. *et al.* The consequences of neonatal pain, stress and opiate administration in animal models: an extensive meta-analysis concerning neuronal cell death, motor and behavioral outcomes. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 137, p. 104661, jun. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104661>. Acesso em: 07 jul. 2022.

TADDIO, A. Conditioning and Hyperalgesia in Newborns Exposed to Repeated Heel Lances. **Jama**, v. 288, n. 7, p. 857, 21 ago. 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.7.857>. Acesso em: 15 jul. 2022.

TAUZIN, M. *et al.* Neurodevelopmental Outcomes after Premedication with Atropine/Propofol vs Atropine/Atracurium/Sufentanil for Neonatal Intubation: 2-year follow-up of a randomized clinical trial. **The Journal of Pediatrics**, v. 231, p. 273-277, abr. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.001>. Acesso em: 06 jul. 2022.

THALL, P. F.; NGUYEN H. Q.; ZOHAR, S.; MATON, P. Optimizing sedative dose in preterm infants undergoing treatment for respiratory distress syndrome. **J Am Stat Assoc.**, v. 109, p. 931-943, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215739/>. Acesso em: 06 abr. 2023.

THOMSON REUTERS CLINICAL EDITORIAL STAFF. **NEOFAX 2023**. Thomson Reuters: Canadá, 2023. Aplicativo.

VANLOOY, J. W.; SCHUMACHER, R.; BHATT-MEHTA, V. Efficacy of a Premedication Algorithm for Nonemergent Intubation in a Neonatal Intensive Care Unit. **Annals Of Pharmacotherapy**, v. 42, n. 7-8, p. 947-955, 27 maio 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1k665>. Acesso em: 15 abr. 2022.

VENEZIANO, G.; TOBIAS, J. D. Chloroprocaine for epidural anesthesia in infants and children. **Pediatric Anesthesia**, v. 27, n. 6, p. 581-590, 21 mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pan.13134>. Acesso em: 15 jul. 2022.

VINALL, J. *et al.* Invasive Procedures in Preterm Children: brain and cognitive development at school age. **Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. 412-421, 1 mar. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-1863>. Acesso em: 03 out. 2022.

VOLLER, S. *et al.* Recently registered midazolam doses for preterm neonates do not lead to equal exposure: a population pharmacokinetic model. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 10, p. 1300-1308, 15 maio 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1429>. Acesso em: 18 fev. 2023.

WALKER, S. M. Biological and Neurodevelopmental Implications of Neonatal Pain. **Clinics in Perinatology**, v. 40, n. 3, p. 471-491, set. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2013.05.002>. Acesso em: 20 ago. 2022.

WALTER- NICOLET, E. *et al.* Premedication practices for neonatal tracheal intubation: results from the EPIPAIN 2 prospective cohort study and comparison with EIPIPAIN
1. **Paediatric and Neonatal Pain**, Paris, França, p. 1-13, 4 abr. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/pne.12048>. Acesso em: 18 jun. 2022.

WITT, N.; COYNOR, S.; EDWARDS, C.; BRADSHAW, H. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. **Current Emergency and Hospital Medicine Reports**, v. 4, n. 1, p. 1-10, mar. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40138-016-0089-y>. Acesso em: 20 ago. 2022.

WOLF, A. R. Pain, nociception and the developing infant. **Pediatric Anesthesia**, v. 9, n. 1, p. 7-17, jan. 1999. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9592.1999.9120254.x>. Acesso em: 20 ago. 2022.

ZIESENITZ, V. C. *et al.* Pharmacokinetics of Fentanyl and Its Derivatives in Children: a comprehensive review. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 57, n. 2, p. 125-149, 7 jul. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-017-0569-6>. Acesso em: 10 fev. 2023.

**APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA EM CADA BASE DE DADOS-
PALAVRAS CHAVES**

Bases de dados ou biblioteca virtual	Estratégias de busca
PubMed/Medline = 22 artigos	<p>("infant, newborn"[MeSH Terms] OR "Neonate"[Title/Abstract] OR "Neonates"[Title/Abstract] OR "Newborn"[Title/Abstract] OR "Newborns"[Title/Abstract] OR "Neonatology"[MeSH Terms] OR "Neonatology"[Title/Abstract] OR "Neonatal"[Title/Abstract] OR "Premature"[Title/Abstract] OR "Preterm Infant"[Title/Abstract] OR "Preterm Infants"[Title/Abstract] OR "infant, premature"[MeSH Terms]) AND ("Analgesia"[MeSH Terms] OR "Analgesia"[Title/Abstract] OR "Analgesias"[Title/Abstract] OR "Analgesics"[MeSH Terms] OR "Analgesics"[Title/Abstract] OR "Analgesic"[Title/Abstract] OR "Anodynes"[Title/Abstract] OR "Antinociceptive"[Title/Abstract] OR "Anesthesia"[MeSH Terms] OR "Anesthesia"[Title/Abstract] OR "Anesthetics"[MeSH Terms] OR "Anesthetics"[Title/Abstract] OR "Anesthetic"[Title/Abstract] OR "Sedation"[Title/Abstract] OR "Sedative"[Title/Abstract] OR "Sedated"[Title/Abstract]) AND ("Intensive Care Units"[MeSH Terms] OR "Intensive Care Units"[Title/Abstract] OR "Intensive care"[Title/Abstract] OR "ICU"[Title/Abstract] OR "Intensive cares"[Title/Abstract] OR "Critical Care"[MeSH Terms] OR "Critical Care"[Title/Abstract]) AND ("Intubation"[MeSH Terms] OR "Intubation"[Title/Abstract] OR "intubations"[Title/Abstract] OR "Orotracheal Intubation"[Title/Abstract] OR "tracheal intubation"[Title/Abstract] OR "endotracheal intubation"[Title/Abstract]) AND ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[Title/Abstract])</p>
LILACS = 02 artigos	<p>(neonate OR neonates OR newborn OR newborns OR neonatology OR neonatal OR premature OR "Preterm Infant" OR "Preterm Infants" OR "Recém-Nascido" OR "Recém-Nascida" OR "Recém-Nascidas" OR "Recém-Nascidos" OR neonato OR neonatos OR neonatologia OR "Recém-Nascido Prematuro" OR prematuro OR prematuros OR "Recién Nacido" OR "Recién Nacidos" OR "Recien Nacido Prematuro") AND (analgesia OR analgesias OR analgesics OR analgesic OR anodynes OR antinociceptive OR anesthesia OR anesthetics OR anesthetic OR sedation OR sedative OR sedated OR analgésicos OR analgésico OR antinociceptivos OR anódinos OR anestesia OR anestésicos OR anestésico OR sedação OR sedativo OR sedado OR sedación) AND ("Intensive Care Units" OR "Intensive care" OR "ICU" OR "Intensive cares" OR "Critical Care" OR "Unidades de terapia intensiva" OR "Unidade de terapia intensiva" OR "UTI" OR "CTI" OR "Centro de Terapia Intensiva" OR "Centros de Terapia Intensiva" OR "terapia intensiva" OR "centro intensivo" OR "centros intensivos" OR "cuidados intensivos" OR "cuidado intensivo" OR "Cuidados Críticos" OR "Cuidado Crítico" OR "Unidades de Cuidados Intensivos" OR "Unidade de Cuidados Intensivos") AND (intubation OR intubations OR "Orotracheal Intubation" OR "tracheal intubation" OR "endotracheal intubation" OR intubación OR intubação) AND (pain OR dor OR dolor) AND (db:("LILACS"))</p>

<p>SCOPUS = 64 artigos</p>	<p>TITLE-ABS-KEY(Neonate OR Neonates OR Newborn OR Newborns OR Neonatology OR Neonatal OR Premature OR "Preterm Infant" OR "Preterm Infants") AND TITLE-ABS-KEY(Analgesia OR Analgesias OR Analgesics OR Analgesic OR Anodynes OR Antinociceptive OR Anesthesia OR Anesthetics OR Anesthetic OR Sedation OR Sedative OR Sedated) AND TITLE-ABS-KEY("Intensive Care Units" OR "Intensive care" OR "ICU" OR "Intensive cares" OR "Critical Care") AND TITLE-ABS-KEY(Intubation OR intubations OR "Orotracheal Intubation" OR "tracheal intubation" OR "endotracheal intubation") AND TITLE-ABS-KEY(Pain)</p>
<p>Web of Science = 22 artigos</p>	<p>TS=(Neonate OR Neonates OR Newborn OR Newborns OR Neonatology OR Neonatal OR Premature OR "Preterm Infant" OR "Preterm Infants") AND TS=(Analgesia OR Analgesias OR Analgesics OR Analgesic OR Anodynes OR Antinociceptive OR Anesthesia OR Anesthetics OR Anesthetic OR Sedation OR Sedative OR Sedated) AND TS=("Intensive Care Units" OR "Intensive care" OR "ICU" OR "Intensive cares" OR "Critical Care") AND TS=(Intubation OR intubations OR "Orotracheal Intubation" OR "tracheal intubation" OR "endotracheal intubation") AND TS=(Pain)</p>

APÊNDICE B - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE INDUÇÃO ANESTÉSICA PARA INTUBAÇÃO TRAQUEAL

Fonte, Estudo, País	N, População	Intervenções	Resultados	Desfecho 1° e 2°	Limitações
<p><i>Krick et al.</i> (2018) Coorte Prospectiva e observacional EUA</p>	<p>N= 237 181/56 IT= 237 Média IG 28s: 27/30 Id 9: 2/26 Peso953g: 742/1200 Tentativas 2: 1/3 Masculino%122 51,5% RNMBP ≤ 1500g Média IG 28s e Peso 935g NEAR4NEOS Base de dados</p>	<p>Avaliar o impacto na segurança e EA durante IT com anestesia associada ou não ao BNM G1: Morfina com ou sem BZD + Atropina G2: FNT com ou sem BZD + Rocurônio+ Atropina G3: sem anestesia</p>	<p>Sedação com BNM (20,1%) durante IT eletiva em RNPT foi associado a menos tentativas de IT, menos EA e menos bradicardia. Sedação sem BNM (50,8%) foi associado ao aumento do número de tentativas de intubação e maior quedas de SpO₂. Sem medicação 26,8% Mais pesquisas prospectivas são necessárias para determinar se o uso de sedação com BNM é mais seguro que o uso de sedação sem BNM na IT eletiva em RNPT ≤ 1500g.</p>	<p>Indicações da IT: troca COT e primeira IT Avaliou número de tentativas IT, EA (HPIV, Bradicardia, Quedas de saturação (queda ≥20% SatO₂ pré-IT) n° tentativas, FC, EA</p>	<p>Dados de relatórios médicos. Pacientes RN não foram randomizados para receber diferentes medicações. Estudo realizado em 2 centros médicos na mesma cidade, pode limitar a generalização dos achados. Não informou a incidência de HPIV ou comprometimento neurológico com ou sem o BNM. Não descreve quais medicações utilizadas ou doses. 79% das IT com BNM foram realizadas por estudantes com necessidade de mais tentativas de IT o que pode aumentar o risco de HPIV, podendo mascarar o efeito protetor do fármaco. Tx de quedas de saturação foi maior neste estudo, comparado com outros devido a amostra pequena, baixo peso e RNPT EBP + suscetíveis (volume pulmonar e CRF menor).</p>
<p><i>Kort et al.</i> (2020) Multicêntrico Prospectivo (Dose ideal) Holanda</p>	<p>N=91 Neonatos IPN <28dv e necessidade de IT eletiva 8 Grupos: G1 menores IG Média IG 25,9/30,6 Peso 825/1560g Masc 58(64%)</p>	<p>Encontrar a dose inicial eficaz para sedação em neonatos de diferentes IG e IPN com menos efeitos colaterais. Propofol Dose: 1mg/kg EV + SF 0,9% 30s Baseada na sedação e EA, a dose foi aumentada ou diminuída (0,5mg/kg) até a dose ideal ser encontrada. Dose max 3,5mg/kg</p>	<p>A avaliação da dose ideal foi completada em apenas 2 grupos e não foi encontrada. Sedação sem EA foi alcançada mais frequentemente na dose 2mg/kg (28%), depois 1mg/kg (3%) e 1,5mg/kg (9%). Sedação eficaz sem EA é difícil alcançar com o propofol e a dose ideal em diferentes IG não pode ser determinada.</p>	<p>IRS (Intubation Readness Score) Nível de sedação 30s antes e 3 min depois da infusão do propofol. Viby-Mogensen Intubation Score Avalia a qualidade de IT. EA: hipotensão, mioclonia, rigidez torácica, broncoespasmo, insuf respiratória e/ou circulatória Hipotensão secundária ao propofol ocorreram em 59% dos pacientes (10 a 10min após infusão). Efetiva sedação é dose dependente. Conclusão:</p>	<p>Não avaliou a dose ideal devido à dificuldade de inclusão de pacientes em vários grupos. Devido à dificuldade consentimento dos pais, baixa incidência de IT e maiores IG. Desfecho primário foi alcançado em apenas 13% dos pacientes. Com isso, o estudo foi finalizado prematuramente Hipotensão definida com uma única medida da PAM inferior a IG após 60 min da</p>

	Indicações: SDR, Apnéia, Sepse, Insuf respiratória, eletiva (pré-op e troca de COT)		O efeito sedativo do propofol e a hipotensão são imprevisíveis e mostram variabilidade individual em neonatos. A variabilidade interindividual no efeito do propofol foi mais importante que a IG e IPN em predir o efeito	Dificuldade de alcançar sedação sem EA significantes com uma única dose de propofol em bolus. Efeitos e EA nos neonatos são imprevisíveis e altamente variáveis. Deve ser considerado avaliando cada paciente e a dose titulada com base na sedação avaliando a PAM e hemodinâmica.	infusão e não avaliou a perfusão cerebral durante a hipotensão Propofol pode não ser considerado ideal para IT em neonatos.
Badiee <i>et al.</i> (2021) Randomizado Controlado Duplo-cego Irã Classificação	N=80 RNPT ≤ 37s com SDR em CPAP com necessidade de surfactante INSURE Média IG 29,5/30,1 29,2/34,4 Peso 916/1954g 1121/2467g Masc 57,5/72,5%	Avaliar os efeitos do MDZ como sedação para IT em prematuros antes da administração de surfactante.	Grupo 1: n= 40 MDZ 150µg/kg EV + Atropina 10µg/kg Grupo 2: n= 40 Placebo-Solução Salina + Atropina	Sinais vitais monitorizados e dor avaliada através da PIPP e FANS . Duração, falha, e resistência durante a IT, SatO2. Escala Hans Cooper (Sedação): facilidade da laringoscopia, posição cordas vocais, tosse, relaxamento mandíbula e movimentos dos membros. Grupo que recebeu MDZ teve melhor resultado com menos complicações, sinais vitais estáveis, mais conforto e menos dor. (FC, PA, SatO2) Score PIPP foi menor neste grupo. MDZ reduz stress e resistência durante a IT e consequentemente a dor.	Concentração plasmática do fármaco não foi analisada e a amostra foi pequena.
*Chollat <i>et al.</i> (2019) Estudo Retrospectivo França	N=54 RNT e RNPT IG 23+6 a 41s+3 Peso 590 a 3990g	Avaliar a eficácia e segurança do remifentanil contínuo como anestésico para IT eletiva	Remifentanil contínuo para diminuir efeito colateral SP1: n=16 0,5µg/kg/min SP2: n=10 0,25 -0,5µg/kg/min SP3: n=28 0,1- 0,4µg/kg/min Máx 1µg/kg + Atropina 10 10µg/kg bolus Remifentanil suspensa infusão quando IT foi bem-sucedida ou após início da laringoscopia e no max 10min Se rigidez torácica: Mivacurio 0,2mg/kg ou Naloxone 0,1mg/kg	Monitorização: FC, FR, PAM, Sat O2 e duração da IT. Score de dor APN Acute Pain in Newborn Infants Score sedação: Hans and Cooper Indicação: SDR 74%, ECN 15%, EHI 7% , cirurgia 1%, RNM 2% Remifentanil e atropina promovem condições satisfatórias de IT, porém efeitos colaterais como rigidez torácica é um risco potencial associado com a dose total recebida. Remifentanil administrado com dose mínima efetiva +hipnótico + curare pode ser mais seguro.	87% IT em boas condições e 22% efeitos adversos (SP1 e 2) Rigidez torácica 11% Problemas respiratórios 9% Laringoespasmos 2% Bradycardia 23% Quedas de saturação 37% Efeitos associados com a dose, anestesia geral é inapropriada quando feita com apenas 1 opioide. Remifentanil 10µg/kg quando associado a MDZ ou propofol apresenta melhor sedação com menos efeitos colaterais. Efeito dose- dependente para causar efeitos colaterais, além de

			O uso foi descontinuado entre SP2 e SP3 devido a EA.		variabilidade inter individual. estudo retrospectivo pode haver dados perdidos, amostra pequena, Score de dor em apenas 45% das IT, protocolo modificado 2x, usou vagolítico e opioide apenas e não usou BNM, poderia diminuir a rigidez torácica.
*Ozawa <i>et al.</i> (2019) Coorte Retrospectiva EUA NEAR4NEOS	N= 2260 IT Número de pacientes 898 Id 0 - ≥28d Peso IG 25-34s Masc 60%	Determinar o impacto da anestesia para IT, seus EA, severa queda de saturação e sucesso na 1° tentativa. Avaliou EA da IT severos e EA não severos e queda de saturação e sucesso na 1° tentativa.	Grupo 1: 47% Sedação + BNM Fentanil 96% Grupo 2: 17% Sedação Fentanil 42% Morfina 34% Fentanil +MDZ 12% Grupo 3: 36% Nenhum fármaco Indicação: SDR, insuf respiratória, surfactante, choque , extubação não planejada)	O uso de sedação com bloqueio neuromuscular foi associado a desfechos favoráveis de IT e altas taxas de sucesso na 1° tentativa. Este estudo corrobora a recomendação do uso padrão de sedação com bloqueio neuromuscular em ITs não urgentes. Grupo que recebeu BNM teve menos efeitos adversos e sucesso na primeira tentativa de IT comparado com os demais grupos. Grupo que recebeu apenas sedação teve mais efeitos colaterais comparado com sem medicação. Grupo 1 10% Grupo 2 29% Grupo 3 23%	Estudo observacional, resultados não mostram a inferência causal. Dados retirados de base de dados multicêntricos podendo haver erros. EA da IT foram relatados pela equipe médica, pode ter sido subnotificado. Variabilidade entre as UTIN, medicações, profissionais, tipos de pacientes. Grupo 1 que usou sedação + BNM tinha IG, peso e idade cronológica maior.
Walter-Nicolet, <i>et al.</i> (2021) Observacional Prospectivo França EPIPAIN 2	n=121 IT eletivas 121 Neonatos nos primeiros 14dv UTIN 82,6% UTIP 17,4% EPIPAIN 2	Analisar práticas anestésicas para IT- 47% com anestesia e 53% sem anestesia. 15 diferentes regimes, maioria propofol e sufentanil sozinhos ou em combinação Propofol 26% Sulfentanil 24% cetamina 12%	Apesar de evidências atuais sobre os efeitos adversos da IT sem anestesia e efeitos imediatos e de longo prazo sobre a dor no cérebro em desenvolvimento, uma porcentagem significativa de médicos franceses não faz indução anestésica antes desse procedimento.		Dados tem 10 anos e as práticas mudaram. Cuidadores podem ter mudado as práticas durante o estudo. Dados coletados durante 24h, autores não conseguiram avaliar a veracidade dos dados inseridos pelos cuidadores durante o procedimento.
Fleishman, <i>et al.</i> (2017) Observacional Prospectivo EUA	Neonatos transferidos de outros hospitais 21 meses N=98 39/38	Avaliar se a implementação de um protocolo para IT eletiva melhora o índice de anestesia em uma UTIN. Hipótese que os neonatos que recebem anestesia para IT têm menores scores de	IT eletivas: Fentanil 3 µg/kg EV em 2min associado ou não a: Atropina 0.02 mg/kg/dose Vecurônio	Administração de anestésicos para induzir as IT aumentaram de 34 para 82% Adotar uma diretriz associada a medidas educacionais para padronizar fármacos anestésicos antes das ITs	Devido a pequena amostra de IT avaliadas, não foi possível avaliar se o uso do anestésico facilita a IT de estudantes. Principal limitação: pontuações de dor neonatal, embora amplamente adotadas,

	32,1-45,9s 29-47s 64 IT eletivas foram avaliadas	dor, diminui o número de tentativas e não apresentam efeitos adversos.	0,01 mg/kg dependendo do tipo de paciente Escolhidas por serem familiares a equipe e dados fornecidos pela literatura. Indicações da IT; insuficiência respiratória Laserterapia ou exames diagnósticos. Fármacos como morfina e MDZ foram utilizados e considerados fora do protocolo.	eletivas aumenta essa prática. O regime diminuiu scores de dor (NIPS), porém não diminuiu o número de tentativas	podem não refletir com precisão a experiência dolorosa durante o procedimento. Número pequeno de pacientes e médicos preenchem formulários que podem ter erros.
Kaushal; Placencia; Maffei; Chumpitazi (2020) Coorte Retrospectiva EUA	n= 99 prescrições com Fentanil IN foram inseridas n=54 pacientes receberam 67 doses para 61 procedimentos e 32 doses excluídas IG 24 a 36s (26) IPN 33,1-45,4(38,1)	Descrever o uso IN do Fentanil para controle da dor na UTIN e avaliar sua segurança. Dose 1,46 µg/kg 1,5µg/kg Média 0,5 a 2 µg/kg.	Administração IN é vantajosa quando o paciente não tem acesso venoso para promover analgesia segura e eficiente. Rápida absorção na mucosa nasal para SNC e corrente sanguínea com rápido início de ação parecido com EV. Não passa pelo metabolismo de primeira passagem no fígado, aumentando a biodisponibilidade do fármaco. Não apresentou efeitos adversos: rigidez torácica, depressão respiratória ou necessidade de reversão com naloxone Fentanil é apropriado para analgesia em RN.	Indicação: IT 40%, Extubação acidental 2% Passagem de PICC 12% Segunda dose necessária em 3 IT, 1 PICC, 1 SNG, 1 CVU) MDZ foi administrado em 32 casos (48%) BNM administrado em 4 pacientes antes da IT e não foi devido a rigidez torácica. 59% meninas IG 24,1-36,1 IPN 33,1-45,4	Dúvidas se todos os pacientes receberam a medicação. A dose EV é igual a IN e é codificada no sistema como fentanil EV para uso IN, por isso alguns pacientes podem ter recebido fentanil EV. Para evitar isso vários investigadores revisando as prescrições, inconsistências e acurácia dos dados.
Tauzin <i>et al.</i> (2021) Multicêntrico Randomizado Controlado Duplo cego 2021 França PRETTINEO	n=173 RN 24-37s	Avaliar o neurodesenvolvimento durante 2 anos após o uso de Atropina e Propofol ou Atropina, Atracúrio e Sulfentanil para IT eletiva em neonatos. Grupo 1: n= 91 Atropina 15µg/kg + Propofol 2,5mg/kg >1kg 1mg/kg <=1kg Grupo 2: n=82	Frequência de quedas de saturação prolongada não foi diferente entre os grupos. Estudo mostra o resultado da avaliação do neurodesenvolvimento com 2 anos de idade corrigida. Propofol não está associado a alto risco de morte ou comprometimento neurológico	Hipotensão 13,3% Grupo 1 Avaliação do neurodesenvolvimento 22-26 meses de idade corrigida. ASQ: ages and stages questionaries	Estudo pode ser subestimado devido ao pequeno número de pacientes e o cálculo da amostra não se baseou nos resultados dos 2 anos. Dificuldade de ter o consentimento dos pais. Não tinham dados sobre as condições socio-econômicas dos pais. Avaliação entre os 22 e 26 meses pode ocorrer viés entre os com

		Atropina 15µg/kg +Atracúrio 0,3mg/kg+ Sulfentanil 0,2µg/kg>1kg 0,1µg/kg<=1kg Excluídos devido a falta de consentimento dos pais ou nunca foram entubados.			idades menores ou mais velhos, mas não teve diferença significativa entre os 2 grupos. Não avaliou especificamente o efeito hipotensor do propofol devido à baixa frequência desse evento. Diferenças entre peso e sexo em cada grupo pode ter causado viés.
Durrmeyer, <i>et al.</i> (2018) Multicêntrico Randomizado Controlado Duplo-cego França	N=173 IG 26-34s Meninos 49/69% Peso médio 1400/1273g	Comparar a queda de saturação prolongada de O2 durante a IT eletiva ou semi-eletiva depois de: Grupo 1 N=89 Atropina 15µg/kg + Propofol 2,5mg/kg >1kg 1mg/kg <=1kg Grupo 2 N=82 Atropina 15µg/kg +Atracúrio 0,3mg/kg+ Sulfentanil 0,2µg/kg>1kg 0,1µg/kg<=	Rn submetidos a IT eletiva, a frequência de queda de saturação prolongada não diferiu significativamente entre os 2 grupos.	Indicação da IT; SDR, Apnéia, pré-operatório) Desfecho primário avaliou a queda de saturação prolongada (sat<80% por >1 min entre o fármaco e a IT), usando análise de intenção de tratar. Desfecho secundário avaliou as características do procedimento e tolerância (nº tentativas, duração, tempo para recuperar respiração espontânea e movimento dos membros).	Estudo foi interrompido por razões logísticas, antes da total inclusão dos pacientes e a taxa de quedas de saturação em ambos os grupos foi maior que o esperado. Viés devido a diferença entre os grupos: peso, sexo, interrupção prematura do estudo. Intubação nasotraqueal não pode ser extrapolada para IT, pois diferem na técnica e tempo de procedimento.
Truong <i>et al.</i> (2019) Estudo Observacional prospectivo EUA 2019	N= 35 IG média 31s 4/7 25,9-37,3 Masc 66% Peso médio 1511g (780-3235g)	Avaliar mudanças na PA, DC e saturação cerebral de O2 com a administração de anestesia para IT eletiva neonatal	Atropina 0,02mg/kg +Fentanil 2µg/kg ou Morfina 0,1mg/kg e Cisatracúrio 0,2mg/kg Indicações da IT: SDR, Pneumotórax, proteção VAS , convulsão, pré-operatório	Início da monitorização 5 min antes da anestesia e continuou até início dos movimentos espontâneos. 30% dos RN apresentaram hipotensão >=20% depois da medicação. A hipotensão não está associada com qualquer mudança significativa da saturação cerebral de O2 ou DC.	Mais dados são necessários para avaliar as alterações hemodinâmicas e desfechos clínicos associados a anestesia antes da IT. Amostra pequena com heterogenicidade dos pacientes com diversas IG. Não foi avaliado agitação ou desconforto antes do procedimento, elevando falsamente a PA.

**ANEXO A - ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DOR, AGITAÇÃO E SEDAÇÃO
NEONATAL - NEONATAL PAIN, AGITATION AND SEDATION SCALE (N-PASS)**

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	Irritado 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 score > 3.

Verificada 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.

Fonte: Adaptado de Balda e Guinsburg (2019)